

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,
RIABILITAZIONE, OFTALMOLOGIA, GENETICA E
SCIENZE MATERNO-INFANTILI - DINOEMI**

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA



TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**“Neuromonitoraggio non invasivo continuo attraverso
gli indici di autoregolazione cerebrale NIRS-derivati e
correlazione con outcome neurologico in una coorte di
neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale e
Pediatria”**

Relatore:

Prof. Mohamad Maghnie

Candidato:

Dott. Angelo Florio

Correlatori:

Dott. Andrea Moscatelli

Dott. Stefano Pezzato

Anno accademico 2020-2021

INDICE

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI.....	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	6
1.1 Neuromonitoraggio Multimodale	6
1.2 Autoregolazione Cerebrovascolare: basi fisiopatologiche	10
1.3 Stima del flusso ematico cerebrale nella pratica clinica	15
1.4 Monitoraggio continuo dell'autoregolazione cerebrale	19
1.5 Tecniche di neuromonitoraggio dell'autoregolazione cerebrale non invasive	25
1.5.1 <i>Tecniche di Neuromonitoraggio non invasivo NIRS-based</i>	26
1.5.2 <i>Alternative non-invasive per il monitoraggio dell'autoregolazione cerebrale</i>	28
1.5.3 <i>Monitoraggio dell'autoregolazione cerebrale nella popolazione pediatrica e neonatale: correlazione con outcomes clinici</i>	29
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	33
3. MATERIALI E METODI	33
3.1 POPOLAZIONE DI STUDIO	33
3.2 VALUTAZIONE DEGLI INDICI DI AUTOREGOLAZIONE CEREBRALE.....	35
3.2.1 <i>Indice di correlazione tra CrSO₂ e pressione arteriosa media: COx</i>	36
3.3 DEFINIZIONE DELL'OUTCOME NEUROLOGICO	37
3.4 ANALISI STATISTICA	38
4. RISULTATI	39
5. DISCUSSIONE	43
6. BIBLIOGRAFIA	48

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

ABP: Pressione Arteriosa Sistemica	LLA: <i>Lower Limit of Autoregulation</i>
ABPopt: Pressione Arteriosa ottimale	MAP: Pressione Arteriosa Media
AC: Autoregolazione Cerebrale	MMNM: Multi-Modal Neuro-Monitoring
aEEG: amplitude integrated Electroencephalography	MRI: Magnetic Resonance Imaging
ANE: Acute Neurological Events	NICU: Neonatal Intensive Care Unit
CA: Cerebral Autoregulation	NIRS: Near InfraRed Spectroscopy
CBF: Flusso Ematico Cerebrale	NO: Ossido Nitrico
CBV: Volume ematico Cerebrale	NOS: Ossido Nitrico Sintasi
COx: indice ossimetrico cerebrale	O2Hb: emoglobina ossigenata
CPP: Pressione di Perfusionione Cerebrale	PaO2: pressione arteriosa parziale di ossigeno
CPPopt: Pressione di Perfusionione Cerebrale ottimale	PaCO2: pressione arteriosa parziale di anidride carbonica
CR: Reattività Cerebrovascolare	PC-AC: ventilazione Controllata Assistite a Controllo di Pressione
CrSO2: Ossigenazione Tissutale Regionale Cerebrale	PICU: Pediatric Intensive Care Unit
CT: computed tomography	PRx: Indice di Reattività Pressorio
ECMO: <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>	rSO2: Ossigenazione Tissutale Regionale
EII: encefalopatia ipossico-ischemica	TBI: Traumatic Brain Injury; trauma cranico
FiO2: Frazione Inspirata di Ossigeno	TCD: Doppler Trans-cranico
GEEs: <i>generalized estimated equations</i>	THb: emoglobina cerebrale totale
HFOV: High Frequency Oscillatory Ventilation	THI: Indice di emoglobina tissutale
HHb: emoglobina deossigenata	TICR%: <i>Time In Critical Region %</i>
HR: Frequenza Cardiaca	TINP: Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica
ICP: Pressione intracranica	ULA: <i>Upper Limit of Autoregulation</i>
INVOS: IN Vivo Optical Spectroscopy	VC-AC: Ventilazione Controllata Assistita a Controllo di Volume
IQR: range interquartile	vEEG: video- Electroencephalography
IVH: emorragia intraventricolare	

ABSTRACT

Neonati critici ricoverati in Terapia Intensiva sono a rischio di instabilità emodinamica, ipoperfusione cerebrale e danno neurologico. La NIRS è una metodica *bedside* non invasiva che misura la CrSO₂. A partire da tali dati, un software dedicato (ICM+) consente di monitorare l'AC rilevando disregolazioni del CBF.

Oggetto di questa tesi, esperienza pilota di un più ampio studio osservazionale prospettico in corso, è valutare la correlazione tra disturbi dell'AC e *outcome* neurologico in neonati post-chirurgici.

Tra luglio e ottobre 2022 sono stati inclusi 10 neonati sottoposti a chirurgia per cardiopatie congenite e malformazioni toraco-addominali ricoverati presso la TINP dell'IRCCS G. Gaslini.

Il monitoraggio invasivo dell'ABP e della CrSO₂ costituisce lo standard di cura nel post-operatorio ed è implementato dall'utilizzo del Software ICM+ per il calcolo del CO_x: coefficiente di correlazione CrSO₂-ABP. Valori di CO_x>0.3 sono stati proposti come *marker* di alterata AC: in letteratura è descritta l'associazione con *outcome* neurologici avversi.

Per valutare l'*outcome* neurologico, state eseguite eco-encefalografie seriate e approfondimenti TC/RM encefalo, se indicato.

Per le analisi statistiche univariate sono stati usati test non parametrici e per l'analisi multivariata *GEE*.

5 neonati su 10 hanno sviluppato lesioni neuroradiologiche con valori di CO_x significativamente più positivi (-0.024 vs 0.022, $p=0.032$) e una percentuale di tempo di monitoraggio con CO_x>0.3 e 0.5 (25.9% vs 17.5%, $p=0.008$; 13.8% vs 9.7%, $p=0.032$) significativamente più elevata rispetto ai neonati senza ANE. L'analisi multivariata ha confermato un'associazione significativa tra CO_x positivi e peggior *outcome*. L'infusione di adrenalina è risultata indipendentemente associata a CO_x più elevato.

Concludendo, benchè lo studio debba essere esteso a più pazienti, l'implementazione del monitoraggio dell'AC tramite ICM+ potrebbe consentire di rilevare alterazioni del CBF associate a complicanze neurologiche.

Critically ill neonates admitted to the ICU are at risk of hemodynamic instability with cerebral hypoperfusion and neurological damage. NIRS is a noninvasive bedside method that measures CrSO₂. A dedicated software (ICM+) can derive an index of CA, allowing its continuous monitoring.

The object of this dissertation, a pilot experience of a larger ongoing prospective observational study, is to evaluate the correlation between CA impairment and neurological outcomes in post-surgical neonates.

Ten infants undergoing surgery for congenital heart diseases and thoracoabdominal malformations admitted to IRCCS G. Gaslini NICU-PICU were enrolled between July and October 2022.

Invasive monitoring of ABP and CrSO₂ is part of the perioperative standard monitoring, implemented using the ICM+ Software to calculate the CO_x: CrSO₂-ABP correlation coefficient. CO_x values >0.3 have been proposed as a marker of altered CA and adverse neurological outcomes by recent literature.

Serial ultrasound, CT, and MRI scans of the brain were performed to rule out any brain injuries.

Nonparametric tests were used for univariate statistical analyses, and GEEs models were applied for multivariate analysis.

Five out of 10 infants developing neuroradiologic lesions showed significantly more positive CO_x values (-0.024 vs. 0.022, $p=0.032$) and a significantly higher percentage of monitoring time with CO_x>0.3 and 0.5 (25.9% vs. 17.5%, $p=0.008$; 13.8% vs. 9.7%, $p=0.032$) than infants without brain injury. Multivariate analysis confirmed a significant association between positive CO_x and worse outcome. Epinephrine infusion was independently associated with higher CO_x values.

In conclusion, although more data on larger cohorts are needed, implementing ICM+-based CA monitoring could help detect CBF alterations associated with neurological complications.

1. INTRODUZIONE

I pazienti ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica costituiscono una popolazione ad alto rischio di instabilità emodinamica, che può realizzarsi come conseguenza diretta delle gravi patologie sottostanti o come effetto collaterale delle terapie necessarie al loro trattamento. Tale condizione può portare ad ipoperfusione d'organo, condizionando complicanze neurologiche con esiti potenzialmente gravi e permanenti. In questo contesto, il monitoraggio continuo dei parametri vitali con tecniche invasive e non-invasive, ha come fine ultimo quello di aumentare la sicurezza del paziente durante le fasi acute della malattia o durante procedure ed interventi chirurgici.

Tale obiettivo viene perseguito innanzitutto evitando che livelli di ossigenazione tissutale troppo bassi e/o una pressione arteriosa insufficiente, specie se protratti, possano portare ad un danno secondario ad ipoperfusione cerebrale.

L'encefalo, infatti, rispetto ad altri organi presenta la minore tolleranza ad ipossia ed ischemia, essendo d'altra parte deputato alle funzioni più nobili e direttamente condizionanti lo sviluppo neuro-cognitivo dell'individuo. Ecco perché l'alterazione dei meccanismi preposti alla fisiologica autoregolazione della perfusione cerebrale può compromettere l'*outcome* neurologico dei pazienti pediatrici critici che necessitano di assistenza in Terapia Intensiva.

1.1 Neuromonitoraggio Multimodale

Partendo dall'elaborazione di questi concetti e dalla revisione delle evidenze riguardo all'*outcome* neurologico dopo ricovero in terapia intensiva, recentemente la comunità scientifica internazionale nel campo delle cure intensive sta sempre più focalizzando l'attenzione su come garantire il miglior *outcome* neurologico e funzionale globale (anche e soprattutto in termini di sviluppo motorio e cognitivo a distanza) piuttosto che solo sulla sopravvivenza durante la fase acuta.

A tal proposito, l'introduzione e l'uso combinato di metodiche avanzate di monitoraggio invasivo e non-invasivo al letto del paziente ha consentito l'acquisizione e l'elaborazione di dati sulla funzionalità cerebrale non disponibili in passato.

L'insieme di queste metodiche è definito come Neuromonitoraggio Multimodale ed è diventato uno standard di cura per guidare la gestione del paziente critico nel contesto della Sala Operatoria e nelle Unità di Terapia Intensiva nei centri di alto livello.

Il Neuromonitoraggio multimodale si avvale dell'uso combinato di diverse tecniche di monitoraggio fisiologico che consentono di esplorare da diversi punti di vista il Sistema Nervoso Centrale, evidenziando precocemente fenomeni di disfunzione cerebrale.

L'utilizzo di tali metodiche si focalizza in particolare sull'ottenimento di dati indiretti riguardo l'adeguatezza di flusso ematico cerebrale e ossigenazione cerebrale attraverso diverse combinazioni di dati anatomici e funzionali (Fig. 1, Fig.2).

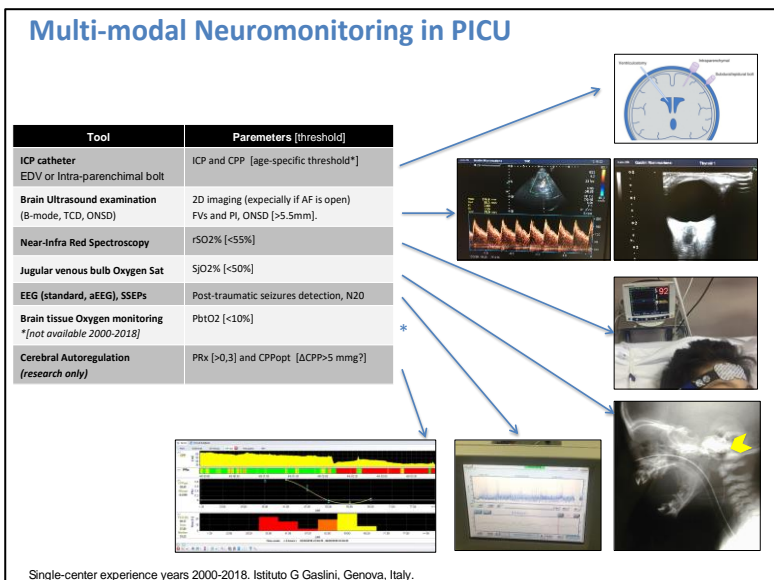


Figura 1: multi-modal neuromonitoring (IGG experience 2000-2018)

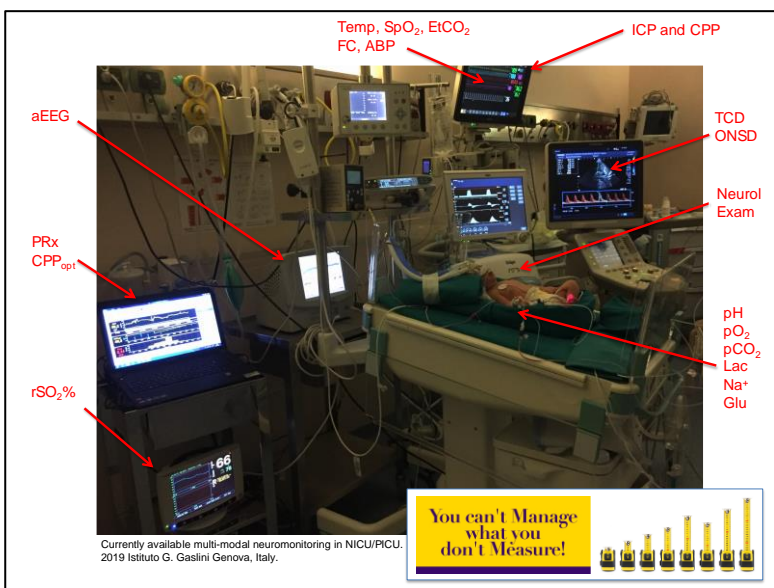


Figura 2: Currently available multi-modal neuromonitoring in NICU/PICU 2019 Istituto G. Gaslini Genova, Italy

Il monitoraggio invasivo continuo della pressione intracranica (ICP), l'esame clinico neurologico e la TAC sono stati, per anni, i metodi principali di monitoraggio dei pazienti con trauma cranico grave. Sebbene l'esame clinico neurologico sia una componente essenziale del neuromonitoraggio multimodale, la sua accuratezza è spesso ostacolata dalla sedazione del paziente o da concomitanti squilibri metabolici.

Con l'aggiunta al monitoraggio invasivo della ICP, della misurazione dell'ossigenazione regionale del tessuto cerebrale (CrSO₂), della valutazione dell'autoregolazione cerebrale mediante l'indice di reattività pressoria (PRx), il neuromonitoraggio multimodale è significativamente più sensibile nel rilevare tempestivamente i primi segni di ipoperfusione cerebrale. Ciò consente interventi terapeutici tempestivi atti all'ottimizzazione del flusso ematico cerebrale ed al trattamento dell'ipertensione endocranica.

Tra le strategie di monitoraggio non invasivo più comuni annoveriamo inoltre l'Eco Color Doppler transcranico (TCCD), la misurazione del diametro della guaina del nervo ottico (ONSD) e l'elettroencefalografia in continuo (cEEG). Il vantaggio di una valutazione affidabile e non invasiva è l'individuazione precoce dei cambiamenti dei parametri fisiologici al letto del paziente.

Il TCCD viene solitamente eseguito utilizzando una sonda da 2-2,5 MHz che consente di visualizzare le principali strutture ed i vasi cerebrali, rilevando la velocità del flusso sanguigno cerebrale nelle arterie del circolo di Willis. La finestra acustica che sfrutta il ridotto spessore della squama temporale è quella più comunemente utilizzata. Il mesencefalo può essere identificato bilateralmente e lo spostamento della linea mediana del cervello può essere misurato insieme alla velocità del flusso sanguigno delle arterie cerebrali (sistolico e diastolico). Le arterie del poligono di Willis non sono sensibili alle variazioni di CO₂, di conseguenza, un aumento della velocità di flusso (in assenza di aumento di flusso carotideo) si associa a vasospasmo. Invece, la perdita della componente diastolica dello spettro Doppler si associa ad ipertensione endocranica. Ciò si traduce nell'aumento dell'indice di pulsatilità (PI, $PI = \frac{\text{Peak Systolic Velocity} - \text{End Diastolic Velocity}}{\text{Mean Velocity}}$).

Attraverso lo studio dello spettro Doppler dell'arteria cerebrale media (MCA) è possibile la stima non invasiva della pressione di perfusione cerebrale e della pressione intracranica.

$eCPP = ABPm \times FVd/FVm + 14$, siccome $CPP = ABPm - ICP$, $ICP = ABPm - CPP$

$ICP = ABPm - ABPm \times FVd/FVm - 14 = ABPm \times (1 - FVd/FVm) - 14$

eCPP: estimated cerebral perfusion pressure

eICP: estimated intracranial pressure

ABPm: mean arterial blood pressure

FVd: diastolic flow velocity

FVm: mean flow velocity

In pazienti adulti con lesioni cerebrali, eICP ed eCPP hanno un elevato valore predittivo negativo nell'escludere l'ipertensione intracranica. Ulteriori studi sono necessari per valutare l'accuratezza di eICP ed eCPP nella popolazione pediatrica.

Anche, l'ONSD è un possibile indicatore non invasivo di ipertensione intracranica. Il nervo ottico fa parte del sistema nervoso centrale ed è circondato dal liquido cerebrospinale. Poiché la guaina del nervo ottico è distensibile, ne consegue che l'ONSD cambia rapidamente con le variazioni di pressione del liquido cerebrospinale e quindi con le variazioni di ICP. L'ONSD viene misurato 3 mm posteriormente al globo oculare utilizzando un trasduttore lineare ad alta frequenza (>7,5 MHz), lungo un asse perpendicolare al nervo ottico. In pediatria, non esiste un cut-off univoco di ONSD in grado di discriminare una condizione di ipertensione endocranica, con un'ampia variabilità in base all'età.

Sia il TCCD che l'ONSD sono considerate parte della tecnica ecografica point-of-care (POCUS) e quindi parte fondamentale dell'esame clinico dei pazienti critici. L'approccio più prudente è quello di utilizzare valori positivi come indicazione ad un'escalation a monitoraggi invasivi o ad imaging avanzato. Ad oggi, nel bambino, valori negativi non consentono di escludere l'ipertensione endocranica e vanno interpretati con cautela nell'ambito del quadro clinico di ogni paziente.

L'EEG richiede personale addestrato per l'impostazione e l'interpretazione e consente di ottenere dati di alta qualità che possono fornire informazioni cruciali relativamente al livello

di sedazione, alla sofferenza post-anossica, ad eventi ischemici ed all'eventuale comparsa di fenomeni epilettici subclinici.

Le società scientifiche raccomandano il monitoraggio continuo dell'EEG (cEEG) in pazienti critici. Questo concetto diventa cruciale nelle Unità di Terapia Intensiva Neonatali e Pediatriche, dove sono state segnalate crisi epilettiche subcliniche nel 7-46% dei pazienti in coma e dove i pazienti sono a rischio di insulti al sistema nervoso centrale (stroke, ad esempio dopo chirurgia cardiaca, infezioni del sistema nervoso centrale, ipoperfusione cerebrale). Esistono diversi tipi di monitoraggio EEG. Il gold standard è rappresentato dal cEEG. L'EEG integrato in ampiezza (aEEG) e l'EEG quantitativo (qEEG) sono di facile interpretazione, anche da parte di personale non specializzato. Si tratta, tuttavia, di metodiche in grado di fornire informazioni preziose al letto del paziente, con sensibilità e specificità paragonabili a quelle del cEEG per quanto riguarda l'identificazione della depressione dell'attività elettrica cerebrale e delle crisi elettriche.

1.2 Autoregolazione Cerebrovascolare: basi fisiopatologiche

La capacità del sistema vascolare cerebrale di regolare le resistenze vascolari cerebrali (CVR) in risposta a fattori locali e sistemici è definita come reattività cerebrovascolare (CR).

$$\text{CBF} = \frac{\text{MAP} - \text{ICP}}{\text{CVR}}$$

CPP = MAP – ICP = Pressione di Perfusione Cerebrale

ICP = Pressione Intracranica

CVR = Resistenze vascolari Cerebrali

L'autoregolazione cerebrale (AC) è il meccanismo omeostatico fisiologico che consente di mantenere un flusso ematico cerebrale costante (CBF) a fronte di modifiche della pressione arteriosa media (MAP) e della pressione di perfusione cerebrale (CPP)

Essa è conseguenza di un delicato equilibrio esistente tra meccanismi di vasodilatazione e vasocostrizione a livello del letto vascolare cerebrale.

Il fine meccanismo alla base della stessa risiede prevalentemente nella vasoreattività cerebrovascolare miogena, ovvero la capacità della muscolatura vascolare liscia di rispondere a modifiche della pressione trans-murale.

La modulazione del tono vascolare in relazione alla pressione intraluminale è il meccanismo principale della regolazione del CBF. Esso è regolato dalle proprietà meccanorecettoriali delle cellule muscolari lisce che rivestono le arterie cerebrali.

In risposta ad un aumento della pressione intraluminale, si verifica la depolarizzazione della membrana cellulare e la vasocostrizione calcio dipendente, mentre il contrario accade a bassa pressione intraluminale, con conseguente vasodilatazione cerebrale ¹

L'autoregolazione del flusso è rappresentata da una curva sigmoideale, con CBF stabile su un intervallo di pressione perfusione cerebrale (CPP), i cui determinanti sono rappresentati dalla pressione arteriosa media (MAP) e dalla pressione intracranica (ICP).

Quando i valori di MAP scendono al di sotto del limite inferiore o superano il limite superiore della capacità di autoregolazione, si genera una circolazione pressione-dipendente, con potenziali complicanze ischemiche o emorragiche ² (Fig.3).

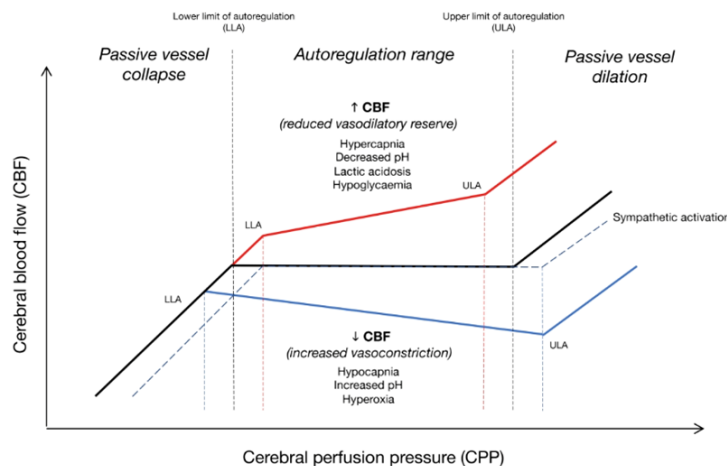


Fig. 3 Esempio grafico della curva dell'autoregolazione cerebrale

Recenti evidenze hanno portato a rivedere la teoria classica mostrando un plateau di autoregolazione molto più breve, caratterizzato da una leggera pendenza, indicando, quindi, un certo grado di dipendenza del CBF dalla MAP, anche nel contesto dell'intervallo di autoregolazione. ^{3,4}

La reattività cerebrovascolare miogena è spesso considerata come sinonimo di autoregolazione cerebrale. In realtà, il meccanismo di autoregolazione cerebrale dipende da meccanismi più complessi e articolati.

La sede dell'autoregolazione cerebrale è rappresentata dai vasi arteriosi cerebrali di resistenza. Si tratta di piccole arteriole precapillari, con un diametro di qualche centinaio di micron, responsabili dei meccanismi attivi di vasocostrizione e vasodilatazione,^{5,6} che si verificano entro una gamma di frequenze comprese tra 0.05 e 0.005 Hz^{7,8} (Fig. 4)

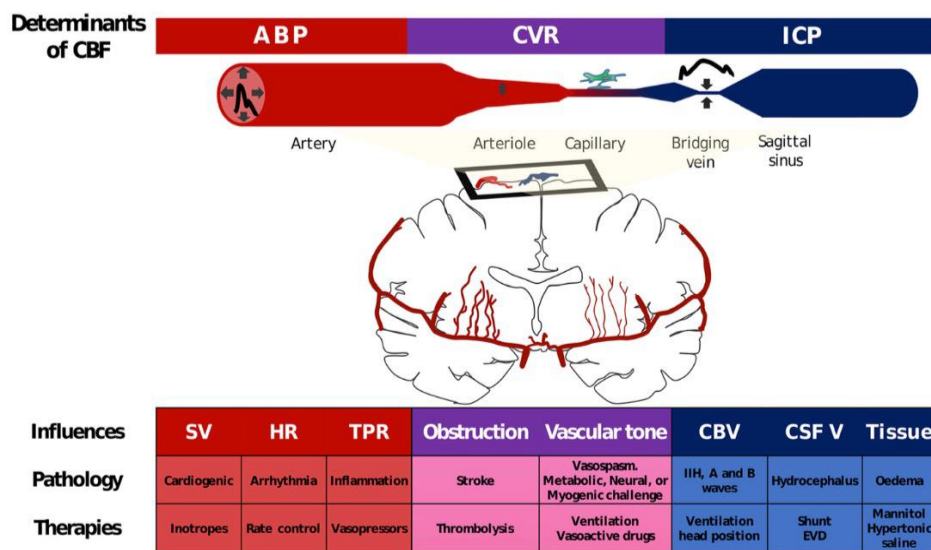


Fig. 4 da "Donnelly et al. Critical Care (2016) 20:129"

La Tabella 1 descrive i meccanismi ipotizzati e potenzialmente coinvolti nella regolazione del CBF nell'uomo.

Table 1 Classical theories of cerebral blood flow control. CBF, cerebral blood flow; NT, neurotransmitter. *Lactate and pyruvate are by-products of metabolism known to be associated with impaired cerebral autoregulation in adult TBI. Causality is uncertain, as these may modulate the pH of the microenvironment dictating downstream changes in vascular tone, or may be purely a marker of disease severity.

Classical theory of control	Summary of mechanism	Hypothesised main players	Limitations of theory
Myogenic	Transmural pressure stretch of the cerebral vessels stimulates tunica media smooth muscle contraction to regulate flow.	Calcium channels Renin-angiotensin system	Limited to 'reflex' mediated control of vascular tone in response to changes in CBF. Unlikely to occur in isolation.
Endothelial	Endothelial shear stress experienced during changes in perfusion pressure and CBF lead to release mediators which impact smooth muscle tone.	Endothelin Nitric oxide Adenosine Eicosanoids and prostaglandins	Does not account for known stretch mediated smooth muscle response seen in cerebral vessels.
Neurotransmitter	Direct neural modulation of vascular tone via vasoactive neurotransmitters (NTs).	Adrenergic NTs Noradrenergic NTs Dopaminergic NTs Serotonergic NTs	Unlikely occurs in isolation. Does not account for known myogenic and endothelial response, which can occur independently of neural input.
Metabolic	By-products of metabolism dictate smooth muscle tone and CBF which leads to CBF/metabolism coupling	Lactate/pyruvate* Adenosine Free radicals	Timeline required for build-up of metabolic by-products is not in keeping with speed of autoregulatory response.

Tabella 1. Da Continuous cerebrovascular reactivity monitoring in moderate/severe traumatic brain injury: a narrative review of advances in neurocritical care. Zeiler, Frederick A. et al. 2020, British Journal of Anaesthesia, Volume 124, Issue 4, 440 – 453

In generale sono stati ipotizzati quattro meccanismi alla base del controllo dell'autoregolazione cerebrale⁹⁻¹¹ (Fig. 5):

Meccanismo miogenico

Consiste nella capacità della muscolatura vascolare liscia di dilatarsi e contrarsi in risposta a modifiche della pressione trans-murale. Esso si basa sul principio che lente modifiche del flusso ematico inducono uno *shear stress* in risposta al quale lo stiramento della muscolatura liscia induce alterazioni riflesse nel tono muscolare liscio e quindi nel diametro del vaso controllando così in maniera diretta il CBF^{12,13}

In risposta ad un aumento della pressione intraluminale, si verifica la depolarizzazione della membrana cellulare e la vasocostrizione calcio dipendente, mentre il contrario accade a bassa pressione intraluminale, con conseguente vasodilatazione cerebrale

Meccanismo Endoteliale

Il meccanismo endoteliale sembrerebbe essere secondario allo stress di parete che agisce direttamente sulla superficie endoteliale dei vasi cerebrali inducendo modifiche nell'espressione di enzimi vascolari come l'Ossido Nitrico Sintasi (NOS) e l'endotelina. Questi determinano modifiche del tono vascolare e conseguentemente del CBF.

Meccanismo Neurogenico

Il sistema vascolare cerebrale ha abbondanti recettori adrenergici ed è sotto un preciso controllo autonomico¹⁴. L'attivazione simpatica sposta la curva del plateau di autoregolazione verso più alte CPP, proteggendo così l'encefalo dall'iperperfusion¹⁵. Il sistema simpatico sembra svolgere un ruolo sulla regolazione del CBF soprattutto nel periodo perinatale¹⁶. Nelle prime fasi di sviluppo, l'immaturità relativa dei meccanismi vasodilatatori indotti dall'ossido nitrico (NO), la maggiore sensibilità alla noradrenalina esogena e una maggiore presenza di terminazioni nervose simpatiche nelle arterie piali neonatali rispetto a quelle adulte potrebbero spiegare la prevalenza di questo meccanismo nel feto e nel neonato¹⁷.

Meccanismo Metabolico

La pressione arteriosa parziale di ossigeno (PaO₂) e di anidride carbonica (PaCO₂) sono potenti modulatori della vascolarizzazione cerebrale, indipendentemente dalla pressione intravascolare. Mentre l'ipossia e l'ipercapnia esercitano un effetto vasodilatatore sul CBF, l'iperossia e l'ipocapnia portano alla vasocostrizione cerebrale.

La reattività vascolare alla PaO₂ e PaCO₂ è mediata dall'omeostasi H⁺/K⁺, secondaria ai cambiamenti del pH ¹⁸.

Le richieste metaboliche cerebrali possono influenzare la perfusione cerebrale, come sostenuto dall'evidenza di cambiamenti del CBF in relazione alla disponibilità di glucosio.

Nei neonati pretermine, l'ipoglicemia è associata ad un significativo aumento compensativo del CBF ¹⁹ dopo il ripristino di valori euglicemici, infatti, il flusso cerebrale va incontro ad una riduzione progressiva ²⁰.

Una recente revisione sistematica ²¹ ha anche riportato una correlazione negativa simile tra i livelli di glucosio nel sangue e la rSO₂ cerebrale o la concentrazione di emoglobina ²², utilizzati come proxy per il CBF, nei neonati a termine e pretermine.

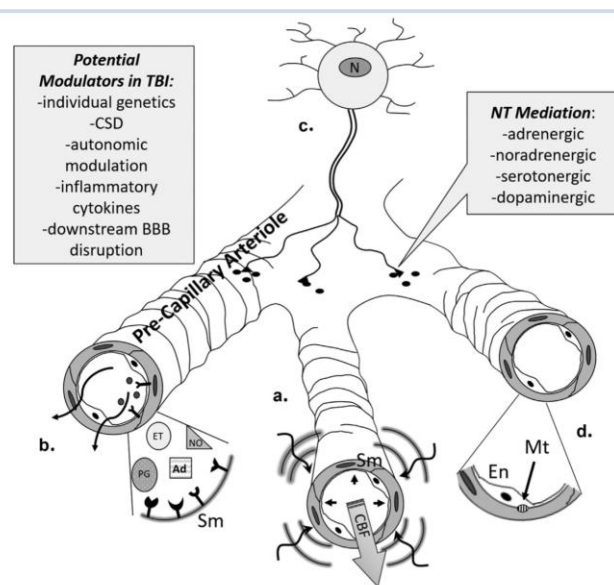


Fig. 5 Theorised mechanisms of CBF and cerebral autoregulation control. Da "Continuous cerebrovascular reactivity monitoring in moderate/severe traumatic brain injury: a narrative review of advances in neurocritical care. Zeiler, Frederick A. et al. 2020, British Journal of Anaesthesia, Volume 124, Issue 4, 440 - 453"

La risposta del flusso cerebrale all'attivazione neuronale viene definita accoppiamento neurovascolare. Questa risposta è mediata dall'unità neurovascolare, costituita da una rete di vasi cerebrali, cellule vascolari (periciti, muscolatura liscia e cellule endoteliali), glia (astrociti e microglia) e neuroni perivascolari. Dopo l'attivazione neuronale, sostanze

vasoattive come prostaglandine, NO e adenosina vengono rilasciate sia dai neuroni che dagli astrociti, portando alla modulazione della muscolatura liscia vascolare ²³.

1.3 Stima del flusso ematico cerebrale nella pratica clinica

La tecnologia non invasiva NIRS (near infrared spectroscopy) rappresenta una metodica di neuromonitoraggio bed-side essendo in grado di misurare *in vivo*, in tempo reale e in maniera continua, non-invasiva l'ossigenazione tissutale regionale (rSO₂) e, indirettamente, il flusso ematico cerebrale.

L'ossigenazione tissutale misurata con i dispositivi NIRS riflette il bilancio tra l'apporto e la domanda tissutale di ossigeno. Poiché la microcircolazione tissutale presenta componenti arteriose, venose e capillari, la saturazione regionale tissutale di ossigeno (rSO₂) rappresenta una media ponderata, con un segnale derivante approssimativamente per il 75-85% dalle venule cerebrali.

La metodica sfrutta la trasparenza relativa dei tessuti biologici rispetto alla banda di frequenza dello spettro elettromagnetico del vicino infrarosso (700 – 1000 nm) e il differente adsorbimento da parte dei cromofori come l'emoglobina a diverse lunghezze d'onda in base a variazioni della concentrazione dell'ossiemoglobina (HbO₂) e della deossiemoglobina (HHb).

Uno dei più comuni dispositivi NIRS, il sistema IN Vivo Optical Spectroscopy (INVOS, Covidien, Dublin, Ireland), presenta un diodo ad emissione luminosa (LED) che emette luce NIR a due lunghezze d'onda (730 e 810 nm) e due optodi che ricevono la luce diffusa. Un sensore prossimale o superficiale riceve un segnale dal tessuto periferico e un sensore distale o profondo riceve un segnale dai tessuti periferici e profondi; sottraendo il valore prossimale da quello distale, si ottiene l'ossigenazione tissutale tessuto-specifica ad una profondità che dipende dalla distanza tra il diodo emittente e gli optodi riceventi (in genere 2-3 cm in caso di utilizzo di sensori neonatali).

I cambiamenti nell'intensità della luce riflessa dipendono dal rapporto tra O₂Hb e HHb, pertanto la saturazione dell'ossiemoglobina può essere derivata dalla seguente formula:

$$rSO_2 = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{HHb})$$

Le variazioni della concentrazione totale di emoglobina cerebrale (THb) o dell'indice di emoglobina tissutale (THI), come somma di O₂Hb e HHb o misurate direttamente utilizzando la lunghezza d'onda isosbastica 805nm, sono state descritte come misure sostitutive del volume ematico cerebrale⁵⁷⁻⁵⁹ pertanto modifiche nella concentrazione di HbO₂ e HHb possono essere calcolate come parametro surrogato del CBF durante la vasoreattività autoregolatoria.

Le fluttuazioni di rSO₂ cerebrale possono riflettere i cambiamenti nel CBF se altri determinanti del metabolismo cerebrale e del rilascio di ossigeno (ad esempio, saturazione arteriosa dell'ossigeno, concentrazione di emoglobina, rapporto volume artero-venoso, ossigeno inspirato frazionario, diffusività dell'ossigeno del tessuto) rimangono relativamente costanti⁵⁶.

La **CrSO₂** viene pertanto largamente utilizzata come **surrogato non-invasivo del CBF**, ed in particolare per il monitoraggio dinamico delle fluttuazioni dello stesso, principalmente a bassa frequenza.

Gli studi, con l'uso della NIRS, hanno anche fornito una comprensione della risposta neurovascolare in epoca neonatale. Nel cervello dell'adulto, la classica risposta 'positiva' è caratterizzata da un aumento dell'emoglobina ossigenata (O₂Hb) e una diminuzione dell'emoglobina deossigenata (HHb). Nei neonati, tuttavia, sono stati riportati modelli emodinamici cerebrali variabili in risposta all'attivazione neuronale, compresa una risposta 'negativa' con riduzione locale di Hb ossigenata che può indicare che il consumo di ossigeno innescato dall'attività neuronale superi transitoriamente l'aumento concomitante di CBF^{24,25}. Questa variabilità può essere dovuta a cambiamenti nello sviluppo della capacità del sistema vascolare cerebrale di produrre iperemia funzionale nel letto capillare del cervello neonatale²⁶. Una qualsiasi alterazione di questo meccanismo vitale per preservare la funzionalità cerebrale aumenta il rischio di danno encefalico e di disabilità neurologica persistente.

Nel periodo neonatale diverse condizioni patologiche possono determinare un'alterazione dei meccanismi di autoregolazione; tra queste annoveriamo la prematurità, l'encefalopatia

ipossico ischemica (EII), l'emorragia intraventricolare (IVH), cardiopatie congenite, nonché la necessità di supporto ECMO.

I neonati ed i lattanti sono particolarmente sensibili a modifiche nel CBF poiché i valori del flusso ematico cerebrale sono fisiologicamente più bassi in queste categorie, e in assoluto più vicini alla soglia di ischemia di 20 ml/min/100g di tessuto (Fig. 6). Le evidenze disponibili confermano come fenomeni di ipo- ed iperperfusione dovuti a squilibri anche transitori, possono essere associati a significativi danni neurologici in queste categorie.

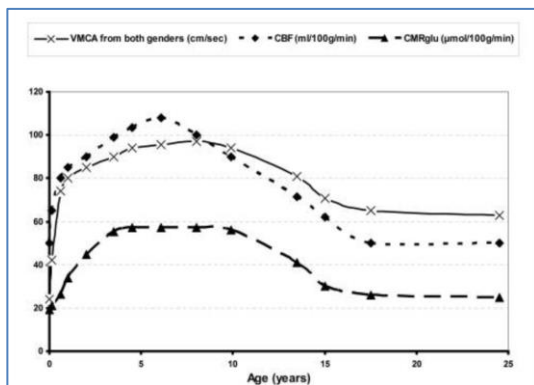


Fig. 6 age-dependent CBF physiology Cerebral Blood Flow and Autoregulation after Pediatric Traumatic Brain Injury. *Pediatr Neurol.* 2008 April

Eventi di ipoperfusione con conseguente danno ischemico e successive ri-perfusione ed iperemia possono essere promotori di un danno neurologico attraverso una vasta gamma di meccanismi che includono una restrizione nella disponibilità di ossigeno e/o glucosio, stress del reticolo endoplasmico, alterazioni della proteostasi, meccanismi di eccitotossicità neuronale mediata dall'acido glutammico, stress ossidativo, infiammazione e, infine, l'attivazione di meccanismi di morte cellulare a livello della sostanza grigia e bianca.

Garantire il mantenimento di un adeguato CBF in seguito ad un insulto cerebrale nel periodo perinatale può essere d'aiuto nel limitare questi meccanismi minimizzando un potenziale danno cerebrale secondario.

L'AC è in grado di proteggere l'encefalo da fluttuazioni del flusso ematico cerebrale potenzialmente dannose a fronte di modifiche della pressione di perfusione cerebrale. In accordo al modello teorico originariamente proposto da Lassen²⁷ il range dell'autoregolazione funzionale, anche chiamato "plateau dell'autoregolazione", è

strettamente definito dal limite superiore di autoregolazione (*Upper Limit of Autoregulation, ULA*) e dal limite inferiore di autoregolazione (*Lower Limit of Autoregulation, LLA*). (Fig. 7)

I meccanismi di vasoreattività cerebrale sono funzionali ed efficaci solo quando la pressione di perfusione cerebrale si allinea a questo *plateau*.

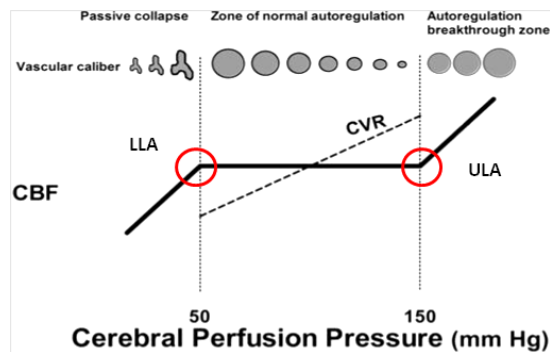


Fig. 7 Cerebral Autoregulation Physiology Modified from : J Neurosurg. 2011 Jan;114(1):62-70.

In accordo al modello teoretico originale proposto da Lassen, quando il flusso ematico cerebrale (CBF) si modifica elevandosi al di sopra dell'ULA, ovvero si modifica riducendosi al di sotto del LLA subisce passivamente variazioni della pressione arteriosa sistemica a causa dell'alterata vasoreattività, condizionando un aumentato rischio di danno encefalico, rispettivamente da iperperfusione e da ipoperfusione.

La pressione di reattività cerebrovascolare può essere determinata osservando la risposta della pressione intracranica (ICP) a modifiche della pressione arteriosa sistemica media (MAP). Se la reattività pressoria è integra un aumento della MAP condurrà entro 5-15 secondi ad una vasocostrizione riflessa con consensuale riduzione del volume ematico cerebrale (CBV) e della ICP. Se questo meccanismo è alterato il CBV e la ICP incrementeranno in maniera passiva consensualmente all'aumento della MAP.

Viceversa, con la mancata integrità dei meccanismi di vasoreattività pressoria, una riduzione della MAP si associerà a riduzione consensuale del CBV e della ICP determinando un rischio di danno da ipoperfusione.

I valori di pressione arteriosa sistemica (ABP) e pressione di perfusione cerebrale (CPP):
 $ABP - Pressione\ Intra-cranica\ (ICP)$ idealmente collocate al centro del *plateau* della curva

dell'autoregolazione rappresentano i valori di pressione rispetto ai quali le risposte di vasoreattività sono più efficaci e robuste.

Ottimizzare l'ABP e la CPP al fine di massimizzare l'efficienza dei meccanismi di vasoreattività consente di ridurre il rischio di danno encefalico secondario.

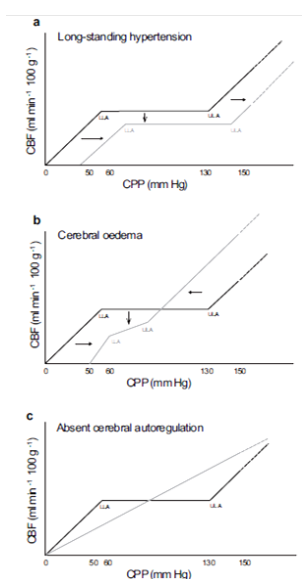
Il monitoraggio della pressione di autoregolazione può aiutarci a definire l'autoregolazione cerebrale individuale del singolo paziente nonché la fisiologica vasoreattività pressoria determinando i valori di pressione arteriosa ottimale (ABPopt) unitamente ai limiti superiori e inferiori dell'autoregolazione associati alla migliore e più funzionale autoregolazione.

Questo potrebbe consentire di avvicinarci verso una medicina di precisione, paziente-orientata più efficace rispetto all'idea di un target pressorio adattato al peso o all'età gestazionale.

1.4 Monitoraggio continuo dell'autoregolazione cerebrale

Il monitoraggio della vasoreattività cerebrale ha iniziato ad emergere come parametro fisiologico di interesse nell'adulto con trauma cranico severo (TBI) con il supporto del recente *Consensus Statement* sul Neuromonitoraggio Multimodale (MMM) ^{29,30}.

Considerata l'eterogeneità della reattività cerebrovascolare inter-paziente in seguito a TBI ^{31,32}, l'associazione con l'outcome clinico ^{33,34} e la mancanza relativa di terapie adeguate mirate alla disfunzione neurologica ^{35, 36} è emerso il desiderio ed il bisogno di un approccio terapeutico su misura del paziente.



Diagrammatic representation of cerebral autoregulatory curve and consequences of selected Pathology. (a) The classic 'Lassen' curve showing the relationship between CPP and CBF (black line). The grey line is suggested to be the autoregulation curve in a cohort of patients with long-standing hypertension. The LLA and the ULA are shifted to the right. In addition, the plateau might decrease compared with intact cerebral autoregulation cohort. (b) Compared with the classic 'Lassen' autoregulation curve (black line), the autoregulation curve of severe TBI patients with generalised cerebral edema might look like the grey curve. The LLA is shifted to the right and the ULA is shifted to the left resulting in a smaller plateau. In addition, the slopes of the different parts are likely steeper and the plateau has shifted downwards indicating a lower absolute perfusion state. (c) Compared with the classic 'Lassen' curve (black line) totally impaired cerebral autoregulation can be represented by a steep (grey) line. No autoregulation plateau is present and CBF is following changes in CPP passively. CBF, cerebral blood flow; CPP, cerebral perfusion pressure; LLA, lower limit of autoregulation; TBI, traumatic brain injury; ULA, upper limit of autoregulation.

Tale personalizzazione della terapia richiederebbe un monitoraggio in continuo della reattività cerebrovascolare al letto del paziente ³⁷ nonché la possibilità di mostrare e derivare parametri fisiologici paziente-specifici in tempo reale e la disponibilità di terapie in grado di modulare i meccanismi sottostanti l'autoregolazione cerebrale ^{38,39}.

Negli ultimi due decenni, un software di monitoraggio avanzato è stato sviluppato per il monitoraggio in continuo della CA; il calcolo si basa su parametri routinariamente monitorati nella pratica clinica in ambiente intensivo.

Questo progetto di ricerca si basa infatti sull'uso del Software ICM+ (Cambridge Enterprise Ltd, Cambridge, UK) per la raccolta, la registrazione e l'analisi dei dati.

A tale scopo i dati vengono acquisiti dai monitor abitualmente adoperati nelle Unità di Terapia Intensiva e sono usate per calcolare indici di Autoregolazione Cerebrali invasivi e non-invasivi come descritto in Letteratura (Fig. 8).

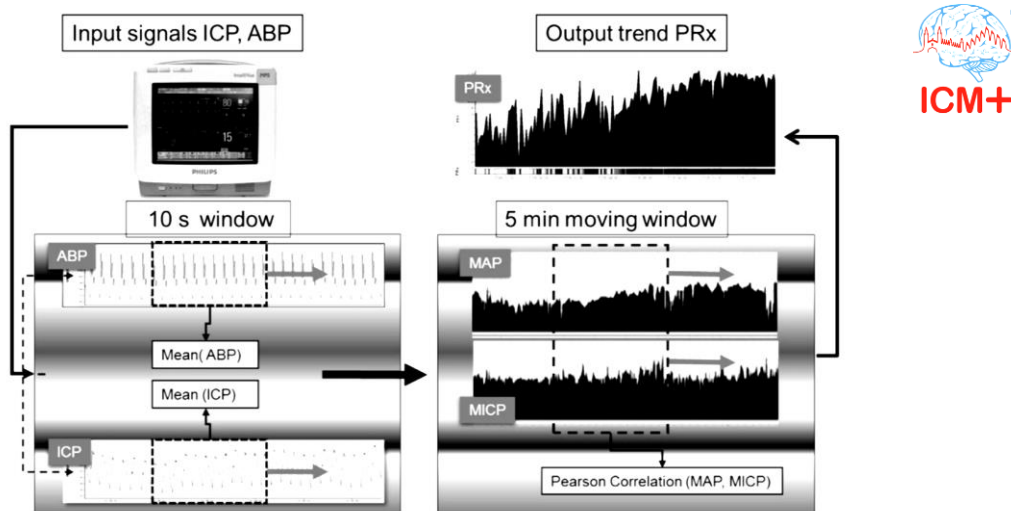
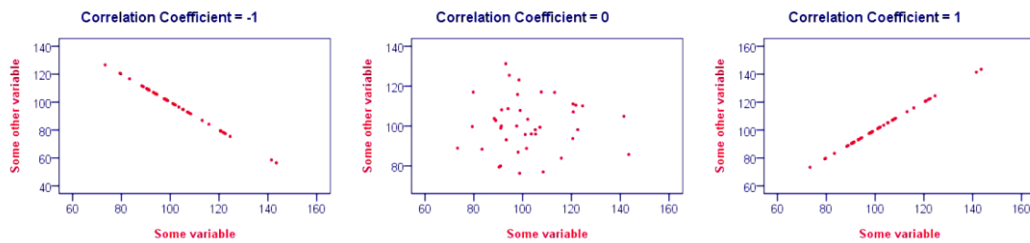


Fig. 8 Rappresentazione grafica con esempio di calcolo dell'indice PRx in un periodo di diverse ore. ICM+© software (Cambridge Enterprise Ltd, Cambridge, UK, <http://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk>). Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Laing RJ, Menon D, Pickard JD (1997) Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery* 41(1):11-17

Il monitoraggio in continuo della CA è stato descritto originariamente in pazienti con trauma cranico con necessità di monitoraggio invasivo della pressione intracranica (PIC). La valutazione integrata della PIC e della MAP ha consentito lo sviluppo di un parametro surrogato della CA noto come Indice di Reattività Pressoria (PRx): definito come

coefficiente di correlazione lineare tra i segnali della PIC e della pressione arteriosa sistemica media (MAP) in una finestra temporale dinamica di cinque minuti.

Il coefficiente di Correlazione Lineare di Pearson è un coefficiente di correlazione che definisce un valore compreso tra -1 e +1; dove -1 implica una forte correlazione negativa mentre +1 indica una forte correlazione positiva. Un valore di 0 implica l'assenza di correlazione.



$$r_{XY} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}}$$

Valori di PRx pari a 0 o negativi suggeriscono l'integrità dei meccanismi di autoregolazione e della reattività cerebrovascolare con ICP che varia inversamente al modificarsi della MAP; diversamente valori di PRx positivi suggeriscono un'alterazione degli stessi con compromessa autoregolazione cerebrale e alterazione consensuale della ICP e della MAP (Fig. 9)

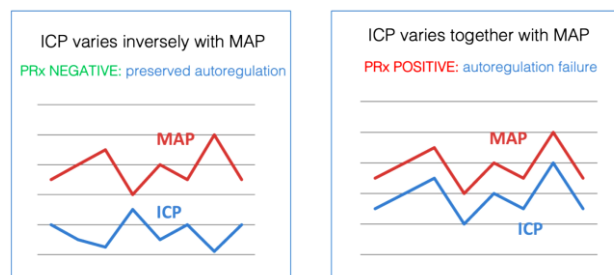
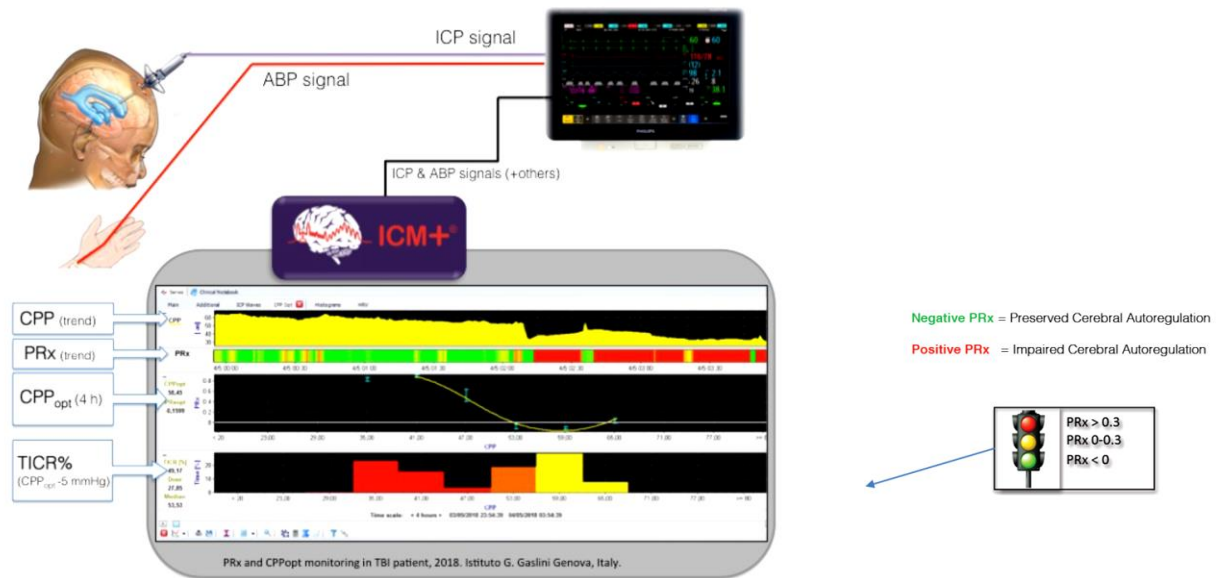


Fig. 9: Correlazione ICP-MAP; Indice PRx



La valutazione della CA basata sul PRx è oggetto di studio da oltre quindici anni ed il suo monitoraggio in continuo è sufficientemente validato nella pratica clinica e nella gestione di pazienti adulti con con trauma cranico (TBI) severo ed è stato anni fa inserito nel Consensus Summary Statement of the International Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care del 2014⁴⁰ e più recentemente incluso nelle attuali Guidelines Internazionali 2019 per il trattamento del Trauma cranico severo, tra i monitoraggi previsti nei pazienti con ipertensione intracranica refrattaria ai trattamenti di prima linea⁴¹.

Inoltre, il Software ICM Plus consente l'utilizzo di una funzione dedicata per "crociare"/tracciare i valori della Pressione di Perfusione Cerebrale (CPP) con i valori di PRx acquisiti e registrati in una finestra temporale dinamica variabile, usualmente di 4 ore. Questa funzione consente di determinare i valori di Pressione di Perfusione Cerebrale ottimale (CPPopt) in maniera paziente-specifica e tempo-specifica, in contrasto con l'approccio "taglia unica" comunemente adottato nella pratica clinica per orientare il trattamento.

La CPPopt è stata definita come il valore di CPP rispetto al quale il PRx raggiunge il valore minimo quando "crociato" o "tracciato" in funzione del CPP suggerendo l'integrità dei meccanismi di autoregolazione (Fig. 10).

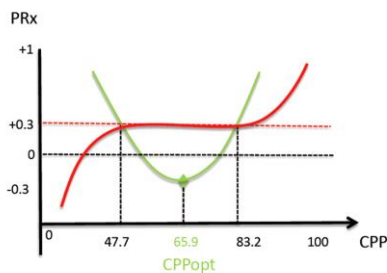


Fig. 10 Esempio grafico di CPPopt

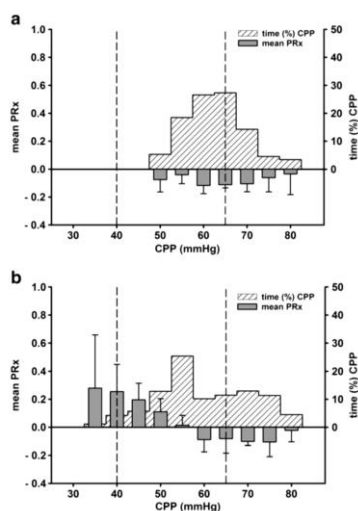
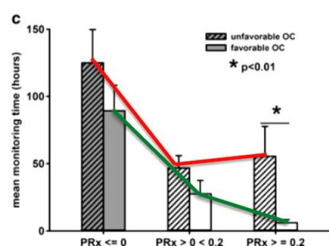
A tal proposito, in uno studio che ha visto il coinvolgimento di 114 pazienti con trauma cranico è stato documentato che l'outcome clinico globale era migliore in pazienti con valori di CPP media più vicina al valore di CPPopt rispetto a coloro la cui CPP media si discostava maggiormente dal CPPopt ⁴².

Nonostante la mancanza di alti livelli di evidenza, negli ultimi 15 anni sono stati pubblicati diversi lavori originali in ambito pediatrico in merito al neuromonitoraggio invasivo.

In alcuni piccoli studi condotti da centri leader nella pratica neurointensivistica nel regno Unito, negli USA e in Australia è stata descritta una significativa associazione tra l'alterazione dell'autoregolazione cerebrale e outcome sfavorevole ^{43, 44}.

A tal proposito un piccolo studio ha documentato inoltre che in pazienti pediatriche con trauma cranico con outcome sfavorevole il tempo trascorso con CA gravemente compromessa (PRx > 0.2) era significativamente maggiore rispetto a pazienti con miglior outcome neurologico (64h vs 6h, p=0.001). In particolare, una compromissione della CA persistente di durata >24h in pazienti di età <1 anno era associato ad outcome sfavorevole. E' stato altresì documentato che pazienti con outcome favorevole trascorrevano la maggior parte del tempo di monitoraggio con CPP media pari o superiore al CPPopt ⁴⁵.

Received: 9 June 2017 / Accepted: 17 August 2017
© Springer-Verlag GmbH Austria 2017



In accordo a questi promettenti risultati studi osservazionali di maggiori dimensioni sono attualmente in corso (STARSHIP STUDY e KIDSBRAIN STUDY) mentre il monitoraggio del PRx è attualmente annoverato nelle Linee Guida Internazionali del 2019 nella Gestione del Trauma Cranico Severo Pediatrico come potenziale strumento di monitoraggio avanzato complementare.

Le attuali Linee Guida Pediatriche del 2012 raccomandano di mantenere una pressione di perfusione cerebrale CPP superiore a 40 mmHg, prestando attenzione al fatto che la continuità correlata all'età per valori di CPP ottimali è compresa tra 40 e 65 mmHg^{46, 47}.

Nonostante i target terapeutici attuali, non esistono linee guida che indirizzino verso il raggiungimento degli stessi.

È infatti possibile mantenere la CPP entro i suddetti valori attraverso l'uso di agenti vasopressori e amine vasoattive che consentono di ottimizzare il CBF e incrementare la CPP.

Gli agenti vasoattivi, come adrenalina, noradrenalina e dopamina, usati nella pratica clinica per aumentare la MAP dopo un trauma cranico^{48,49} non sono stati sufficientemente confrontati per quel che concerne gli effetti su CPP, CBF, autoregolazione e sopravvivenza dopo trauma cranico; clinicamente l'uso attuale dei vasopressori è variabile. Un recente studio monocentrico ha evidenziato che 1). La fenilefrina è utilizzata due volte più frequentemente di qualsiasi altro agente vasoattivo, 2). Bambini più piccoli ricevevano prevalentemente dopamina ed adrenalina, mentre bambini più grandi prevalentemente fenilefrina e noradrenalina, 3). La pressione arteriosa era gestita con 1 farmaco nelle prime 3 ore, e 4). La Noradrenalina era associata a valori di CPP più elevati e valori di ICP più bassi a 3 ore dal trauma cranico⁵⁰

Nonostante ciò, una terapia CPP-orientata è qualcosa che ad oggi rimane ancora controversa poichè è stato evidenziato non sortire alcun effetto o in alcuni casi addirittura sembrerebbe essere associato ad un *outcome* peggiore⁵¹

Pertanto, allo stato attuale rimane una necessità insoddisfatta quella di avere a disposizione adeguati monitoraggi non invasivi al letto del paziente che possano consentire

l'identificazione dell'agente vasopressore ottimale e se la scelta dello stesso possa in qualche modo influenzare l'outcome in funzione dell'età e del sesso nel trauma cranico pediatrico. Dal momento che queste tecniche sono dedicate a pazienti con necessità di monitoraggio dell'ICP mal si adattano ad un uso routinario in CICU.

Il rapporto tra le modifiche della ABP, del CBF, del CBV o dell'ossigenazione cerebrale è stimata matematicamente per fornire un indice di funzione autoregolatoria. La vasoreattività è calcolata su modifiche del CBV, mentre l'autoregolazione è stimata da modifiche del CBF o dell'ossigenazione regionale cerebrale.

1.5 Tecniche di neuromonitoraggio dell'autoregolazione cerebrale non invasive

Il monitoraggio dell'ICP è utilizzato frequentemente per misurare modifiche del CBV in adulti e bambini. Dal momento che monitoraggi intracranici invasivi non sono routinariamente utilizzati nella pratica clinica neonatale sono stati sviluppati parametri di autoregolazione non invasivi applicati ai neonati. L'autoregolazione cerebrale migliora progressivamente tra le 23 e le 33 settimane di gestazione e diventa funzionale entro la 36esima settimana di gestazione. Il CBF incrementa nel corso della prima giornata di vita in seguito a riduzione delle resistenze cerebrovascolari; dopodiché incrementa in maniera costante e graduale nel corso della prima settimana di vita. In molti neonati il CBF si aggira attorno alla soglia ischemica di 20 ml/100gr/min. Garantire un CBF adeguato ad un encefalo neonatale che abbia subito un danno consente di minimizzare il rischio di un danno encefalico secondario.

Storicamente l'autoregolazione cerebrale neonatale è stata monitorata attraverso campionamenti con il Doppler Trans-cranico (TCD) per misurare la velocità del CBF a livello dell'arteria cerebrale media o dell'arteria cerebrale anteriore⁵³. Il TCD consente una stima non invasiva della velocità del CBF e può essere facilmente eseguita al letto del paziente ma ha dei limiti legati alla capacità di misurazione esclusiva della velocità ma non del flusso.

1.5.1 Tecniche di Neuromonitoraggio non invasivo NIRS-based

La Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) è una tecnica spettrofotometrica largamente utilizzata, tra gli altri impieghi, anche per il monitoraggio dell'emodinamica cerebrale nei neonati critici e nei neonati prematuri ⁵⁴.

La NIRS è dimostrata essere un ottimo strumento di monitoraggio non solo perchè in grado di fornire dati in tempo reale e per un periodo di tempo prolungato, ma anche perchè può essere effettuata in modo non invasivo e *bedside* ⁵⁵.

Le fluttuazioni di rSO₂ cerebrale possono riflettere i cambiamenti nel CBF se altri determinanti del metabolismo cerebrale e del rilascio di ossigeno (ad esempio, saturazione arteriosa dell'ossigeno, concentrazione di emoglobina, rapporto volume artero-venoso, ossigeno inspirato frazionario, diffusività dell'ossigeno del tessuto) rimangono relativamente costanti ⁵⁶.

Le variazioni della concentrazione totale di emoglobina cerebrale (THb) o dell'indice di emoglobina tissutale (THI), come somma di O₂Hb e HHb o misurate direttamente utilizzando la lunghezza d'onda isosbetica 805nm, sono state descritte come misure sostitutive del volume ematico cerebrale ⁵⁷⁻⁵⁹.

La **CrSO₂** viene pertanto largamente utilizzata come **surrogato non-invasivo del CBF**, ed in particolare per il monitoraggio dinamico delle fluttuazioni dello stesso, principalmente a bassa frequenza.

Per monitorare la CrSO₂, viene raccomandato il posizionamento della sonda cerebrale sul lato destro o sinistro della fronte e lontano da nevi, seni paranasali, il seno sagittale superiore, ematomi epidurali o subdurali, o altre anomalie come le malformazioni arterovenose. Il monitoraggio bilaterale della CrSO₂ può teoricamente misurare la perfusione o l'ossigenazione differenziale tra i due emisferi; questo è particolarmente importante nei pazienti senza un circolo del Willis intatto. Data la scarsa superficie disponibile sulla fronte dei neonati, soprattutto se prematuri, la sonda può essere anche posizionata a livello della linea mediana ⁶⁰.

L'interazione tra CBF e CPP è mediata dalla resistenza cerebrovascolare come segue, utilizzando un'analogia con la legge di Ohm:

$CBF = CPP / \text{resistenza cerebrovascolare (CVR)}$

$CPP = ABP - ICP$

La resistenza cerebrovascolare è determinata dal tono vascolare delle cellule della muscolatura liscia arteriosa, mentre la CPP dipende dall'ABP e dalla pressione intracranica. Poiché la pressione intracranica è considerata stabile nei neonati a causa delle suture craniche aperte, le onde lente di ABP possono presumibilmente essere utilizzate come surrogato per i cambiamenti di CPP a bassa frequenza.

Con le variazioni e le oscillazioni di CPP ad alta frequenza ($>0.20\text{Hz}$), i processi di autoregolazione diventano meno in grado di stabilizzare il CBF di fronte ai cambiamenti di CPP⁶¹.

Pertanto, queste rapide oscillazioni CPP determinano oscillazioni del CBF, mentre le oscillazioni di frequenza più bassa ($<0.20\text{Hz}$, ma ancor di più $<0.05\text{Hz}$) possono essere neutralizzate dalle arteriole cerebrali^{62,63}.

Di conseguenza, la misurazione continua delle oscillazioni ritmiche lente di ABP e CBF è stata utilizzata per la valutazione dell'integrità dell'autoregolazione del flusso cerebrale⁶⁴⁻⁶⁸ e, in diverse coorti di neonati, sono state identificate anche delle ABP ottimali individuali (ABPopt) definite come intervalli entro i quali i meccanismi di autoregolazione sono più efficaci, definiti da valori più bassi di CR che indica la reattività funzionale⁶⁹⁻⁷⁴.

Le misure invasive di **ABP e CrSO₂** come **surrogati di CPP e CBF**, sono incluse in diversi modelli matematici per lo studio dell'autoregolazione.

Per studiare l'autoregolazione cerebrale, è necessaria una misurazione sincronizzata e integrata dei segnali fisiologici da più sistemi di monitoraggio.

Diverse piattaforme di acquisizione dei dati disponibili compatibili con gli attuali monitor NIRS sono state recentemente riassunte da Vesoulis et al⁷⁵.

Un passo importante nella pre-elaborazione dei dati acquisiti è la rimozione di artefatti; anche se questo componente essenziale viene spesso eseguita manualmente, idealmente un approccio automatizzato affidabile accelererebbe questa fase.

Due ipotesi chiave per l'uso di CrSO₂ come surrogato per CBF sono che SpO₂ sia stabile e così anche il metabolismo cerebrale.

La valutazione dell'autoregolazione mediante analisi delle oscillazioni spontanee nei segnali di CrSO₂ ed ABP è stata esplorata sia nel dominio del tempo (*time-domain*) che nel dominio della frequenza (*frequency-domain*) mediante, rispettivamente, analisi di correlazione e coerenza tra i segnali di ABP e CrSO₂. Questi approcci presuppongono che i parametri fisiologici siano considerati segnali stazionari.

Metodi time-domain

Il metodo basato sul tempo della correlazione di Pearson (r) è l'approccio più semplice. Alla stessa stregua di quanto descritto per il PRx nel neuromonitoraggio invasivo il coefficiente di correlazione tra rSO₂ e ABP, chiamato Indice Ossimetrico Cerebrale (COx), viene utilizzato come valore di *cut-off* per valutare la presenza o l'assenza di autoregolazione del flusso ematico cerebrale (più vicino a 0, maggiore è la capacità di autoregolazione) ⁷⁶⁻⁸¹ . Per quanto riguarda il tempo necessario alla rSO₂ cerebrale per rispondere pienamente a un cambiamento del CBF, il coefficiente di correlazione mobile tra rSO₂ cerebrale e ABP, originariamente validato nel corso degli studi eseguiti sui suini, è stato ampiamente utilizzato in studi clinici neonatali osservazionali ^{75, 82-85} .

Durante la misurazione è possibile valutare la percentuale di tempo con alterata autoregolazione cerebrale (definita come r sopra una soglia predefinita), la forza di correlazione e la quantità di r variabilità ⁸⁶ .

1.5.2 Alternative non-invasive per il monitoraggio dell'autoregolazione cerebrale

Il monitoraggio ABP continuo richiede un catetere arterioso invasivo e potrebbe non essere sempre fattibile, soprattutto in popolazioni estremamente fragili come i neonati.

Ad oggi, le prove sull'uso di un monitoraggio continuo non invasivo per la pressione sanguigna (ad esempio, i dispositivi arteriosi del dito beat-to-beat) per la valutazione dell'autoregolazione del flusso cerebrale neonatale sono limitati ^{86,87} e l'affidabilità della pressione arteriosa non invasiva rispetto a quella invasiva richiede ulteriori studi.

Essendo un determinante diretto della gittata cardiaca, la frequenza cardiaca (HR) può essere considerata un surrogato del flusso sanguigno sistemico. Poiché il monitoraggio della HR continuo invasivo e non – invasivo è universalmente disponibile, HR può rappresentare

un parametro alternativo per valutare la CR in risposta ai cambiamenti sistemici del flusso sanguigno.

È stato pertanto proposto un coefficiente di correlazione dinamico tra CrSO₂ e HR (TOHRx) per il monitoraggio della reattività cerebrovascolare nei neonati pretermine, con valori positivi che indicano la perdita di CR.

Bassi valori di TOHRx suggeriscono un'attiva stabilizzazione del CBF, indipendentemente dalla variabilità della gittata cardiaca, e quindi un'autoregolazione integra. D'altro canto un'alta correlazione tra le variabili HR e TOI suggerisce una scarsa autoregolazione del CBF⁸⁸.

Valori elevati di TOHRx sono stati descritti in lattanti con outcome clinici peggiori in termini di mortalità e morbilità (Clinical Risk Index for Babies II).

Inoltre, in associazione ad ipotensione arteriosa è stata osservata un'alterazione passiva, consensuale di TOI e HR. Questi reperti TOHRx sono esclusivi della popolazione dei neonati pretermine e sembrerebbero essere correlati al controllo emodinamico del neonato pretermine la cui gittata cardiaca è principalmente regolata dalla frequenza cardiaca considerata l'imaturità del miocardio. Nei neonati pretermine, inoltre, è stata descritta una correlazione positiva tra il CBF e la gittata cardiaca sinistra^{89,90}.

La recente introduzione di dispositivi non invasivi per il monitoraggio continuo della gittata cardiaca bedside nel neonato potrebbero facilitare la valutazione di CR, i dati attuali, tuttavia, sono limitati.

1.5.3 Monitoraggio dell'autoregolazione cerebrale nella popolazione pediatrica e neonatale: correlazione con outcomes clinici

L'alterazione della reattività cerebrovascolare si è dimostrata un valido predittore di esiti avversi cerebrovascolari sia nel neonato a termine^{78, 91}, che nel neonato pretermine^{92,93}. Inoltre, tutte le procedure invasive chirurgiche e le pratiche anestesiolgiche in ambito intensivistico espongono i pazienti ad un maggiore rischio di instabilità emodinamica e ad un danno secondario ad ipoperfusione cerebrale.

Dal momento che monitoraggi intracranici invasivi non sono routinariamente utilizzati nella pratica clinica pediatrica e neonatale, sono stati sviluppati parametri di autoregolazione che

utilizzano la CrSO₂ come proxy non invasivo del CBF, ed altri parametri monitorati invasivamente (ABP) o non-invasivamente (HR) come segnale di input.

Garantire un CBF adeguato ad un encefalo neonatale che abbia subito un insulto di tipo ischemico consente di minimizzare il rischio di un danno encefalico secondario ⁹⁴.

Numerosi studi in cui la reattività cerebrovascolare è stata valutata mediante NIRS hanno mostrato come questa risulti più alterata nei neonati pretermine che sviluppano IVH ^{76,77, 83,84, 92, 93, 95, 96-99}.

Negli studi che hanno valutato la correlazione tra reattività cerebrovascolare e severità di IVH, lo sviluppo di IVH di grado più severo è stato associato alla presenza di una reattività cerebrovascolare significativamente più alterata ⁷⁷.

Inoltre, valori più positivi di TOHRx sono stati individuati nei neonati che hanno sviluppato IVH rispetto ai controlli che non hanno sviluppato la medesima complicanza ^{95,96}.

Inoltre è stata riportata anche una correlazione negativa tra COx e output ventricolare sinistro a 24h di vita in una coorte di neonati che hanno sviluppato IVH ⁸⁵.

Questi risultati si allineano con il riscontro di ridotto output ventricolare sinistro e ridotta CrSO₂ nella prima giornata di vita nei neonati che hanno successivamente sviluppato IVH ¹⁰⁰ e può riflettere una maggiore compromissione della reattività cerebrovascolare associata a fluttuazioni del flusso sanguigno sistemico prima del sanguinamento.

L'interesse nei confronti di metodiche avanzate di monitoraggio dell'autoregolazione cerebrale deriva principalmente dall'assenza di un consenso nella definizione di limiti superiori e inferiori di MAP tollerabili in differenti scenari clinici.

L'ABP è il parametro più frequentemente monitorato per definire lo stato emodinamico dei neonati. Tuttavia, mentre l'obiettivo nella gestione della PA del neonato è quello di garantire un'adeguata perfusione cerebrale e di altri organi vitali, non esistono soglie pressorie definite, basate sull'evidenza scientifica, in grado di definire l'ipotensione con associato rischio di ipoperfusione cerebrale.

Diversi studi di coorte osservazionali riportano valori di ABP "normali" basati sul peso nascita, sull'età gestazionale e l'epoca post-natale ^{101 - 106}

La scarsità dell'evidenza scientifica nel dimostrare un miglior outcome in pazienti in cui vengano ripristinati valori di ABP in un definito range di normalità ha di fatto impedito ai neonatologi di definire l'ipotensione e valori soglia di ABP da trattare.

In accordo ai principi di fisiopatologia la tollerabilità di ipo- ed ipertensione è definita come valori di ABP oltre i quali il CBF diventa strettamente CPP-dipendente, eccedendo LLA e ULA.

Per quanto riguarda il ruolo della ABPopt nello sviluppo di IVH, i neonati con più ampie deviazioni sotto o sopra i range di ABPopt hanno mostrato una prevalenza di IVH maggiore rispetto a quelli la cui ABP si è mantenuta più vicina alla ABPopt durante il periodo di transizione ^{69,70}.

Oltre 15 anni fa Brady K. Et. Al hanno descritto l'efficacia del monitoraggio del COx nella determinazione dell'ULA e del LLA in pazienti pediatrici sottoposti a procedure cardiocirurgiche e bypass cardiopolmonare ⁶⁶.

L'indice Ossimetrico Cerebrale (COx) che utilizza variazioni nel segnale della CrSO₂ come surrogato delle fluttuazioni del CBF è stato utilizzato per valutare la reattività cerebrovascolare. Il COx è calcolato come coefficiente di correlazione dinamico tra la MAP e il valore di CrSO₂ medio ricavato da segmenti di dati della durata di 300 secondi, in tal modo utilizzando 30 punti dati per il calcolo di ciascun COx con aggiornamenti ogni minuto.

Applicando lo stesso procedimento già descritto per il PRx è possibile correlare i valori di ABP con i valori di COx per definire i limiti superiore ed inferiore dell'autoregolazione cerebrale, rispettivamente ULA e LLA, nonché identificare il valore di ABPopt in una determinata finestra temporale.

Studi sull'autoregolazione cerebrale sono stati condotti su pazienti (neonati e pazienti pediatrici) sottoposti a terapia con ECMO veno-venoso o veno-arterioso.

Partendo dal medesimo presupposto nel 2018 l'Istituto G. Gaslini ha avviato una collaborazione con le Terapie Intensive neonatali e Pediatriche dell'Ospedale Universitario di Nantes con lo scopo di monitorare la CA in neonati e bambini con necessità di supporto ECMO.

Nello studio di Joram et al sono stati inclusi 31 pazienti (22 ECMO VA e 9 ECMO VV) utilizzando il COx per valutare l'efficienza dei meccanismi di autoregolazione del CBF. Lo studio ha evidenziato che in caso di compromissione dell'autoregolazione cerebrale COx si approssima a valori di 1, mentre quando la MAP rientra entro i limiti dell'autoregolazione cerebrale, il COx diminuisce.

Il valore assoluto del COx non è completamente stabilito, specialmente in questa particolare condizione, ma è probabile tra 0,3 e 0,5^{66,107}

Nello studio era stato utilizzato lo 0,3 come valore soglia per l'autoregolazione cerebrale.

Dai dati preliminari sono emersi risultati sovrapponibili a quanto già evidenziato nella popolazione adulta e pediatrica con TBI sottoposti a monitoraggio della vasoreattività cerebrale: il valore di COx mediano e la percentuale di tempo speso con COx >0.3 erano significativamente più elevati in pazienti che avevano presentato complicanze cerebrali (*Acute Neurological Events, ANE+*: stroke ischemico/emorragico ovvero crisi elettriche e/o cliniche al monitoraggio EEG) rispetto a pazienti ANE- [0.09 (0.01–0.23) vs. 0.04 (– 0.02 to 0.06), $p = 0.04$ and 33.3% (24.8–62.1) vs. 20.8% (17.3–23.7) $p = 0.001$].

Questi pazienti inoltre hanno presentato più tempo con una MAP, rispettivamente, al di sopra e al di sotto dei Limiti Superiore e Inferiore di Autoregolazione (ULA, LLA) e quindi, al di fuori del range per cui l'autoregolazione cerebrale risultava conservata: [13% (5.3–38.4) vs. 4.2% (2.7–7.4), $p = 0.004$] e [17.2% (6.5–32.9) vs. 5.6% (3.6–9.9), $p = 0.02$]. Inoltre, tale studio ha mostrato come le prime 24 ore del trattamento ECMO risultano essere le più instabili dal punto di vista emodinamico e dunque più importanti anche per il monitoraggio dell'autoregolazione del flusso cerebrale¹⁰⁰.

Pertanto, considerando che i valori individuali di LLA, ABPopt e ULA ed il plateau di autoregolazione dei neonati e della popolazione pediatrica in generale possono modificarsi nelle differenti fasi evolutive cerebrali, ma anche in seguito a insulti e in maniera dipendente dal trattamento farmacologico appare evidente come lo sviluppo di uno strumento di monitoraggio in grado di stimare in maniera accurata la reattività cerebrovascolare e di calcolare l'ABPopt in maniera individualizzata in ogni singolo paziente e in differenti momenti possa risultare importante e portare eventualmente anche ad un miglioramento degli outcome clinici. È inoltre di vitale importanza garantire e preservare un adeguato CBF

e questo rappresenta l'obiettivo principale, soprattutto in pazienti con instabilità emodinamica.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Sulla base di tali premesse, l'obiettivo dello studio sperimentale oggetto di questa tesi è stato quello di valutare la correlazione tra l'autoregolazione cerebrale, monitorata mediante metodiche di monitoraggio non-invasivo, e outcome neurologico in categorie di neonati a rischio per danno cerebrale, in particolare in neonati sottoposti ad interventi chirurgici maggiori (outcome valutato: danno emorragico, danno ipossico-ischemico) ricoverati presso la Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica dell'IRCCS Giannina Gaslini di Genova.

3. MATERIALI E METODI

3.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

Nel periodo compreso tra luglio e ottobre 2022 sono stati inclusi neonati ricoverati presso la U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica dell'IRCCS Giannina Gaslini di Genova. Tali pazienti sono neonati affetti da cardiopatie congenite e malformazioni toraco-addominali sottoposti a procedure chirurgiche/procedure invasive e ricoverati in Terapia Intensiva per una comprovata o potenziale instabilità emodinamica durante il periodo successivo a tali procedure, con necessità di monitoraggio arterioso invasivo e neuromonitoraggio non invasivo della CrSO₂ mediante NIRS, come da normale pratica clinica, in considerazione dell'aumentato rischio di danno neurologico.

Nei neonati inclusi nello studio presso l'IRCCS Giannina Gaslini, il monitoraggio della pressione arteriosa è avvenuto mediante il posizionamento di un catetere arterioso in sede arteriosa radiale o femorale, che ha permesso la rilevazione in continuo della pressione arteriosa diastolica, sistolica e media di ciascun paziente. Il monitoraggio dell'ossigenazione cerebrale è stato eseguito mediante ossimetro INVOS TM 5100C (Covidien, Dublin, Ireland), utilizzando sensori specifici per il soma della popolazione di studio, applicati in regione frontale e mantenuti in sede per tutta la durata del monitoraggio.

Durante il monitoraggio, sono stati raccolti i seguenti dati clinici: terapie in atto, con particolare riferimento a farmaci inotropi e sedativi, modalità di ventilazione in corso (invasiva vs. non invasiva).

In tutti i pazienti è stato eseguito monitoraggio in continuo della saturazione periferica di ossigeno (SpO₂) attraverso un sensore pulsossimetrico unitamente al monitoraggio continuo della frequenza cardiaca visualizzati al monitor alla postazione letto del paziente.

La maggior parte dei pazienti arruolati ha necessitato di un supporto ventilatorio meccanico avviato nell'immediato periodo post-natale o intraoperatoriamente prima di un intervento chirurgico o di una procedura invasiva. Le modalità ventilatorie maggiormente utilizzate sono state le ventilazioni Controllate Assistite a Controllo di Pressione (PC-AC) e a Controllo di Volume (VC-AC); in una sola occasione si è reso necessario un supporto ventilatorio in *High Frequency Oscillatory Ventilation*, HFOV.

In accordo alla pratica clinica del nostro Centro controlli emogasanalitici sono stati eseguiti routinariamente almeno due volte al giorno e sempre nella prima ora successiva all'avvio del supporto ECMO al fine di monitorare l'adeguatezza degli scambi respiratori.

I parametri ventilatori sono stati modificati e periodicamente riadattati con l'obiettivo di raggiungere valori di pH compresi tra 7.3 - 7.45, valori di pCO₂ 35 - 45 mmHg.

L'ossigenazione è stata gestita principalmente attraverso modifiche della Frazione Inspirata di Ossigeno (FiO₂) sul Ventilatore e a livello del *blender* miscelatore di ossigeno dell'ECMO con obiettivo target di SpO₂ compreso tra 88-96% anche compatibilmente con la patologia di base, specialmente nei pazienti cardiopatici

In tutti i pazienti con necessità di supporto ECMO dopo cannulazione chirurgica o percutanea è stata posizionata una pompa centrifuga (Thoratec Corporation®, Pleasanton, USA). Per il supporto ECMO VA la cannulazione era centrale attraverso l'aorta ascendente e l'atrio destro. Nel caso del supporto ECMO VV la cannulazione è stata praticata attraverso la vena giugulare interna destra usando una cannula bi-lume (Avalon Elite®, Maquet, Germany). L'ossigenatore di membrana ed il circuito sono stati modificati quando depositi di fibrina o trombi avessero effetti dannosi sull'ossigenazione o in caso di significativa emolisi con riduzione dei livelli di fibrinogeno e/o delle piastrine.

L'eparina è stato il farmaco anticoagulante di scelta. Dopo una dose carico (50 – 100 UI/kg) al momento della cannulazione in tutti i pazienti è stata avviata un'infusione continua endovenosa con eparina non frazionata il cui dosaggio veniva adeguato almeno una volta al giorno in base ai valori del Fattore anti- Xa (target desiderato 0.3 – 0.5). I livelli di Antitrombina III e la conta piastrinica venivano verificati almeno una volta al giorno e mantenuti a valori superiori o uguali a 70% e 50000/mm³, rispettivamente.

Lo studio è stato condotto in conformità ai principi e ai regolamenti della Dichiarazione di Helsinki ed il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico dell'IRCCS Giannina Gaslini di Genova. Inoltre, il consenso informato scritto è stato acquisito dai genitori/tutori legali dei pazienti.

3.2 VALUTAZIONE DEGLI INDICI DI AUTOREGOLAZIONE CEREBRALE

Usando un cavo RS232, durante il periodo di monitoraggio i dispositivi utilizzati (ossimetro NIRS e monitoraggio invasivo arterioso) sono stati collegati ad un computer portatile su cui è stato installato il software ICM+ (ICM+R, <https://icmplus.neurosurg.cam.ac.uk>, Cambridge Enterprise, Regno Unito), utilizzato sia in ambito clinico intensivo che in contesti di ricerca per ottenere una valutazione multiparametrica in tempo reale sincronizzata e ad alta risoluzione di *sampling frequency*. Questo programma consente l'elaborazione contemporanea e integrata di dati, fornendo anche una rappresentazione grafica facilmente accessibile. Questa tecnologia è stata sviluppata dal Dr. Peter Smielewski e dal Professor Marek Czosnyka. I primi lavori sono

iniziati tra il 1980 e il 1986. Nel 1986 il Dr. Przemyslaw Wollk-Laniewski coniò il termine ICM (Monitor di Terapia Intensiva), che sarebbe diventato un software universale per il monitoraggio di parametri multipli nella UTI Pediatrica (Children's Health Centre, Varsavia).

Nel 1996 il Dr. Peter Smielewski ha progettato a Cambridge il primo software per l'archiviazione dei dati e l'archiviazione ad alta risoluzione e nel 2004 è stata lanciata la prima versione del software ICM+ in occasione della conferenza ICP12 a Hong Kong. In seguito, l'utilizzo del software si è progressivamente diffuso in ambito neurochirurgico, fino a raggiungere negli anni più recenti un utilizzo nell'ambito emodinamico pediatrico e neonatale.

Alla conclusione della registrazione di ciascun monitoraggio, le tracce ottenute mediante ICM+ sono state esaminate accuratamente. I periodi di tempo che mostravano lacune o artefatti a livello dei segnali utilizzati per la valutazione della reattività cerebrovascolare sono stati rimossi.

Anche i periodi di tempo associati all'esecuzione di procedure invasive sul paziente da parte del personale medico o infermieristico sono stati considerati come probabilmente artefatti, e di conseguenza esclusi dall'analisi dei dati.

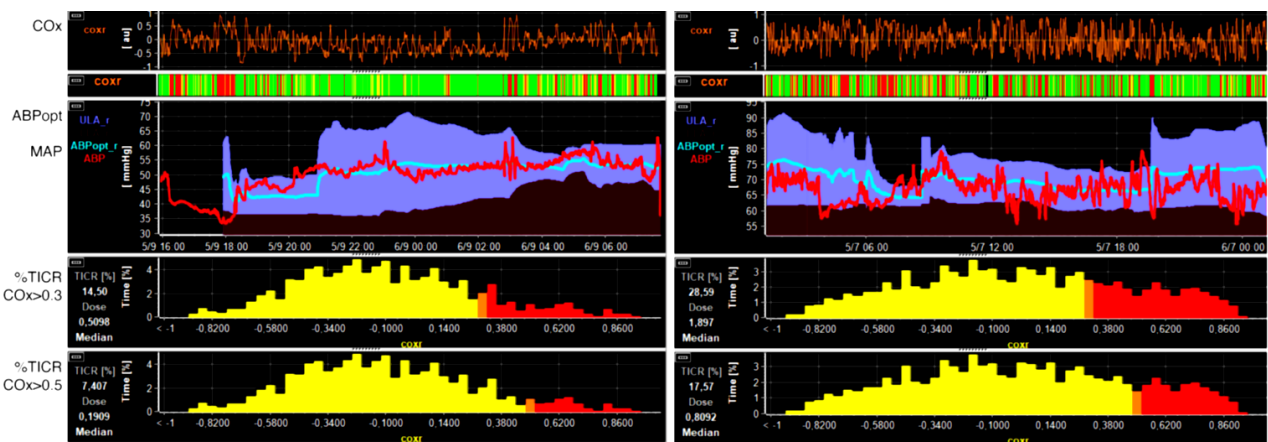
3.2.1 Indice di correlazione tra CrSO₂ e pressione arteriosa media: CO_x

Nei neonati inclusi nello studio i segnali ottenuti dal monitoraggio sono stati rilevati digitalmente, ricampionati ad una frequenza di 100Hz e integrati utilizzando un laptop dotato di Software ICM+ dedicato. Il Software è stato utilizzato per processare le curve d'onda dell'ABP e della rSO₂% cerebrale. La pressione arteriosa media (MAP) è stata calcolata come valore medio di 10 secondi dell'ABP. L'indice di ossimetria cerebrale (CO_x), che utilizza variazioni nel segnale della CrSO₂ come surrogato delle fluttuazioni del CBF, è stato utilizzato per valutare la reattività cerebrovascolare. Il CO_x è stato calcolato come coefficiente di correlazione dinamico tra la MAP e il valore di rSO₂ medio, ricavato da segmenti di dati della durata di 300 secondi con tempo di update di 60 secondi. Sebbene per il CO_x non esista un valore cut-off univocamente validate, nella maggior parte delle

pubblicazioni l'alterazione della CA viene definita per valori nel range compreso tra 0.3 e 0.5 ^{66, 107}.

In particolare, tale indice di correlazione indica che per valori di COx positivi il CBF si modifica passivamente in maniera ABP-dipendente. Tracciati esemplificativi del calcolo del COx mediante ICM+ e di periodi di tempo in cui questo parametro e risultato più o meno alterato sono illustrati nella figura sottostante (Figura 11). In particolare, nei grafici è possibile osservare la percentuale di tempo di monitoraggio (%TICR) trascorso al di sopra delle due soglie di COx proposte come cut-off per indicare un'alterata autoregolazione cerebrale (rispettivamente 0.3 e 0.5). Inoltre, nei due screenshot sono stati calcolati anche i range di ABPopt; si noti come i valori di ABP nel tracciato di destra, caratterizzato da valori di COx più elevati con TICR% maggiore, sono risultati più spesso al di sotto del range della ABPopt, evidenziato in viola.

Figura 11. Tracciati in cui è stato calcolato il COx ed il %TICR trascorso al di sopra delle soglie di COx di 0.3 e 0.5. Il tracciato di destra mostra periodi di tempo più prolungati con valori di COx più alterati, mentre a sinistra è invece illustrato un tracciato con valori di COx più conservati. È inoltre possibile osservare i range di ABPopt in viola ed i valori reali di MAP presentati dai pazienti durante il monitoraggio (linea rossa).



3.3 DEFINIZIONE DELL'OUTCOME NEUROLOGICO

Per tutta la durata del monitoraggio, i pazienti arruolati sono stati sottoposti ad ecografia encefalica quotidiana utilizzando una sonda convessa 8-5MHz attraverso la finestra ecografica transfontanellare (più spesso fontanella anteriore), per rilevare tempestivamente l'insorgenza di lesioni cerebrali.

I pazienti arruolati sono stati sottoposti anche a monitoraggio aEEG (amplitude integrated Electroencephalography) in continuo o a monitoraggio video-elettroencefalografico (vEEG), l'outcome neurologico è stato valutato usando la definizione generica di Evento Neurologico Acuto (*Acute Neurological Event, ANE*) nel periodo post-operatorio e durante la degenza in Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica.

ANE rappresenta un punteggio dicotomico cui è stato attribuito il valore di 1 in caso di reperti neuroradiologici ottenuti mediante ecoencefalografia e confermati da RMN/TC encefalo compatibili con stroke ischemico o emorragico e/o episodi critici elettro-clinici e/o con morte cerebrale. I pazienti che non hanno presentato nessuno degli eventi sopra descritti sono stati considerati come aventi outcome favorevole.

3.4 ANALISI STATISTICA

La distribuzione dei dati è stata analizzata mediante test di Shapiro-Wilk test. Le variabili continue sono state espresse come mediana (range interquartile [IQR]) mentre le variabili categoriali sono state riassunte come frequenze e relative percentuali. Data la distribuzione non normale dei dati, sono stati utilizzati test non parametrici come il test di Mann-Whitney o di Kruskal-Wallis per confrontare variabili continue tra i gruppi di studio, mentre le variabili categoriali sono state confrontate mediante test del Chi-quadro o test di Fisher. In presenza di confronti statisticamente significativi in termini di COx, sono stati costruiti modelli multivariati di *generalized estimated equations* (GEEs) includendo tra le variabili indipendenti quelle con un possibile impatto sugli indici di reattività cerebrovascolare utilizzati, come ad esempio l'utilizzo di farmaci cardiovascolari, e quelle che sono risultate differire significativamente tra i gruppi di studio. Per la costruzione dei modelli GEE, che tengono conto della presenza di misure ripetute intra-individuali i valori di COx sono stati suddivisi in periodi di 24 ore.

Le variabili indipendenti il cui stato variava nel tempo, come ad esempio la modalità di ventilazione oppure la somministrazione di farmaci cardiovascolari, sono state gestite come variabili tempo-dipendenti, associando ad ogni dato di COx corrispondente ad un determinato periodo di tempo l'assetto ventilatorio o la terapia cardiovascolare in atto corrispondente.

4. RISULTATI

In tale studio sono stati arruolati un totale di 10 neonati nati a termine o late preterm ricoverati presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica dell' IRCCS Giannina Gaslini tra luglio 2022 e ottobre 2022 e sottoposti ad intervento chirurgico. Il periodo di monitoraggio ha avuto una durata variabile in base alla criticità delle condizioni cliniche del singolo paziente, con una durata mediana di 3 giorni nella popolazione complessivamente arruolata.

Le caratteristiche cliniche di base dei pazienti monitorati sono riportate in Tabella 2, mentre le caratteristiche emodinamiche, il tipo di supporto ventilatorio e le terapie in corso sono illustrate in Tabella 3. Come si evince da tale tabella, 2 neonati sono stati sottoposti ad ECMO durante il periodo di monitoraggio.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche della popolazione post-chirurgica.

<i>Caratteristiche cliniche</i>	<i>n=10</i>
Età gestazionale(settimane), mediana (range interquartile [IQR])	38.3 (35-41.1)
Peso neonatale (g), mediana (IQR)	3352 (1905-4500)
Età al momento del monitoraggio (giorni), mediana	8,5 (1-28)
Sesso, n (%)	
Maschile	6 (60%)
Femminile	4 (40%)
Diagnosi n (%)	
Cardiopatía congenita	5 (50%)
Anomalie vie aeree	2 (20%)
Patologia malformativa gastrointestinale	3 (30%)

Tabella 3. Caratteristiche cliniche ed emodinamiche della popolazione post-chirurgica durante il periodo di monitoraggio.

Caratteristiche cliniche ed emodinamiche durante il monitoraggio	
Supporto ventilatorio n (%)	
Ventilazione invasiva	10 (100%)
Farmaci cardiovascolari	
Adrenalina	9 (90%)
Noradrenalina	1 (10%)
Milrinone	4 (40%)
Analgesedazione n (%)	
Morfina	3 (30%)
Fentanile	7 (70%)
Supporto ECMO n (%)	2 (20%)

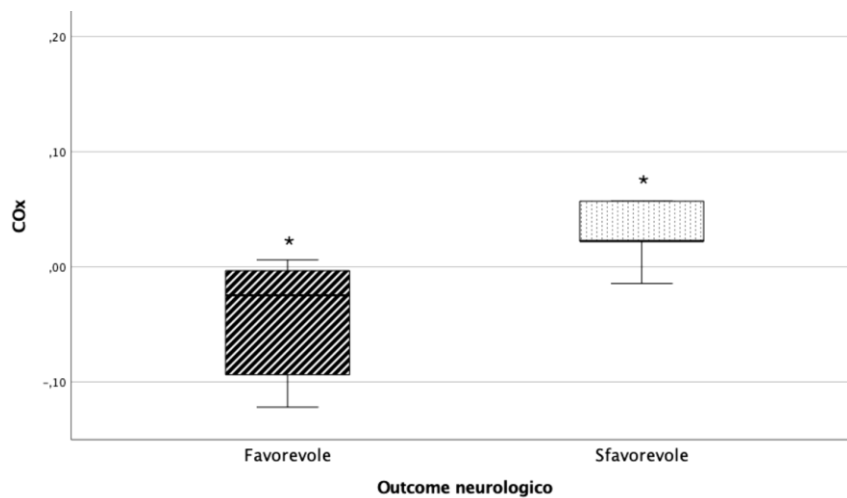
L'outcome neurologico dei 10 neonati arruolati è illustrato in Tabella 4. In particolare, 5 neonati hanno presentato evidenza di outcome neurologico sfavorevole, definito dall'evidenza neuroradiologica di lesioni cerebrali durante o successivamente al periodo di monitoraggio, e/o di pattern aEEG/vEEG severamente patologici durante il periodo di monitoraggio. Un neonato con riscontro di traccia aEEG severamente soppressa ed edema cerebrale severo alla valutazione ecoencefalografica eseguita è deceduto durante il monitoraggio.

Tabella 3. Outcome neurologico della popolazione post-chirurgica.

Outcome neurologico	N=10
Evidenza neuroradiologica di lesioni cerebrali	4 (40%)
Atrofia cerebrale diffusa	1
Lesioni ischemico-emorragiche focali	1
Lesioni ischemiche focali	2
Edema cerebrale diffuso	1
Alterazioni aEEG/EEG	2 (20%)
Crisi convulsive	1
Flat trace	1

I valori di COx sono stati confrontati tra i due gruppi di studio (outcome neurologico favorevole vs. sfavorevole). Come si evince dalla Figura 12, i pazienti con outcome neurologico sfavorevole presentavano valori di COx significativamente più elevati rispetto al gruppo di controllo (mediana: -0.024 vs. 0.022, p=0.032).

Figura 12. Valori di COx nei pazienti con outcome neurologico favorevole e sfavorevole; $*=p 0.032$.



È stata quindi confrontata tra i due gruppi di studio la percentuale di tempo di monitoraggio (*Time in Critical Region, %TICR*) trascorso con valori di COx al di sopra dei due valori di cut-off attualmente proposti in letteratura: 0.3 (Figura 13) e 0.5 (Figura 14). Come illustrato nelle figure, i pazienti con outcome neurologico sfavorevole hanno presentato un %TICR significativamente maggiore con valori di COx al di sopra di 0.3 (mediana: 25.9% vs. 17.5%, $p=0.008$) ed al di sopra di 0.5 (13.8% vs. 9.7%, $p=0.032$).

Figura 13 . Percentuale di tempo di monitoraggio (%TICR) trascorso con valori di COx al di sopra del cut-off di 0.3 nei pazienti con outcome neurologico favorevole e sfavorevole; $^{\circ}=p 0.008$.

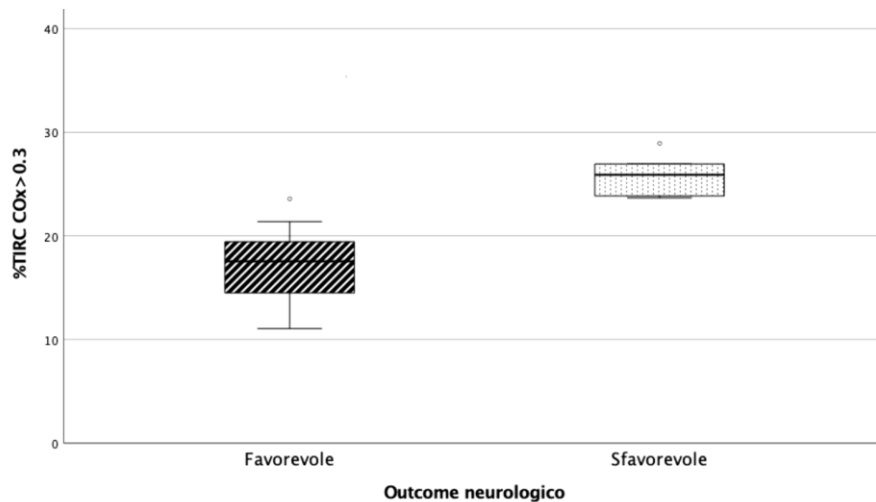
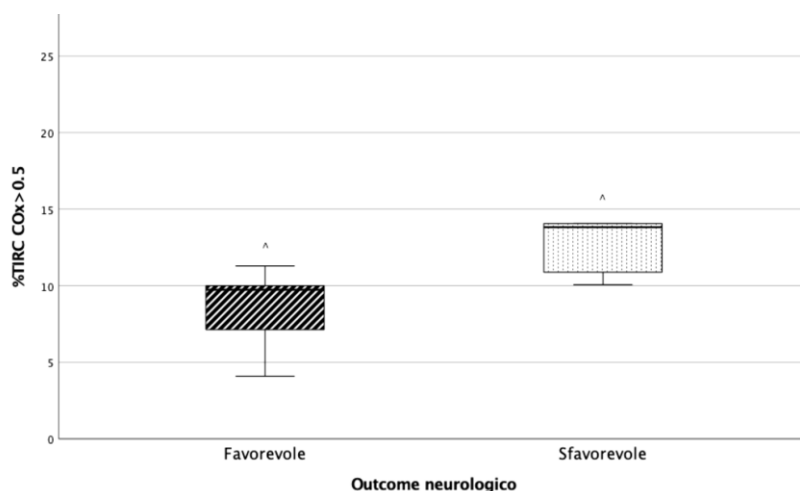


Figura 14. Percentuale di tempo di monitoraggio (%TICR) trascorso con valori di COx al di sopra del cut-off di 0.5 nei pazienti con outcome neurologico favorevole e sfavorevole; $\hat{=}p 0.032$.



In considerazione delle terapie cardiovascolari con milrinone o adrenalina utilizzate nella popolazione di studio, che potrebbero aver influenzato indirettamente il COx per i loro effetti sulla ABP, è stato elaborato un modello GEE in cui sono stati presi in considerazione i valori di COx giornalieri di ciascun paziente e le corrispettive terapie in corso con tali farmaci cardiovascolari, al fine di confermare o meno l'eventuale associazione tra COx ed outcome neurologico al netto di tali possibili fattori. Tale modello tiene in considerazione l'effetto delle plurime misure ripetute ottenute nei singoli pazienti.

Come si evince dai risultati riportati in Tabella 4, l'associazione tra valori di COx più positivi ed outcome neurologico sfavorevole è stata confermata al netto delle altre variabili valutate. Anche la terapia con adrenalina, farmaco con proprietà inotrope e vasopressorie, è risultata incrementare significativamente i valori di COx, suggerendo un potenziale effetto sulle capacità di regolazione della reattività cerebrovascolare, mentre nessun effetto sui valori di COx è stato osservato in associazione alla terapia con milrinone.

Parametro	b	Intervallo di confidenza 95%	P-value
Outcome neurologico sfavorevole	0.054	0.023; 0.085	<0.001
Outcome neurologico favorevole	0*		
Adrenalina in corso	0.118	0.039; 0.198	0.004
Non in corso	0*		
Milrinone in corso	-0.005	-0.084; 0.073	0.892
Non in corso	0*		

*Tabella 4. Risultati del modello di generalized estimated equation valutante l'associazione tra COx, outcome neurologico e terapia inotropica in corso. I valori significativi sono evidenziati in grassetto; *=categoria di riferimento.*

5. DISCUSSIONE

Dai dati raccolti, sebbene il campione fosse ridotto ed eterogeneo, è emersa una significativa associazione tra un'alterata reattività cerebrovascolare, valutata mediante indici appositi, e outcome neurologico sfavorevole in una popolazione neonatale a rischio rappresentativa della complessità dei pazienti della Rianimazione Neonatale e Pediatrica. I pazienti reclutati presso la Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica dell'IRCCS Giannina Gaslini sono neonati affetti da cardiopatie congenite e malformazioni toraco-addominali e pertanto sottoposti a procedure chirurgiche e/o invasive con comprovata o potenziale instabilità emodinamica e necessità di monitoraggio arterioso invasivo nel delicato periodo post-operatorio.

Il primo importante risultato, coerente con quanto emerso da altri Studi, è quello secondo cui il neuromonitoraggio invasivo continuo dell'autoregolazione cerebrale al letto del paziente è fattibile con l'uso di dispositivi routinariamente impiegati nella pratica clinica. In tutti i pazienti sottoposti a monitoraggio è stato possibile ricavare gli indici di autoregolazione COx e spesso anche i valori da essi derivati quali ABPopt, LLA e ULA.

In questi pazienti è stato possibile utilizzare un indice validato nel monitoraggio delle funzioni autoregatorie del CBF, ovvero l'indice di correlazione dinamica tra ABP e CrSO₂: CO_x. Seppur con il limite della ridotta casistica, abbiamo potuto osservare un peggior outcome neurologico, caratterizzato dallo sviluppo di danni cerebrali al neuroimaging durante o in seguito al monitoraggio, nei pazienti che durante il periodo di monitoraggio dell'autoregolazione presentavano valori di CO_x più positivi ed una percentuale di tempo trascorso (TICR%) con valori di CO_x maggiori dei cut-off proposti di 0.3 e 0.5 significativamente maggiore rispetto ai neonati che non hanno sviluppato ANE con outcome neurologico sfavorevole.

Quanto da noi documentato è sovrapponibile ai risultati dello Studio multicentrico prospettico del 2018 che ha visto il coinvolgimento dell'IRCCS G. Gaslini di Genova e che è stato coordinato dall'equipe della Terapia Intensiva Neonatale e Pediatrica dell'Ospedale Universitario di Nantes. Nello studio di Joram *et al* sono stati inclusi 31 pazienti (22 ECMO VA e 9 ECMO VV) utilizzando il CO_x per valutare l'efficienza dei meccanismi di autoregolazione del CBF.

Lo studio ha evidenziato che in caso di compromissione dell'autoregolazione cerebrale l'indice CO_x si approssima a valori di 1, mentre quando la MAP rientra entro i limiti dell'autoregolazione cerebrale, il CO_x diminuisce. Nello studio è stato utilizzato lo 0,3 come valore soglia per definire l'integrità dell'autoregolazione cerebrale.

Dai dati preliminari sono emersi risultati sovrapponibili a quanto già evidenziato nella popolazione adulta e pediatrica con TBI sottoposti a monitoraggio della vasoreattività cerebrale: il valore di CO_x mediano e la percentuale di tempo speso con CO_x >0.3 (% TICR) erano significativamente più elevati in pazienti che avevano presentato complicanze cerebrali (*Acute Neurological Events, ANE+*: stroke ischemico/emorragico ovvero crisi elettriche e/o cliniche al monitoraggio EEG) rispetto a pazienti ANE- [0.09 (0.01–0.23) vs. 0.04 (– 0.02 to 0.06), $p = 0.04$ and 33.3% (24.8–62.1) vs. 20.8% (17.3–23.7) $p = 0.001$]. Questi pazienti inoltre hanno presentato più tempo con una MAP, rispettivamente, al di sopra e al di sotto dei Limiti Superiore e Inferiore di Autoregolazione (ULA, LLA) e quindi, al di fuori del range per cui l'autoregolazione cerebrale risultava conservata: [13% (5.3–38.4) vs. 4.2% (2.7–7.4), $p = 0.004$] e [17.2% (6.5–32.9) vs. 5.6% (3.6–9.9), $p = 0.02$].

Analogamente, uno studio condotto da Hockel et al. che ha visto la partecipazione di 17 pazienti pediatrici con TBI ha documentato che i pazienti con outcome neurologico sfavorevole trascorrevano una quantità di tempo significativamente maggiore (64h vs 6h, $p=0.001$) con alterazione dell'autoregolazione cerebrale ($PRx >0.2$) e, in particolare, un'autoregolazione alterata in maniera continuativa per oltre 24 ore in pazienti di età inferiore a un anno era associata ad outcome sfavorevole.

Tale riscontro sembra pertanto suggerire che la compromissione delle capacità di autoregolazione del CBF possa costituire un importante predittore nel definire l'outcome neurologico di categorie di neonati a rischio. Dai dati raccolti, tuttavia, non è possibile confermare la relazione di causalità tra l'alterazione dell'autoregolazione cerebrale e lo sviluppo di eventi neurologici avversi dal momento che una perturbazione dei meccanismi dell'autoregolazione cerebrale, indipendentemente dalla causa sottostante che l'ha generata, può rappresentare un fattore di rischio per ANE, ma allo stesso tempo un ANE può determinare alterazioni e perturbazioni dei meccanismi di vasoreattività cerebrale con conseguente alterazione dell'autoregolazione cerebrale. L'evidenza di uno stato di disautoregolazione cerebrale in corso di neuromonitoraggio è infatti da considerarsi un campanello d'allarme per un outcome neurologico più sfavorevole. In pazienti così complessi l'outcome neurologico è multifattoriale e l'insulto cerebrale primario causato dalla malattia sottostante può avere un impatto molto forte sull'autoregolazione. Tuttavia, limitare il rischio di lesioni secondarie appare di cruciale importanza e il controllo della CA rappresenta un candidato fondamentale nel tentativo di limitare il rischio di un danno neurologico secondario.

Pur con l'importante limite della ridotta casistica, abbiamo tentato di adattare i risultati osservati in questa popolazione all'utilizzo di farmaci inotropi come adrenalina e milrinone, riscontrando un'associazione statisticamente significativa tra la somministrazione di adrenalina e valori di COx maggiori, indicativi di un maggior grado di alterazione dell'autoregolazione cerebrale. L'adrenalina (o epinefrina) è infatti un farmaco inotropo e vasopressorio che agisce sui recettori $\alpha 1$ -, $\beta 1$ - e $\beta 2$ -adrenergici ed è spesso usata come seconda o terza linea di trattamento nell'ipotensione sistemica in epoca neonatale, specie nei casi non responsivi a terapia con dopamina e/o dobutamina. I dati riguardo un possibile

effetto di tale farmaco sui meccanismi di autoregolazione cerebrale sono tuttavia molto scarsi. Pellicer et al. non hanno osservato differenze significative in termini di neurosviluppo tra neonati trattati con adrenalina e neonati trattati con dopamina¹⁰⁹, mentre Moller et al hanno mostrato una perdita di autoregolazione cerebrale nei pazienti con meningite batterica dopo la somministrazione di norepinefrina¹¹⁰. È evidente che siano necessari ulteriori studi su una popolazione neonatale più ampia per poter definire con maggiore chiarezza l'eventuale ruolo dell'adrenalina sull'autoregolazione cerebrale. Tutti i pazienti post-chirurgici erano stati sottoposti ad analgosedazione durante il periodo di monitoraggio; pertanto, l'utilizzo di farmaci sedativi non è stato considerato come possibile fattore confondente nell'analisi dei dati di questi pazienti.

L'indice ossimetrico cerebrale COx quale indice di autoregolazione cerebrale, usato per stimare l'integrità della vasoreattività cerebrale, negli anni è stato ampiamente validato nella popolazione pediatrica e neonatale anche in relazione a differenti situazioni patofisiologiche. Le evidenze attualmente disponibili hanno indicato valori cut-off di COx compresi tra 0.3 e 0.5 per definire la perdita di autoregolazione cerebrale. Sarebbe interessante poter utilizzare il COx confrontandolo con altri indici autoregolatori nell'ambito della stessa popolazione ed al netto di potenziali fattori confondenti, primi tra tutti i farmaci che possono influenzare il sistema cardiovascolare e l'emodinamica, dal momento che potrebbero influenzare i segnali di input utilizzati per il calcolo di entrambi gli indici, ovvero ABP e HR.

Il COx si è dimostrato efficace nel calcolare i range pressori ottimali entro i quali l'autoregolazione cerebrale si mantiene intatta (ABPopt); infatti, i range di ABPopt sono definiti dai valori pressori associati a valori di COx più negativi. Sulla base di tali valori è quindi possibile stabilire i limiti superiore ed inferiore dell'autoregolazione cerebrale, rispettivamente ULA e LLA, nonché identificare il valore di pressione arteriosa ottimale entro una determinata finestra temporale. A tal proposito, tra le prospettive future che gli attuali dati ci suggeriscono, sarebbe interessante andare a confrontare i valori di ABPopt derivati da COx e stabilire se i pazienti con outcome neurologico sfavorevole hanno presentato maggiori deviazioni della ABP rispetto a tali valori ottimali.

In conclusione, questo studio supporta l'utilizzo del COx come marker di valutazione della reattività cerebrovascolare in categorie di neonati a rischio e sottolinea come la reattività cerebrovascolare stessa possa essere influenzata da specifici fattori clinici e terapeutici, dei quali è pertanto importante tenere conto per sviluppare approcci neuroprotettivi il più individualizzati possibile e focalizzati a migliorare l'outcome neurologico neonatale.

Benchè siano necessari ulteriori dati su coorti più numerose per poter confermare i risultati osservati, considerata la complessità dei pazienti arruolati emerge la grande potenzialità dell'utilizzo routinario del monitoraggio della reattività cerebrovascolare in tempo reale utilizzando indici di autoregolazione che possano consentire l'individuazione precoce di cambiamenti in senso disautoregolatorio che possano presagire complicanze neurologiche che gravano sull'outcome globale con rischio di disabilità neurologiche persistenti. A tale proposito, l'utilizzo di questo monitoraggio potrebbe supportare lo sviluppo di protocolli di neuroprotezione individualizzati basati su uno stretto controllo emodinamico che consenta di ottenere e mantenere valori di MAP in un range ottimale entro il quale i meccanismi di vasoreattività ed autoregolazione cerebrale si mantengono integri limitando il rischio di fluttuazioni emodinamiche potenzialmente dannose associate a danno neurologico secondario con conseguente outcome sfavorevole.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Frosen J, Joutel A. Smooth muscle cells of intracranial vessels: from development to disease. *Cardiovasc Res*. Mar 15 2018;114(4):501-512. doi:10.1093/cvr/cvy002
2. Kooi EMW, Richter AE. Cerebral Autoregulation in Sick Infants: Current Insights Clin Perinatol. Sep 2020;47(3):449-467. doi:10.1016/j.clp.2020.05.003
3. Tan CO. Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow. *J Appl Physiol* (1985). Oct 15 2012;113(8):1194-200. doi:10.1152/jappphysiol.00783.2012
4. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. Mar 1 2014;592(5):841-59. doi:10.1113/jphysiol.2013.268953
5. Hundley WG, Renaldo GJ, Levasseur JE, Kontos HA. Vasomotion in cerebral microcirculation of awake rabbits Am J Physiol 1988; 254: H67e71
6. Auer LM, Ishiyama N, Pucher R. Cerebrovascular response to intracranial hypertension. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 84: 124e8
7. Howells T, Johnson U, McKelvey T, Enblad P. An optimal frequency range for assessing the pressure reactivity index in patients with traumatic brain injury. *J Clin Monit Comput* 2015; 29: 97e105
8. Fraser CD, Brady KM, Rhee CJ, et al. The frequency response of cerebral autoregulation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985; 115: 52e6. 2013
9. Zeiler FA, Thelin EP, Donnelly J, et al. Genetic drivers of cerebral blood flow dysfunction in TBI: a speculative synthesis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 25e39
10. Winn H. Youmans neurological surgery. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011
11. Armstead WM. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016; 34: 465e77
12. Izzard AS, Heagerty AM. Myogenic properties of brain and cardiac vessels and their relation to disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2014; 12: 829e35
13. Faraci FM, Baumbach GL, Heistad DD. Myogenic mechanisms in the cerebral circulation. *J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens* 1989; 7: S61e4. discussion S65
14. Goadsby PJ. Autonomic nervous system control of the cerebral circulation. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:193-201. doi:10.1016/b978-0-444-53491-0.00016-x
15. Pryds O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol*. Sep1991;30(3):321-9. doi:10.1002/ana.410300302
16. Toda N, Shimizu I, Okamura T, Miyazaki M. Age-dependent change in the response of isolated beagle cerebral arteries to vasoactive agents. *J Cardiovasc Pharmacol*. Jul-Aug 1986;8(4):681-8.
17. Bevan R, Dodge J, Nichols P, et al. Responsiveness of human infant cerebral arteries to sympathetic nerve stimulation and vasoactive agents. *Pediatr Res*. Nov 1998;44(5):730-9. doi:10.1203/00006450-199811000-00016
18. Vutskits L. Cerebral blood flow in the neonate. *Paediatr Anaesth*. Jan 2014;24(1):22-9. doi:10.1111/pan.12307
19. Pryds O, Greisen G, Friis-Hansen B. Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycaemia. *Acta Paediatr Scand*. Sep 1988;77(5):632-7. doi:10.1111/j.1651-2227.1988.tb10721.x
20. Skov L, Pryds O. Capillary recruitment for preservation of cerebral glucose influx in hypoglycemic, preterm newborns: evidence for a glucose sensor? *Pediatrics*. Aug 1992;90(2 Pt 1):193-5.
21. Mattersberger C, Schmolzer GM, Urlesberger B, Pichler G. Blood Glucose and Lactate Levels and Cerebral Oxygenation in Preterm and Term Neonates-A Systematic Qualitative Review of the Literature. *Front Pediatr*. 2020;8:361. doi:10.3389/fped.2020.00361
22. Zhang G, Cai S, Li J. Hyperglycaemia is negatively associated with systemic and cerebral oxygen transport in neonates after the Norwood procedure. *Cardiol Young*. Feb 2012;22(1):49-56. doi:10.1017/s1047951111000904
23. Hendrikx D, Smits A, Lavanga M, et al. Measurement of Neurovascular Coupling in Neonates. *Front Physiol*. 2019;10:65. doi:10.3389/fphys.2019.00065
24. Sakatani K, Chen S, Lichty W, Zuo H, Wang YP. Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early Hum Dev*. Jul 1999;55(3):229-36. doi:10.1016/s0378-3782(99)00019-5
25. Zaramella P, Freato F, Amigoni A, et al. Brain auditory activation measured by nearinfrared spectroscopy (NIRS) in neonates. *Pediatr Res*. Feb 2001;49(2):213-9. doi:10.1203/00006450-200102000-00014
26. Kozberg M, Hillman E. Neurovascular coupling and energy metabolism in the developing brain. *Prog Brain Res*. 2016;225:213-42. doi:10.1016/bs.pbr.2016.02.002

27. Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man, Niels A. Lassen, The American Physiological Society, Inc, Vol. 39, 01 Apr 1959, doi: 10.1152/physrev.1959.39.2.183
28. Rosner MJ, Becker DP: Origin and evolution of plateau waves. Experimental observations and a theoretical model. *J Neurosurg* 1984;60:312–324
29. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: evidentiary tables: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and the European society of intensive care medicine. *Neurocrit Care* 2014; 21: S297e361
30. Czosnyka M, Miller C. Participants in the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring. Monitoring of cerebral autoregulation. *Neurocrit Care* 2014; 21: S95e102
31. Balestreri M, Steiner LA, Czosnyka M. Sex-related differences and traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2003; 99: 616. author reply 616e7
32. Robertson CS, Gopinath SP, Valadka AB, Van M, Swank PR, Goodman JC. Variants of the endothelial nitric oxide gene and cerebral blood flow after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 727e37
33. 7. Donnelly J, Czosnyka M, Adams H, et al. Twenty-five years of intracranial pressure monitoring after severe traumatic brain injury: a retrospective, single-center analysis. *Neurosurgery* 2019; 85: E75e82
34. Zeiler FA, Ercole A, Cabelreira M, et al. Univariate comparison of performance of different cerebrovascular reactivity indices for outcome association in adult TBI: a CENTER-TBI study. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161: 1217e27
35. Weersink CSA, Aries MJH, Dias C, et al. Clinical and physiological events that contribute to the success rate of finding ‘optimal’ cerebral perfusion pressure in severe brain trauma patients. *Crit Care Med* 2015; 43: 1952e63
36. Zeiler FA, Ercole A, Beqiri E, et al. Cerebrovascular reactivity is not associated with therapeutic intensity in adult traumatic brain injury: a CENTER-TBI analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161: 1955e64
37. Guiza F, Depreitere B, Piper I, et al. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1067e76
38. Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 733e8
39. Lazaridis C, DeSantis SM, Smielewski P, et al. Patientspecific thresholds of intracranial pressure in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2014; 120: 893e900
40. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: evidentiary tables: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and the European society of intensive care medicine. *Neurocrit Care* 2014; 21: S297e361
41. Kochanek et al, PCCM 2019
42. Luzius A, Steiner et al, Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury; *Crit Care Med* 2002; 30:733–738
43. Cerebrovascular Pressure Reactivity in Children With Traumatic Brain Injury Philip M Lewis et al.; Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury in children
44. Ken M Brady et al; Continuous Multimodality Monitoring in Children after Traumatic Brain Injury-Preliminary Experience
45. Konstantin Hockel et al. Time spent with impaired autoregulation is linked with outcome in severe infant/paediatric traumatic brain injury
46. Carter BG, Butt W, Taylor A. ICP and CPP. Excellent predictors of long term outcome in severely brain injured children. *Childs Nervous System*. 2008;24:245–251.
47. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents-Second Edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(Suppl 1):S24–S29.
48. Biestro A, Barrios E, Baraibar J, et al. Use of vasopressors to raise cerebral perfusion pressure in head injured patients. *Acta Neurochir*. 1998;71:5–9.
49. Steiner LA, Johnston AJ, Czosnyka M, et al. Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head injured patients. *Crit Care Med*. 2004;32:1049–1054.
50. DiGennaro JL, Mack CD, Malkouti A, Zimmerman JJ, Armstead W, Vavilala MS. Use and effect of vasopressors after pediatric brain injury. *Dev Neurosci*. 2010;32:420–430.
51. Coles JP, Steiner A, Johnston AJ, et al. Does induced hypertension reduce cerebral ischemia within traumatized human brain? *Brain*. 2004;127:2479–2490.
52. Neonatal cerebrovascular autoregulation Christopher J. Rhee et al. *Pediatric Research* volume 84, pages 602–610 (2018)
53. Lightburn MH, Gauss CH, Williams DK & Kaiser JR Cerebral blood flow velocities in extremely low birth weight infants with hypotension and infants with normal blood pressure. *J. Pediatr* 154, 824–828 (2009). [PubMed: 19324371]

54. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage*. Jan 15 2014;85 Pt 1:6-27. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.004
55. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. Aug 2004;29(4):463-87. doi:10.1139/h04-031
56. Pellicer A, Bravo Mdel C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med*. Feb 2011;16(1):42-9. doi:10.1016/j.siny.2010.05.003
57. Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, et al. Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* (1985). Mar 1990;68(3):1086-91. doi:10.1152/jappl.1990.68.3.1086
58. Lee JK, Kibler KK, Benni PB, et al. Cerebrovascular reactivity measured by nearinfrared spectroscopy. *Stroke*. May 2009;40(5):1820-6. doi:10.1161/strokeaha.108.536094
59. Pryds O, Greisen G, Skov LL, Friis-Hansen B. Carbon dioxide-related changes in cerebral blood volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates: comparison of near infrared spectrophotometry and ¹³³Xenon clearance. *Pediatr Res*. May 1990;27(5):445-9. doi:10.1203/00006450-199005000-00006
60. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. Jun 2015;20(3):164-72. doi:10.1016/j.siny.2015.03.008
61. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol*. Jan 1998;274(1 Pt 2):H233-41. doi:10.1152/ajpheart.1998.274.1.h233
62. Claassen JA, Meel-van den Abeelen AS, Simpson DM, Panerai RB. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J Cereb Blood Flow Metab*. Apr 2016;36(4):665-80. doi:10.1177/0271678x15626425
63. Diehl RR, Linden D, Lucke D, Berlit P. Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation. *Clin Auton Res*. Feb 1998;8(1):7-12. doi:10.1007/bf02267598
64. Schat TE, van der Laan ME, Schurink M, et al. Assessing cerebrovascular autoregulation in infants with necrotizing enterocolitis using near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res*. Jan 2016;79(1-1):76-80. doi:10.1038/pr.2015.184
65. Kooi EMW, van der Laan ME, Accord RE, Roofthoof MTR, Aries MJ, Elting JWJ. Cerebrovascular Autoregulation in Preterm Infants During and After Surgical Ligation of the Ductus Arteriosus, a Comparison Between Two Surgical Approaches. *Front Pediatr*. 2020;8:334. doi:10.3389/fped.2020.00334
66. Brady KM, Lee JK, Kibler KK, et al. Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke*. Oct 2007;38(10):2818-25. doi:10.1161/strokeaha.107.485706
67. Wong FY, Leung TS, Austin T, et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics*. Mar 2008;121(3):e604-11. doi:10.1542/peds.2007-1487
68. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res*. Apr 2007;61(4):467-73. doi:10.1203/pdr.0b013e31803237f6
69. da Costa CS et al. Monitoring of Cerebrovascular Reactivity for Determination of Optimal Blood Pressure in Preterm Infants. *J Pediatr*. Jul 2015;167(1):86-91. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.041
70. da Costa CS, Czosnyka M, Smielewski P, Austin T. Optimal Mean Arterial Blood Pressure in Extremely Preterm Infants within the First 24 Hours of Life. *J Pediatr*. Dec 2018;203:242-248. doi:10.1016/j.jpeds.2018.07.096
71. Burton VJ, Gerner G, Cristofalo E, et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurol*. Oct 20 2015;15:209. doi:10.1186/s12883-015-0464-4
72. Lee JK, Poretti A, Perin J, et al. Optimizing Cerebral Autoregulation May Decrease Neonatal Regional Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Dev Neurosci*. 2017;39(1-4):248-256. doi:10.1159/000452833
73. Carrasco M, Perin J, Jennings JM, et al. Cerebral Autoregulation and Conventional and Diffusion Tensor Imaging Magnetic Resonance Imaging in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Neurol*. May 2018;82:36-43. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.02.004
74. Tekes A, Poretti A, Scheurkogel MM, et al. Apparent diffusion coefficient scalars correlate with near-infrared spectroscopy markers of cerebrovascular autoregulation in neonates cooled for perinatal hypoxic-ischemic injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jan 2015;36(1):188-93. doi:10.3174/ajnr.A4083
75. Vesoulis ZA, Mintzer JP, Chock VY. Neonatal NIRS monitoring: recommendations for data capture and review of analytics. *J Perinatol*. Apr 2021;41(4):675-688. doi:10.1038/s41372-021-00946-6
76. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop periintra ventricular hemorrhage. *J Pediatr*. Apr 2013;162(4):698-704.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2012.09.03

77. Hoffman SB, Cheng YJ, Magder LS, Shet N, Viscardi RM. Cerebral autoregulation in premature infants during the first 96 hours of life and relationship to adverse outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Sep 2019;104(5):F473-f479. doi:10.1136/archdischild-2018-315725
78. Vesoulis ZA, Liao SM, Mathur AM. Late failure of cerebral autoregulation in hypoxic-ischemic encephalopathy is associated with brain injury: a pilot study. *Physiol Meas.* Dec 7 2018;39(12):125004. doi:10.1088/1361-6579/aae54d
79. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res.* Aug 2006;173(3):458-67. doi:10.1007/s00221-006-0388-8
80. Polavarapu SR, Fitzgerald GD, Contag S, Hoffman SB. Utility of prenatal Doppler ultrasound to predict neonatal impaired cerebral autoregulation. *J Perinatol.* May 2018;38(5):474-481. doi:10.1038/s41372-018-0050-x
81. Richter AE, Scherjon SA, Dikkers R, Bos AF, Kooi EMW. Antenatal Magnesium Sulfate and Preeclampsia Differentially Affect Neonatal Cerebral Oxygenation. *Neonatology.* 2020;117(3):331-340. doi:10.1159/000507705
82. Gilmore MM, Stone BS, Shepard JA, Czosnyka M, Easley RB, Brady KM. Relationship between cerebrovascular dysautoregulation and arterial blood pressure in the premature infant. *J Perinatol.* Nov 2011;31(11):722-9. doi:10.1038/jp.2011.17
83. Cohen E, Baerts W, Caicedo Dorado A, Naulaers G, van Bel F, Lemmers PMA. Cerebrovascular autoregulation in preterm fetal growth restricted neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Sep 2019;104(5):F467-f472. doi:10.1136/archdischild-2017-313712
84. Sortica da Costa C, Cardim D, Molnar Z, et al. Changes in hemodynamics, cerebral oxygenation and cerebrovascular reactivity during the early transitional circulation in preterm infants. *Pediatr Res.* Aug 2019;86(2):247-253. doi:10.1038/s41390-019-0410-z
85. Eriksen VR, Hahn GH, Greisen G. Dopamine therapy is associated with impaired cerebral autoregulation in preterm infants. *Acta Paediatr.* Dec 2014;103(12):1221-6. doi:10.1111/apa.12817
86. Fyfe KL, Yiallourou SR, Wong FY, Odoi A, Walker AM, Horne RS. Gestational age at birth affects maturation of baroreflex control. *J Pediatr.* Mar 2015;166(3):559-65. doi:10.1016/j.jpeds.2014.11.026
87. Fyfe KL, Odoi A, Yiallourou SR, Wong FY, Walker AM, Horne RS. Preterm Infants Exhibit Greater Variability in Cerebrovascular Control than Term Infants. *Sleep.* Sep 1 2015;38(9):1411-21. doi:10.5665/sleep.4980
88. Mitra S et al. Heart rate passivity of cerebral tissue oxygenation is associated with predictors of poor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 103, e374–e382 (2014).
89. Kusaka T, Okubo K, Nagano K, Isobe K & Itoh S Cerebral distribution of cardiac output in newborn infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 90, F77–F78 (2005).
90. Bouma GJ & Muizelaar JP Relationship between cardiac output and cerebral blood flow in patients with intact and with impaired autoregulation. *J. Neurosurg* 73, 368–374 (1990).
91. Arriaga-Redondo M, Arnaez J, Benavente-Fernandez I, et al. Lack of Variability in Cerebral Oximetry Tendency in Infants with Severe Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Under Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag.* Dec 2019;9(4):243-250. doi:10.1089/ther.2018.0041
92. Thewissen L, Naulaers G, Hendriks D, et al. Cerebral oxygen saturation and autoregulation during hypotension in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 08 2021;90(2):373-380. doi:10.1038/s41390-021-01483-w
93. O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics.* Jul 2009;124(1):302-9.
94. Rhee CJ, da Costa CS, Austin T, Brady KM, Czosnyka M, Lee JK. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res.* Nov 2018;84(5):602-610. doi:10.1038/s41390-018-0141-6
95. Cimatti AG, Martini S, Galletti S, et al. Cerebral Oxygenation and Autoregulation in Very Preterm Infants Developing IVH During the Transitional Period: A Pilot Study. *Front Pediatr.* 2020;8:381. doi:10.3389/fped.2020.00381
96. Martini S, Czosnyka M, Smielewski P, et al. Clinical determinants of cerebrovascular reactivity in very preterm infants during the transitional period. *Pediatr Res.* May 5 2022;doi:10.1038/s41390-022-02090-z
97. Riera J, Cabanas F, Serrano JJ, Madero R, Pellicer A. New developments in cerebral blood flow autoregulation analysis in preterm infants: a mechanistic approach. *Pediatr Res.* Mar 2016;79(3):460-5. doi:10.1038/pr.2015.231
98. Riera J, Cabanas F, Serrano JJ, et al. New time-frequency method for cerebral autoregulation in newborns: predictive capacity for clinical outcomes. *J Pediatr.* Nov 2014;165(5):897-902.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.06.008
99. Caicedo A, De Smet D, Vanderhaegen J, et al. Impaired cerebral autoregulation using near-infrared spectroscopy and its relation to clinical outcomes in premature infants. *Adv Exp Med Biol.* 2011;701:233-9. doi:10.1007/978-1-4419-7756-4_31
100. Joram N, Beqiri E, Pezzato S, et al. Continuous Monitoring of Cerebral Autoregulation in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pilot Study. *Neurocrit Care.* Jun 2021;34(3):935-945. doi:10.1007/s12028-020-01111-1

101. Watkins AM, West CR & Cooke RW Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum. Dev* 19, 103–110 (1989).
102. Lee J, Rajadurai VS & Tan KW Blood pressure standards for very low birthweight infants during the first day of life. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 81, F168–F170 (1999).
103. Spinazzola R, Harper R, de Soler M & Lesser M Blood pressure values in 500-to 750-gram birthweight infants in the first week of life. *J. Perinatol* 11, 147–151 (1991).
104. Versmold H, Kitterman J, Phipps R, Gregory G & Tooley W Aortic blood pressure during the first 12 h of life in infants with birth weight 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 67, 607–613 (1981).
105. Hegyi T et al. Blood pressure ranges in premature infants: II. The first week of life. *Pediatrics* 97, 336–342 (1996).
106. Hegyi T et al. Blood pressure ranges in premature infants. I. The first hours of life. *J. Pediatr* 124, 627–633 (1994).
107. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, Smielewski P, Steiner LA. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*. 2009;10(3):373-86. doi:10.1007/s12028-008-9175-7
108. Bell JL, Saenz L, Domnina Y, Baust T, Panigrahy A, Bell MJ, et al. Acute neurologic injury in children admitted to the cardiac intensive care unit. *Ann Thorac Surg*. 2019;107:1831–
109. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics*. Jun 2005;115(6):1501-12. doi:10.1542/peds.2004-1396
110. Moller K, Qvist T, Tofteng F, et al. Cerebral blood flow and metabolism during infusion of norepinephrine and propofol in patients with bacterial meningitis. *Stroke*. Jun 2004;35(6):1333-9. doi:10.1161/01.STR.0000128418.17312.0e