



Argomento del Gruppo di Esperti: Cure mediche e pratica clinica

Monitoraggio neurologico del neonato ad alto rischio: Near Infrared Spectroscopy (NIRS)

Pellicer A, Hellström-Westas L, Zimmermann L, Buonocore G, Dudink J, Gressens P

Chi beneficia dello standard

- Neonati a termine e pretermine a rischio di danno cerebrale:
 - Neonati con encefalopatia ipossico-ischemica (EII)
 - Neonati con encefalopatia da altre cause (p. es. metaboliche)
 - Neonati con convulsioni, sospette o confermate
 - Neonati con necessità di cure intensi-ve e/o chirurgia
 - Neonati con malformazioni congenite, sospette o confermate, del Sistema nervosa centrale (SNC)
- Genitori

Chi applica lo standard

Professionisti sanitari, reparti di neonatologia, ospedali e servizi sanitari

Dichiarazione dello standard

Con l'obiettivo di migliorare la valutazione e la prognosi dei neonati a rischio di danno neurologico, la gestione include una valutazione neurologica strutturata e adeguata all'età, ed una serie di strumentazioni per valutare l'emodinamica cerebrale, il trasporto di ossigeno, l'attività cerebrale, e la diagnostica per immagini, a seconda delle necessità.

Razionale

I neonati che necessitano di terapia intensiva costituiscono una popolazione ad alto rischio di sviluppare danno neurologico, in particolare i neonati a termine e pretermine che hanno subito eventi ipossico-ischemici, infezioni del SNC o con malformazioni congenite.

Nelle prime ore di vita si verifica uno squilibrio tra flusso ematico e trasporto di ossigeno, dovuto all'adattamento emodinamico durante la circolazione transizionale, particolarmente nel neonato molto pretermine. (1)

Un basso e fluttuante flusso ematico cerebrale si associa ad esiti negativi a distanza. (2,3)

Modelli sperimentali e studi osservazionali confermano che sia l'iper che l'ipossiemia possono causare danno cerebrale irreversibile. (4-6) La vulnerabilità di questa popolazione di pazienti, la gravità delle condizioni cliniche sottostanti e la complessità dell'assistenza, rendono preziose le tecniche di monitoraggio continue, non invasive e a letto del paziente. La saturazione di ossigeno tissutale regionale dell'emoglobina (rStO₂), derivata dalla spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS), è un valore assoluto che corrisponde alla saturazione del sangue venoso misto, ed è usata in ambiente clinico come una misura derivata della saturazione venosa dell'ossigeno (SvO₂). (7) Valutazioni indirette del flusso ematico cerebrale hanno mostrato correlazioni con l'rStO₂. (8) Questo monitoraggio continuo, non invasivo, può aiutare a modulare interventi che possono avere effetto sul trasporto di sangue e ossigeno al cervello. (9)

Il monitoraggio bilaterale può identificare differenze di perfusione tra gli emisferi.



Benefici

Benefici a breve termine

- Riduzione dell'entità di ipo- e iperossia nelle prime 72 ore di vita (10,11)
- Miglioramento della neuroprotezione dopo l'asfissia mediante l'uso combinato della NIRS e della misurazione della perfusione cerebrale con la RMN (12)
- Miglioramento del mantenimento dei livelli, teoricamente sicuri, di ossigenazione cerebrale, nei nati con cardiopatie congenite (13)

Benefici a lungo termine

- Riduzione della mortalità per tutte le cause nei neonati estremamente pretermine (10)
- Miglioramento della prognosi a lungo termine nei neonati estremamente pretermine (14)

Componenti dello standard

Componente	Grado di evidenza	Indicatore di conformità allo standard
Per i genitori e la famiglia		
1. I genitori vengono informati dai professionisti sanitari sul ruolo del monitoraggio con la spettroscopia del vicino infrarosso (NIRS)	B (Qualità alta)	Materiale informativo per il paziente
Per i professionisti sanitari		
2. Tutti gli operatori sanitari aderiscono ad una linea guida di reparto sul monitoraggio neurologico, inclusa la NIRS, nei: <ul style="list-style-type: none">• neonati durante la rianimazione alla nascita (≤ 15 min) (11,15,16)• neonati estremamente pretermine nelle prime 72 ore di vita (9,10,17)• neonati asfittici sottoposti ad ipotermia (18,1,9)• neonati sottoposti a chirurgia con bypass cardio-polmonare (13,20-22)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Linea guida
3. Tutti i professionisti sanitari coinvolti partecipano alla formazione sull'uso della NIRS. (9,17,20,21,23)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
4. Si individua un gruppo di professionisti con uno specifico interesse sull'assistenza neurologica intensiva (ad es. neonatologi, neurologi, neurofisiologi, infermieri, radiologi, tecnici di radiologia, e fisici).	B (Qualità alta)	Linea guida



Per il reparto di neonatologia

5. È disponibile e regolarmente aggiornata una linea guida di reparto sul monitoraggio neurologico, inclusa la NIRS con le relative procedure operative. (7,9,17,23)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Linea guida
--	--------------------------------------	-------------

Per l'ospedale

6. Si assicura formazione sulla NIRS. (7,17,20,21,23)	A (Qualità alta) B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
7. Sono fornite apparecchiature per il monitoraggio NIRS	B (Qualità alta)	Report dell'audit
8. L'ECMO è fornita solo in centri specializzati.	B (Qualità moderata)	Report dell'audit

Per il servizio sanitario

9. I neonati ad alto rischio vengono trasferiti in TIN dotate di appropriate competenze ed attrezzature per il monitoraggio neurologico. (24-26)	A (Qualità alta)	Report dell'audit, Linea guida
--	------------------	-----------------------------------

Dove andare - Sviluppi futuri dell'assistenza

Sviluppi futuri	Grado di evidenza
Per i genitori e la famiglia N/A	
Per i professionisti sanitari	
<ul style="list-style-type: none">Impiegare il monitoraggio NIRS perioperatorio nei neonati che vanno incontro a chirurgia complessa, non cardiologica. (27,28)	A (Qualità bassa)
Per il reparto di neonatologia N/A	
Per l'ospedale N/A	
Per il servizio sanitario N/A	

Per iniziare

Passi iniziali

Per i genitori e la famiglia	
<ul style="list-style-type: none">I genitori vengono informati verbalmente dai professionisti sanitari sul ruolo della NIRS.	
Per i professionisti sanitari	
<ul style="list-style-type: none">Frequentare corsi di formazione sul monitoraggio NIRS.Identificare personale sanitario di riferimento con uno specifico interesse sul monitoraggio neurologico del neonato.	
Per il reparto di neonatologia	
<ul style="list-style-type: none">Sviluppare ed implementare una linea guida di reparto sull'uso del monitoraggio neurologico, inclusa la NIRS.	



- Produrre materiale informativo per i genitori sul monitoraggio NIRS, includendo anche il punto di vista dei genitori.
- Fornire risorse per la formazione specifica sul monitoraggio NIRS.

Per l'ospedale

- Favorire la partecipazione dei professionisti sanitari alla formazione sull'uso del monitoraggio NIRS.

Per il servizio sanitario

- Creare percorsi che consentano di trasferire in sicurezza i neonati ad alto rischio verso TIN dotate di adeguate competenze ed apparecchiature per il monitoraggio neurologico.

Descrizione

Il sensore per la NIRS si posiziona sulla fronte, evitando le cavità, il seno sagittale superiore, eventuali ampie raccolte ematiche intra o extracraniche o malformazioni vascolari, se note. Anche l'edema dello scalpo influenza la qualità del segnale NIRS. Nei neonati più piccoli ed in quelli con condizioni di ipoperfusione, la posizione del sensore può essere ruotata per evitare lesioni da compressione o calore. (7,17)

Le apparecchiature NIRS disponibili in commercio utilizzano tecnologie simili, ma con diverse lunghezze d'onda e diversi algoritmi di calcolo per tradurre le variazioni di assorbimento della luce nel valore assoluto di rStO₂. (7) Un approccio sistematico ha messo in evidenza notevoli differenze nel valore di rStO₂ legati all'apparecchio utilizzato o alla sonda (23,29); per tale motivo vanno usati intervalli di riferimento e limiti, specifici per ogni apparecchio.

Rianimazione dopo la nascita: La valutazione clinica del neonato si caratterizza per un'ampia variabilità inter-osservatore, in particolar modo la valutazione di neonati a termine o pretermine che necessitano di rianimazione. (30) La saturazione target di ossigeno e l'uso di ossigeno supplementare durante la fase di transizione, costituiscono argomenti ancora dibattuti. (31) L'uso del pulsiossimetro o del cardiomonitor durante la rianimazione non hanno portato ad un miglioramento degli esiti a breve o a lungo termine. (32) Appare invece promettente l'impiego di intervalli di riferimento e di percentili di rStO₂ ed estrazione parziale di ossigeno per interpretare lo stato di ossigenazione cerebrale durante la fase di transizione e per evitare l'ipo e l'iperossia. (11,15,16) Tuttavia l'uso routinario della rStO₂ durante la rianimazione deve essere ancora sviluppato e valutato.

Neonati estremamente pretermine: Studi recenti hanno mostrato una associazione tra i livelli di rStO₂ cerebrale e la prognosi. (33) Bassi livelli di rStO₂ in prima giornata di vita si associano a compromissione del flusso ematico ed a rischio di emorragia intraventricolare. (34)

Un'alterata autoregolazione del flusso ematico cerebrale rilevata dalla NIRS, e dati derivanti dal monitoraggio della pressione arteriosa, hanno messo in relazione la anomala distribuzione del flusso sistemico (e cerebrale) con la morte ed il danno cerebrale grave. (35,36) L'ossigenazione cerebrale nel neonato pretermine può essere stabilizzata durante le prime 72 ore di vita con l'uso combinato del monitoraggio rStO₂-NIRS, impiegando linee guida di neuroprotezione basate sulla fisiopatologia cerebrale, senza eventi avversi. (9,10) La qualità delle evidenze a supporto di alcune delle indicazioni riportate nell'algoritmo di intervento era generalmente bassa, sebbene fossero tutte routinariamente applicate nell'assistenza clinica. (9) Sebbene l'aEEG o le neuroimmagini (surrogati precoci di outcome), non avessero mostrato differenze significative, in terza giornata di vita, tra diversi gruppi di studio (37,38), una analisi post hoc ha mostrato invece che l'esordio precoce di ipossia cerebrale si associava significativamente ad una riduzione dell'attività elettrica cerebrale ed alla severità dell'emorragia cerebrale. (14) Al momento sono



necessarie ulteriori prove sul beneficio della NIRS nel migliorare la prognosi a lungo termine, considerato anche che la tecnologia non è economica, richiede tempi aggiuntivi per il personale, manipolazione dei pazienti e potrebbe avere pertanto effetti indesiderati. (10)

EII: L'ipoperfusione cerebrale durante le prime ore di vita è seguita da una iperperfusione, anche durante il trattamento con ipotermia moderata. Sono state identificate potenziali differenze correlate al grado di danno cerebrale (moderato vs severo). (12,18) Le misurazioni con NIRS dell'ossigenazione e con RMN della perfusione cerebrale, hanno mostrato una buona correlazione. (12) Tuttavia la capacità predittiva delle variazioni della NIRS, manca di solidità. (18,19) Al momento non possono essere formulate raccomandazioni diffuse sull'uso del monitoraggio NIRS per guidare decisioni cliniche importanti nel neonato asfittico.

Cardiopatie congenite: La NIRS può costituire un valido complemento, particolarmente durante il bypass cardio-polmonare, per ottimizzare la perfusione. Le misurazioni NIRS dell'ossigenazione sistemica correlano con le misurazioni della circolazione e con gli indicatori biochimici di shock. (20) Sono stati sviluppati algoritmi terapeutici basati sui valori di rStO₂ nella fase peri-operatoria. (21) Tuttavia la letteratura disponibile sull'uso della sola NIRS non mostra miglioramenti nella prognosi neurologica. (22) Gli studi prospettici, che hanno messo in correlazione l'uso della NIRS e gli outcome in questa popolazione, sono difficili da paragonare, per la variabilità della fisiopatologia della malattia, per la variabilità dei valori di base e per le piccole dimensioni dei campioni. Queste problematiche impediscono la generalizzabilità dei risultati su popolazioni più ampie di neonati con cardiopatie congenite.

Altre procedure chirurgiche complesse condotte durante il periodo neonatale, in cui la NIRS può giocare un ruolo per guidare chirurghi ed anestesisti, sono le ernie diaframmatiche o le atresie esofagee (27,28).

Fonti

1. Kluckow M, Seri I. Clinical presentations of neonatal shock: The very low birth weight neonate during the first postnatal day. *Hemodynamics Cardiol.* 2012 Jan 1;237-67.
2. Meek JH, Tyszczyk L, Elwell CE, Wyatt JS. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1999 Jul 1;81(1):F15-8.
3. Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr.* 2004 Nov 1;145(5):588-92.
4. Kurth CD, McCann JC, Wu J, Miles L, Loepke AW. Cerebral oxygen saturation-time threshold for hypoxic-ischemic injury in piglets. *Anesth Analg.* 2009 Apr;108(4):1268-77.
5. Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2001 Dec;50(6):712-9.
6. Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jan;90(1):F49-52.
7. Pellicer A, Bravo M del C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb;16(1):42-9.
8. Moran M, Miletin J, Pichova K, Dempsey EM. Cerebral tissue oxygenation index and superior vena cava blood flow in the very low birth weight infant. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009 Jan;98(1):43-6.



9. Pellicer A, Greisen G, Benders M, Claris O, Dempsey E, Fumagalli M, et al. The SafeBoosC phase II randomised clinical trial: a treatment guideline for targeted near-infrared-derived cerebral tissue oxygenation versus standard treatment in extremely preterm infants. *Neonatology*. 2013;104(3):171–8.
10. Hyttel-Sorensen S, Pellicer A, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Benders M, et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ*. 2015 Jan 5;350(jan05 2):g7635–g7635.
11. Pichler G, Urlesberger B, Baik N, Schwabegger B, Binder-Heschl C, Avian A, et al. Cerebral Oxygen Saturation to Guide Oxygen Delivery in Preterm Neonates for the Immediate Transition after Birth: A 2-Center Randomized Controlled Pilot Feasibility Trial. *J Pediatr*. 2016 Mar;170:73–78.e4.
12. Wintermark P, Hansen A, Warfield S, Dukhovny D, Soul J. Near-Infrared Spectroscopy versus Magnetic Resonance Imaging To Study Brain Perfusion in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia. *NeuroImage*. 2014 Jan 15;85(0 1):287–93.
13. Hoffman GM, Brosig CL, Mussatto KA, Tweddell JS, Ghanayem NS. Perioperative cerebral oxygen saturation in neonates with hypoplastic left heart syndrome and childhood neurodevelopmental outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Nov;146(5):1153–64.
14. Plomgaard AM, Alderliesten T, Austin T, Bel F van, Benders M, Claris O, et al. Early biomarkers of brain injury and cerebral hypo- and hyperoxia in the SafeBoosC II trial. *PLOS ONE*. 2017 Mar 22;12(3):e0173440.
15. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmölzer GM, Urlesberger B. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1558–63.
16. Baik N, Urlesberger B, Schwabegger B, Schmölzer GM, Avian A, Pichler G. Cerebral haemorrhage in preterm neonates: does cerebral regional oxygen saturation during the immediate transition matter? *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(5):F422–F427.
17. Riera J, Hyttel-Sorensen S, Bravo MC, Cabañas F, López-Ortego P, Sanchez L, et al. The SafeBoosC phase II clinical trial: an analysis of the interventions related with the oximeter readings. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Jul;101(4):F333–338.
18. Toet MC, Lemmers PMA, Schelven LJ van, Bel F van. Cerebral Oxygenation and Electrical Activity After Birth Asphyxia: Their Relation to Outcome. *Pediatrics*. 2006 Feb 1;117(2):333–9.
19. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Sbravati F, Coccolini E, Savini S, et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants. A combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy study. *Brain Dev*. 2013 Jan;35(1):26–31.
20. Tweddell JS, Ghanayem NS, Hoffman GM. Pro: NIRS is “standard of care” for postoperative management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2010;13(1):44–50.
21. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Dec;11(4):274–81.
22. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know—a systematic review of the congenital heart disease literature. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jan;137(1):154–9, 159–12.
23. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, Greisen G. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomed Opt Express*. 2011 Oct 6;2(11):3047–57.
24. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, Danielsen B, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2007;356(21):2165–2175.



25. Tucker J, UK Neonatal Staffing Study Group. Patient volume, staffing, and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet Lond Engl.* 2002 Jan 12;359(9301):99–107.
26. Hannan EL, Racz M, Kavey RE, Quaegebeur JM, Williams R. Pediatric cardiac surgery: the effect of hospital and surgeon volume on in-hospital mortality. *Pediatrics.* 1998 Jun;101(6):963–9.
27. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Nah SA, McHoney M, et al. Decreased cerebral oxygen saturation during thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia in infants. *J Pediatr Surg.* 2011 Jan;46(1):47–51.
28. Bishay M, Giacomello L, Retrosi G, Thyoka M, Garriboli M, Brierley J, et al. Hypercapnia and acidosis during open and thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia and esophageal atresia: results of a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2013 Dec;258(6):895–900.
29. Sorensen LC, Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Biomed Opt.* 2006 Oct;11(5):54005.
30. Bashambu MT, Whitehead H, Hibbs AM, Martin RJ, Bhola M. Evaluation of interobserver agreement of appgar scoring in preterm infants. *Pediatrics.* 2012 Oct;130(4):e982-987.
31. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics.* 2010 Jun;125(6):e1340-1347.
32. Dawson JA, Morley CJ. Monitoring oxygen saturation and heart rate in the early neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Aug;15(4):203–7.
33. Alderliesten T, Lemmers PMA, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJC, Baerts W, et al. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):986–91.
34. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014 Feb;164(2):264-270-3.
35. Riera J, Cabañas F, Serrano JJ, Bravo MC, López-Ortego P, Sánchez L, et al. New time-frequency method for cerebral autoregulation in newborns: predictive capacity for clinical outcomes. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):897–902.e1.
36. Riera J, Cabañas F, Serrano JJ, Madero R, Pellicer A. New developments in cerebral blood flow autoregulation analysis in preterm infants: a mechanistic approach. *Pediatr Res.* 2016 Mar;79(3):460–5.
37. Plomgaard AM, van Oeveren W, Petersen TH, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, et al. The SafeBoosC II randomized trial: treatment guided by near-infrared spectroscopy reduces cerebral hypoxia without changing early biomarkers of brain injury. *Pediatr Res.* 2016 Apr;79(4):528–35.
38. Plomgaard AM, Hagmann C, Alderliesten T, Austin T, van Bel F, Claris O, et al. Brain injury in the international multicenter randomized SafeBoosC phase II feasibility trial: cranial ultrasound and magnetic resonance imaging assessments. *Pediatr Res.* 2016 Mar;79(3):466–72.

Prima edizione, Novembre 2018

Ciclo vitale

5 anni/prossima revisione: 2023



european standards of
care for newborn health

Citazione raccomandata

EFCNI, Pellicer A, Hellström-Westas L et al., European Standards of Care for Newborn Health: Neurological monitoring in the high-risk infant: Near-infrared spectroscopy (NIRS). 2018.

Un ringraziamento a Fabrizio Sandri e Piero Catenazzi per la traduzione di questo standard in italiano