

Monitorowanie utlenowania mózgu za pomocą spektroskopii w bliskiej podczerwieni u chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka

Agnieszka Uryga¹, Małgorzata Burzyńska², Magdalena Kasproicz¹, Jowita Woźniak³

¹Katedra Inżynierii Biomedycznej Wydziału Podstawowych Problemów Techniki Politechniki Wrocławskiej

²Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny

³Kliniczny Oddział Neurochirurgiczny 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Metoda spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIRS, *near infrared spectroscopy*,) umożliwia nieinwazyjny pomiar regionalnego utlenowania mózgu (rSO_2), dzięki wykorzystaniu selektywnej absorpcji promieniowania fal elektromagnetycznych z zakresu 660–940 nm, przez obecne w organizmie człowieka chromofory. W praktyce klinicznej NIRS jest używana jako narzędzie wspomagające monitorowanie stanu pacjenta, między innymi w czasie operacji. Doniesienia literaturowe wskazują na przydatność tej metody w diagnostyce wczesnych zmian niedokrwiennych oraz zaburzeń w perfuzji mózgu.

W pracy przedstawiono zasadę działania NIRS oraz zaprezentowano możliwości wykorzystania tej metody w diagnostyce zaburzeń w ośrodkowym układzie nerwowym. Dokonano także przeglądu prac naukowych, przedstawiających zastosowanie NIRS do monitorowania chorych po krwotoku podpajęczynówkowym z pękniętego tętniaka. Mimo ograniczeń technicznych, dane z piśmiennictwa wskazują na duże możliwości wykorzystania NIRS w diagnostyce zaburzeń krążenia mózgowego, co ułatwi

ocenę stanu pacjenta oraz pozwoli na prognozowanie wczesnych i odległych wyników leczenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (1), 22–27

Słowa kluczowe: spektroskopia bliskiej podczerwieni, utlenowanie mózgu, krwotok podpajęczynówkowy z pękniętego tętniaka, monitorowanie sygnałów biologicznych

Wprowadzenie

Krwotok podpajęczynówkowy z pękniętego tętniaka (aSAH, *aneurysmal subarachnoid hemorrhage*) występuje z częstotliwością 10 na 100 tys. osób i może powodować zgon u około połowy chorych [1]. Wysoka śmiertelność związana jest nie tylko z krwawieniem do przestrzeni podpajęczynówkowej, ale również z często występującymi objawami uszkodzenia układu nerwowego (afazja, zaburzenia widzenia, niedowład, zaburzenia poznawcze), będącymi m.in. wynikiem skurczu tętnic mózgowych [2]. Zagrożenie skurczem naczyń mózgowych występuje u większości chorych pomiędzy czwartą a dziewiątą dobą po aSAH [3]. Zarówno skurcz naczyń, spadek przepływu mózgowego, jak i utrata mechanizmów regulacji naczyniowo-mózgowej są wymieniane jako czynniki prowadzące do nieprawidłowego utlenowania mózgu i hipoksji w tej grupie pacjentów [3]. Dodatkowo u pacjentów po aSAH może

Adres do korespondencji: mgr. inż. Agnieszka Uryga
Katedra Inżynierii Biomedycznej
Wydział Podstawowych Problemów Techniki
Politechnika Wrocławska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław
tel. 71 320 46 65
e-mail: agnieszka.uryga@pwr.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (1): 22–27
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

dojść do rozwinięcia opóźnionego niedokrwienia mózgu (DCI, *delayed cerebral ischemia*), w wyniku skurczu naczyniowego lub gwałtownego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ICP, *intracranial pressure*), zachodzącego tuż po krwotoku podpańczynówkowym.

Monitorowanie regionalnego utleniania (rSO_2 , *regional saturation*), choć istotne w leczeniu chorych z aSAH, jeszcze do niedawna było wyzwaniem metodologicznym i nie stosowano go powszechnie w praktyce klinicznej. Obecnie najbardziej rozpowszechnioną, nieinwazyjną metodą pomiaru rSO_2 jest spektroskopia w bliskiej podczerwieni (NIRS, *near infrared spectroscopy*). W dalszej części artykułu przedstawione zostaną podstawy działania tej metody oraz przykłady kliniczne zastosowania NIRS u chorych po aSAH.

Podstawy metodologii NIRS

Wykorzystanie spektroskopii w bliskiej podczerwieni (NIR, *near infrared*) do nieinwazyjnego pomiaru utleniania mózgu zaproponował w 1977 roku Jobsis [4]. Kolejnym etapem rozwoju tej metody była praca opublikowana w 1991 r. przez Cui i wsp. [5], którzy wykazali, że zwiększenie odległości emiter–detektor powoduje zwiększenie penetracji tkanek, przy czym określili oni głębokość penetracji na około 1/3 odległości emiter–detektor [5].

Metoda NIRS wykorzystuje fakt, że promieniowanie NIR z łatwością przenika przez skórę i kości czaszki, a następnie jest absorbowane przez występujące w organizmie człowieka chromofory, tj. hemoglobinę (Hb) i oksyhemoglobinę (HbO_2) w ściśle określonym zakresie długości fal od 660 do 940 nm (tzw. okno optyczne) [6]. W tym przedziale tkanka skórna, kostna, woda czy lipidy charakteryzują się relatywnie słabą absorpcją fotonów NIR w odróżnieniu od Hb i HbO_2 . Fakt, że promieniowanie NIR jest transparentne dla kości, leży u podstaw zastosowania tej długości fal elektromagnetycznych do przezczaszkowej oksymetrii. Głębokość mózgu, na jaką jest w stanie wnikać promieniowanie NIR jest wciąż przedmiotem badań. Przyjmuje się, że przy ustawieniu układu detektor–źródło w odległości 3 cm, obszar maksymalnej czułości znajduje się na głębokości 1,5 cm poniżej warstwy skóry [7]. Dokładna głębokość wnikania jest podawana przez producentów aparatury i walidowana dla każdego modelu urządzenia przez jego producenta. Przy wspomnianej 3-centymetrowej odległości między emiterym a detektorem 45% sygnału przypada na

skalp i czaszkę, natomiast 55% — na mózg [8]. Na odległość wnikania wpływają różne czynniki: długość i energia fali, współczynnik tłumienia (złożony ze współczynników rozpraszania, odbicia i absorpcji), obszar natężenia promieniowania, a także koherencja fali [9]. W metodzie NIRS źródło światła (np. dioda LED lub laser) generuje promieniowanie NIR o ściśle określonej długości fali. Emitowana wiązka kierowana jest do mózgu za pomocą połączonej ze skórą sondy. W zależności od rodzaju zastosowanego urządzenia promieniowanie NIR generowane jest wewnątrz urządzenia i transmitowane do końcówki sondy lub wytwarzane w jej obrębie. Sonda przytwierdzona jest do skóry nad fragmentem tkanki, który jest przedmiotem monitorowania w sposób na tyle stabilny, aby umożliwić wykonywanie pomiarów przez dłuższy czas. Ze względu na niskie natężenie światła przezskórny NIRS nie powoduje oparzeń skóry nawet w czasie pomiarów w trybie ciągłym przez wiele godzin [10].

Przydatność kliniczna NIRS w neurologii i neurochirurgii

Liczne prace z wielu ośrodków badawczych wskazują na możliwość zastosowania NIRS w neurologii. Jest to związane z wieloma zaletami tej metody: oksymetria mózgowa, dostarczając informacji o regionalnym wysyceniu tlenem mózgu, odzwierciedla miejscowy metabolizm i równowagę między dostarczoną a wymaganą przez mózg ilością tlenu [11, 12]. Ponadto rSO_2 jest czułym wskaźnikiem hipoperfuzji i niedokrwienia mózgu. Urządzenie do nieinwazyjnego pomiaru rSO_2 jest przenośne i łatwe w użyciu przy łóżku pacjenta [10].

W 2002 roku Japońscy lekarze zastosowali wielokanałową spektroskopię NIR jako nieinwazyjną metodę funkcjonalnego mapowania mózgu. Monitorowali oni zmianę objętości krwi mózgowej za pomocą NIRS podczas elektroencefalografii (EEG, *electroencephalography*) u pacjentów z napadami padaczkowymi w celu zdiagnozowania ogniska padaczkowego [13]. Choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) jest jednym ze schorzeń, w którym metoda NIRS jest bardzo często stosowana. W badaniach przeprowadzonych przez Fladby'ego i wsp. wykorzystano NIRS do pomiaru reakcji na pobudzenie węchowe u pacjentów z łagodną postacią AD [14, 15].

W 2010 roku Zeller i wsp. [16] wykorzystali NIRS do oceny utleniania kory mózgowej w czasie testu Bentona, badając różnice pomiędzy wynikami w grupie pacjentów z AD i w grupie

kontrolnej. Spektroskopia w bliskiej podczerwieni wykazała zmniejszoną aktywację w płacie ciemieniowym u pacjentów z AD. Ocena utlenowania mózgu stosowana jest również do monitorowania w trybie ciągłym zmian hemodynamicznych [17], w tym wywołanych aktywnością mózgu [18]. W 2015 roku grupa badaczy z USA przeprowadziła badania nad potencjalnym wykorzystaniem NIRS do oceny odczuwanego bólu. W tym celu przeprowadzili oni stymulację bodźcem elektrycznym u zdrowych ochotników, obserwując odpowiedź w pierwotnej korze somatosensorycznej. Stwierdzili, że bodźce bolesne i niebolesne można zróżnicować w zależności od wielkości i profilu rejestrowanego sygnału, co daje szansę na wykorzystanie tej metody do oceny bólu u pacjentów, z którymi nie można się porozumieć [19].

Nowy trend dotyczący aparatury do NIRS jest związany z zastosowaniem sieci bezprzewodowych (*wireless*). W 2016 roku opublikowano pracę, w której autorzy wykorzystywali bezprzewodowy system NIRS do monitorowania zmian utlenowania mózgu u szczurów z różnym stopniem jego uszkodzenia [20]. Przedstawione przez nich wstępne wyniki, wskazują na duże możliwości wykorzystania zaproponowanego systemu w zakresie pomiarów utlenowania mózgu u chorych z traumatycznym urazem mózgu (TBI, *traumatic brain injury*).

Spektroskopia w bliskiej podczerwieni w długoterminowym monitorowaniu pacjentów z aSAH

W praktyce klinicznej rutynowo mierzone jest systemowe utlenowanie żyłne lub tętnicze za pomocą pulsoksymetrii, cewników wprowadzanych do tętnic płucnych (oksymetria włókien) lub poprzez analizę składu wydychanego powietrza. W odróżnieniu od utlenowania systemowego, utlenowanie regionalne mierzone było przez długi czas za pomocą narzędzi inwazyjnych i eksperymentalnych, takich jak elektrody igłowe Clarka lub nieobojętne dla organizmu barwniki (np. luminescencyjny związek palladu). Obecnie pomiar regionalnego utlenowania tkanek przeprowadzany za pomocą NIRS jest często stosowaną metodą, służącą do oceny stanu pacjenta w przebiegu wielu schorzeń [10] oraz w czasie zabiegów operacyjnych [21–23].

W badaniach przeprowadzonych w 2010 roku w Japonii wykazano dużą skuteczność NIRS we wczesnym wykrywaniu skurczu naczyniowego [24]. U 6 pacjentów, u których wartości rSO_2

w części korowej oraz stężenie hemoglobiny po aSAH pozostawało stabilne, cyfrowa angiografia subtrakcyjna nie wykazała skurczu naczyniowego. W grupie 8 chorych, u których zaobserwowano spadek rSO_2 i hemoglobiny, między 5. a 9. dniem po aSAH, cyfrowa angiografia subtrakcyjna potwierdziła wystąpienie skurczu naczyniowego u sześciu z nich. Przydatność monitorowania rSO_2 w przypadku skurczu naczyniowego wykazano także w innych badaniach z 2010 roku [25]. Zaobserwowano wówczas, że u chorych z aSAH, u których rozwinął się skurcz, występuje znaczący spadek wartości rSO_2 oraz zmiana przebiegu sygnału (zwiększona fluktuacja) [25]. Spektroskopię w bliskiej podczerwieni wskazuje się także jako narzędzie służące do oceny reaktywności naczyń mózgowych [26].

W 2012 roku grupa z Uniwersyteckiego Szpitala Schleswig-Holstein opublikowała pracę wykazującą związek pomiędzy rSO_2 , ICP, prędkością przepływu krwi mózgowej (FV, *flow velocity*) oraz ciśnieniem parcjalnym tlenu w mózgu ($tipO_2$, *partial oxygen pressure in brain*) [27]. Autorzy opisali pacjentkę z pękniętym tętniakiem tętnicy tylnej mózgu po stronie lewej, u której ciągły pomiar FV przy użyciu przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej (TCD, *transcranial Doppler ultrasonography*) wykazał zwiększenie FV w tętnicy środkowej i przedniej mózgu do wartości 200 cm/s. Mimo zastosowania leczenia określanego jako „potrójne H” (hipertensja, hemodilucja i hiperwolemia) oraz leczenia nimodipiną doszło do spadku rSO_2 po lewej stronie poniżej 40% w 5. dniu po krwotoku. Pozostałe parametry mierzone w tym samym czasie pozostawały w normie. Sonda ICP umieszczona po stronie lewej również nie wykazała wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. W badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy nie stwierdzono zmian w perfuzji lub obszarów niedokrwienych. Dwa dni później ICP zaczęło wzrastać i osiągało maksymalną wartość 39 mm Hg w 12. dniu po aSAH. Jednocześnie zaobserwowano spadek rSO_2 po stronie prawej. W kolejnym badaniu TK wykazano wyraźny udar niedokrwieny lewej półkuli oraz cechy uogólnionego obrzęku mózgu. Pacjentka zmarła w 12. dobie po przyjęciu na oddział. U opisywanej przez autorów chorej NIRS pozwolił wykazać wczesną istotną hipoperfuzję obszaru tętnicy przedniej mózgu, zanim nastąpił wzrost ICP, a zmiany te były widoczne w perfuzyjnym badaniu TK.

Praca opublikowana w 2014 roku przeprowadzona na dużej grupie chorych z aSAH (163

pacjentów) potwierdziła związek pomiędzy zaburzonymi wartościami rSO_2 a występowaniem DCI, wskazując jednocześnie na potencjalną możliwość wykorzystania rSO_2 w prognozowaniu śmiertelności w grupie chorych z aSAH [28]. W tej publikacji pomiar rSO_2 wykonywany był w trybie ciągłym od 5 do 10 dni w części czołowej i skroniowej kory mózgowej. Opóźnione niedokrwienie mózgu wystąpiło u 57% pacjentów, przy czym u 66% z nich stwierdzono patologiczne rSO_2 . U tych chorych prawdopodobieństwo zgonu było 3,25 razy większe w porównaniu z pacjentami bez patologicznych wartości rSO_2 .

Oprócz wykorzystania NIRS do wczesnego wykrywania hipoksji lub skurczu naczyniowego, metoda ta może także służyć jako narzędzie do oceny autoregulacji mózgowej (CA, *cerebral autoregulation*). Oksymetria mózgowa z wykorzystaniem promieniowania NIR jest w stanie wykryć fale wolne, które powstają w przestrzeni wewnątrzczaszkowej w wyniku zmian objętości krwi w tętnicach mózgowych, spowodowanych regulacją przepływu mózgowego krwi. Fale te korelują z wolnymi fluktuacjami, występującymi w sygnale FV, rejestrowanym w tętnicy środkowej mózgu przy użyciu TCD [29, 30]. Fakt ten ma odzwierciedlenie w wysokiej korelacji między indeksem CA, wyznaczanym za pomocą TCD: Mx (*mean velocity index*), a indeksem CA, uzyskiwanym za pomocą NIRS — TOx (*tissue oxygenation index*) [31]. Obserwacja ta została potwierdzona m.in. przez Zweifelę i wsp. oraz Hori'ego i wsp. [32, 33]. W obu pracach autorzy stwierdzili wysoką korelację między Mx i TOx, zmienną co do wartości u każdego pacjenta.

W kontekście związku pomiędzy rSO_2 z innymi parametrami, monitorowanymi w czasie pobytu na oddziale intensywnej terapii (ICU, *intensive care unit*) u pacjentów z aSAH, ciekawe są doniesienia z 2002 roku [33]. Niemieccy badacze, korzystając z częstotliwościowej analizy sygnału ciśnienia parcjalnego tlenu w mózgu ($tipO_2$) oraz sygnału rSO_2 , sprawdzili hipotezę dotyczącą podobieństwa pomiędzy sygnałami. Rejestrując sygnały $tipO_2$ i rSO_2 u 9 pacjentów z TBI oraz 3 chorych z aSAH w obszarze z najbardziej patologicznymi zmianami (stwierdzonymi w TK głowy), wyliczyli między innymi koherencję tych sygnałów oraz całkowity rozkład gęstości mocy. Zidentyfikowali także pasma znacząco skorelowanych ze sobą częstotliwości w reprezentatywnych częściach obu sygnałów. Przeprowadzona przez nich analiza widmowa wskazuje, że pomimo od-

miennych metod rejestracji, sygnały $tipO_2$ oraz rSO_2 zawierają podobne informacje.

Kontrowersje związane z wykorzystaniem NIRS

Mimo ciągle ulepszanej technologii, metoda NIRS wykazuje pewne ograniczenia. Wyniki badania z 2012 roku ujawniły, że podanie norepinefryny może spowodować znaczące obniżenie, wskazywanego przez NIRS rSO_2 , wskutek wazokonstrykcyjnego działania leku na przepływ w naczyniach skórnych, podczas gdy utlenowanie mózgu nie ulega znaczącym zmianom [35]. Co więcej, stwierdzono, że zmiana w utlenowaniu skóry głowy, może doprowadzić do zmiany we wskazaniach NIRS aż o 17%, mimo zapewnień producentów o stosowaniu algorytmów, ograniczających wpływ czynników zewnątrzczaszkowych, a więc między innymi utlenowania skóry głowy, pigmentacji skóry, owłosienia itd. [36, 37]. Problemem może być także brak jasnego stanowiska, dotyczącego porównywania wyników, obserwowanych dla różnych typów urządzeń, ze względu na różnice w użytej technologii (laserowe lub diodowe źródło światła, długość fali, zastrzeżone przez producentów algorytmy służące do analizy absorpcji) [38]. Trudności pojawiają się także na poziomie interpretacji klinicznej uzyskiwanych wyników — czy obniżające się rSO_2 jest wczesnym czy też późnym wskaźnikiem zmniejszenia utlenowania tkanek? Jak słusznie zdają się zauważać niektórzy naukowcy [39, 40], dzięki elementom obronnym i regulacyjnym mózgu (m.in. CA), jest on najlepiej chronionym narządem, co oznacza, że jeśli dojdzie do zmniejszenia utlenowania mózgu, inne tkanki są już prawdopodobnie dawno pozbawione dostatecznej jego ilości.

W 2000 roku lekarze z *University Hospital* w Würzburgu przeprowadzili badanie porównawcze przydatności rSO_2 , ICP, ciśnienia perfuzji mózgowej (CPP, *cerebral perfusion pressure*) oraz $ptiO_2$ u 31 pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mózgu w wyniku aSAH lub urazu czaszkowo-mózgowego [22]. Stwierdzili, że pomiar NIRS możliwy był tylko u 80% chorych, podczas gdy dobrej jakości sygnały ICP, CPP oraz $ptiO_2$ uzyskano u wszystkich pacjentów. Jako główne przyczyny niepowodzenia w rejestracji sygnału rSO_2 wskazali oni zawilgocenie skóry stykającej się z czujnikiem, krwiak znajdujący się tuż pod pokrywą sklepienia czaszki (między czepcem ścięgnistym a okostną sklepienia) oraz obecność powietrza w przestrzeni podtwardówkowej w wyniku kraniotomii.

Dane z piśmiennictwa wskazują również na nieskuteczność NIRS u pacjentów ze stwierdzoną śmiercią mózgu [27, 41]. Kontrowersyjne obserwacje, związane z rejestrowaniem sygnału rSO₂ u pacjentów ze stwierdzoną śmiercią mózgu, były przez autorów prac wyjaśniane metodologiczną wadą NIRS. Według zaproponowanej przez badaczy hipotezy, chociaż najnowsze urządzenia NIRS mają skutecznie eliminować wpływ czynników zewnętrznych, to jednak ich pomiar może zależeć od stężenia hemoglobiny, grubości pokrywy czaszki oraz warstwy płynu mózgowo-rdzeniowego, zlokalizowanego pod czujnikami [42]. Inne podane przez nich wyjaśnienie to pomiar deoksyhemoglobiny, która nie należy bezpośrednio do mózgowego krążenia krwi.

Podsumowanie

Zastosowanie metody NIRS dzięki możliwości ciągłego monitorowania utlenowania mózgu jest szansą na wczesną i nieinwazyjną diagnostykę zaburzeń leżących u podstawy zmian rSO₂. Zastosowanie NIRS w oddziałach neurologicznych, neurochirurgicznych oraz intensywnej terapii zwiększa możliwości diagnostyczne, a tym samym może przyczynić się do poprawy skuteczności stosowanego leczenia. W związku z problemami z porównywaniem wyników, uzyskiwanych za pomocą różnych urządzeń oraz wciąż niewyeliminowanym wpływem czynników zewnątrzczaszkowych, znaczenie rSO₂ w ocenie rokowania u chorych z aSAH pozostaje tematem otwartym.

Finansowanie

Praca była częściowo finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki na podstawie decyzji nr DEC-2013/09/B/NZ4/01343 oraz w formie stypendium ze środków dotacji celowej, przyznanej WPPT przez MNiSW w 2017 roku, na prowadzenie badań naukowych lub prac rozwojowych oraz zadań z nimi związanych, służących rozwojowi młodych naukowców oraz uczestników studiów doktoranckich.

PIŚMIENNICTWO

1. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2006; 354(4): 387–396, doi: [10.1056/NEJMra052732](https://doi.org/10.1056/NEJMra052732), indexed in Pubmed: [16436770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16436770/).
2. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care.* 2015; 19: 309, doi: [10.1186/s13054-015-1036-0](https://doi.org/10.1186/s13054-015-1036-0), indexed in Pubmed: [26330064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330064/).
3. Kiening KL, Schneider GH, Bardt TF, et al. Bifrontal measurements of brain tissue-PO₂ in comatose patients. *Acta Neurochir Suppl.* 1998; 71: 172–173, doi: [10.1007/978-3-7091-6475-4_50](https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6475-4_50), indexed in Pubmed: [9779176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9779176/).
4. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977; 198(4323): 1264–1267, doi: [10.1126/science.929199](https://doi.org/10.1126/science.929199), indexed in Pubmed: [929199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/929199/).
5. Cui W, Kumar C, Chance B. Experimental study of migration depth for the photons measured at sample surface. *Proc SPIE.* 1991; 1431: 180–191, doi: [10.1117/12.44189](https://doi.org/10.1117/12.44189).
6. Silvey G, Weinreich A, Owitz S, et al. The cerebral function monitor during open-heart surgery. *Herz.* 1978; 3(4): 270–275, indexed in Pubmed: [281319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/281319/).
7. Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry.* 2002; 52(7): 679–693, doi: [10.1016/s0006-3223\(02\)01550-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01550-0), indexed in Pubmed: [12372658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12372658/).
8. Machala W, Śmiechowicz K, Patyk M, et al. Multimodal brain monitoring during anaesthesia. A review. *Anestezjol Intens Ter.* 2005; 4: 268–73.
9. Henderson T, Morris L. Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 2191–2208, doi: [10.2147/NDT.S78182](https://doi.org/10.2147/NDT.S78182), indexed in Pubmed: [26346298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346298/).
10. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput.* 2012; 26(4): 279–287, doi: [10.1007/s10877-012-9348-y](https://doi.org/10.1007/s10877-012-9348-y), indexed in Pubmed: [22467064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22467064/).
11. Fischer GW, Silvey G. Cerebral oximetry in cardiac and major vascular surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010; 2(4): 249–256, indexed in Pubmed: [23439275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439275/).
12. Kim MN, Durduran T, Frangos S, et al. Noninvasive measurement of cerebral blood flow and blood oxygenation using near-infrared and diffuse correlation spectroscopies in critically brain-injured adults. *Neurocrit Care.* 2010; 12(2): 173–180, doi: [10.1007/s12028-009-9305-x](https://doi.org/10.1007/s12028-009-9305-x), indexed in Pubmed: [19908166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19908166/).
13. Watanabe E, Nagahori Y, Mayanagi Y. Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsia.* 2002; 43(Suppl 9): 50–55, doi: [10.1046/j.1528-1157.43.s.9.12.x](https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.9.12.x), indexed in Pubmed: [12383281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383281/).
14. Nho K, Risacher SL, Crane PK, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative — ADNI. Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav.* 2012; 6(4): 551–567, doi: [10.1007/s11682-012-9203-2](https://doi.org/10.1007/s11682-012-9203-2), indexed in Pubmed: [23070747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070747/).
15. Fladby T, Bryhn G, Halvorsen O, et al. Olfactory response in the temporal cortex of the elderly measured with near-infrared spectroscopy: a preliminary feasibility study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004; 24(6): 677–680, doi: [10.1097/01.WCB.0000119966.74298.5C](https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000119966.74298.5C), indexed in Pubmed: [15181375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181375/).
16. Zeller JBM, Herrmann MJ, Ehls AC, et al. Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near-infrared spectroscopy. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010; 18(5): 433–441, doi: [10.1097/JGPR.0b013e3181c65821](https://doi.org/10.1097/JGPR.0b013e3181c65821), indexed in Pubmed: [20220582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20220582/).
17. Hou X, Ding H, Teng Y, et al. NIRS study of cerebral oxygenation and hemodynamics in neonate at birth. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011; 2011: 1229–1232, doi: [10.1109/IEMBS.2011.6090289](https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6090289), indexed in Pubmed: [22254538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22254538/).
18. Franceschini MA, Fantini S, Toronov V, et al. Cerebral hemodynamics measured by near-infrared spectroscopy at rest and during motor activation. *Proc Qof Opt Soc Am Vivo Opt Imaging Work.* 2000: 73–80.
19. Yücel MA, Aasted CM, Petkov MP, et al. Specificity of hemodynamic brain responses to painful stimuli: a functional near-infrared spectroscopy study. *Sci Rep.* 2015; 5: 9469, doi: [10.1038/srep09469](https://doi.org/10.1038/srep09469), indexed in Pubmed: [25820289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820289/).
20. Wang CC, Kuo JR, Chen YC, et al. Brain tissue oxygen evaluation by wireless near-infrared spectroscopy. *J Surg Res.* 2016; 200(2): 669–675, doi: [10.1016/j.jss.2015.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.10.005), indexed in Pubmed: [26521677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26521677/).
21. La Monaca M, David A, Gaeta R, et al. [Near infrared spectroscopy for cerebral monitoring during cardiovascular surgery]. *Clin Ter.* 2010; 161(6): 549–553, indexed in Pubmed: [21181086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181086/).
22. Büchner K, Meixensberger J, Dings J, et al. Near-infrared spectroscopy — not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. *Zentralbl Neurochir.* 2000; 61(2): 69–73, doi: [10.1055/s-2000-8262](https://doi.org/10.1055/s-2000-8262).
23. Kirkman MA, Smith M. Brain oxygenation monitoring. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34(3): 537–556, doi: [10.1016/j.anclin.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.04.007), indexed in Pubmed: [27521197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521197/).
24. Yokose N, Sakatani K, Murata Y, et al. Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy. *World Neurosurg.* 2010; 73(5): 508–513, doi: [10.1016/j.wneu.2010.02.061](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.02.061), indexed in Pubmed: [20920934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920934/).
25. Mutoh T, Ishikawa T, Suzuki A, et al. Continuous cardiac output and near-infrared spectroscopy monitoring to assist in management of symp-

- tomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010; 13(3): 331–338, doi: [10.1007/s12028-010-9383-9](https://doi.org/10.1007/s12028-010-9383-9), indexed in Pubmed: [20490714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20490714/).
26. Smielewski P, Kirkpatrick P, Minhas P, et al. Can cerebrovascular reactivity be measured with near-infrared spectroscopy? *Stroke*. 1995; 26(12): 2285–2292, doi: [10.1161/01.str.26.12.2285](https://doi.org/10.1161/01.str.26.12.2285), indexed in Pubmed: [7491652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7491652/).
 27. Maslehaty H, Krause-Titz U, Petridis AK, et al. Continuous measurement of cerebral oxygenation with near-infrared spectroscopy after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *ISRN Neurol*. 2012; 2012: 907187, doi: [10.5402/2012/907187](https://doi.org/10.5402/2012/907187), indexed in Pubmed: [23209938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23209938/).
 28. Yousef KM, Balzer JR, Crago EA, et al. Transcranial regional cerebral oxygen desaturation predicts delayed cerebral ischaemia and poor outcomes after subarachnoid haemorrhage: a correlational study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2014; 30(6): 346–352, doi: [10.1016/j.iccn.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.iccn.2014.05.001), indexed in Pubmed: [24933608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24933608/).
 29. Obrig H, Neufang M, Wenzel R, et al. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*. 2000; 12(6): 623–639, doi: [10.1006/nimg.2000.0657](https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0657), indexed in Pubmed: [11112395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112395/).
 30. Schroeter ML, Bücheler MM, Preul C, et al. Spontaneous slow hemodynamic oscillations are impaired in cerebral microangiopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25(12): 1675–1684, doi: [10.1038/sj.jcbfm.9600159](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600159), indexed in Pubmed: [15931161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15931161/).
 31. Steiner LA, Pfister D, Strebel SP, et al. Near-infrared spectroscopy can monitor dynamic cerebral autoregulation in adults. *Neurocrit Care*. 2009; 10(1): 122–128, doi: [10.1007/s12028-008-9140-5](https://doi.org/10.1007/s12028-008-9140-5), indexed in Pubmed: [18807218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18807218/).
 32. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, et al. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010; 41(9): 1963–1968, doi: [10.1161/STROKEAHA.109.577320](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.577320), indexed in Pubmed: [20651272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651272/).
 33. Hori D, Hogue CW, Shah A, et al. Cerebral autoregulation monitoring with ultrasound-tagged near-infrared spectroscopy in cardiac surgery patients. *Anesth Analg*. 2015; 121(5): 1187–1193, doi: [10.1213/ANE.0000000000000930](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000930), indexed in Pubmed: [26334746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334746/).
 34. Brawanski A, Faltermeier R, Rothoerl RD, et al. Comparison of near-infrared spectroscopy and tissue p(O₂) time series in patients after severe head injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002; 22(5): 605–611, doi: [10.1097/00004647-200205000-00012](https://doi.org/10.1097/00004647-200205000-00012), indexed in Pubmed: [11973433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11973433/).
 35. Sørensen H, Secher NH, Siebenmann C, et al. Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine. *Anesthesiology*. 2012; 117(2): 263–270, doi: [10.1097/ALN.0b013e3182605afe](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182605afe), indexed in Pubmed: [22739762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22739762/).
 36. Grocott HP, Davie SN. Future uncertainties in the development of clinical cerebral oximetry. *Front Physiol*. 2013; 4: 360, doi: [10.3389/fphys.2013.00360](https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00360), indexed in Pubmed: [24385967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385967/).
 37. Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, et al. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003; 15(4): 302–306, doi: [10.1097/00008506-200310000-00002](https://doi.org/10.1097/00008506-200310000-00002), indexed in Pubmed: [14508170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508170/).
 38. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg*. 2012; 115(6): 1373–1383, doi: [10.1213/ANE.0b013e31826dd6a6](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826dd6a6), indexed in Pubmed: [23144435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23144435/).
 39. Boston US, Slater JM, Orszulak TA, et al. Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(1): 260–264, doi: [10.1016/s0003-4975\(00\)01883-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)01883-x), indexed in Pubmed: [11216758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11216758/).
 40. Grocott HP. Avoid hypotension and hypoxia: an old anesthetic adage with renewed relevance from cerebral oximetry monitoring. *Can J Anaesth*. 2011; 58(8): 697–702, doi: [10.1007/s12630-011-9529-z](https://doi.org/10.1007/s12630-011-9529-z), indexed in Pubmed: [21643871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21643871/).
 41. Kytä J, Ohman J, Tanskanen P, et al. Extracranial contribution to cerebral oximetry in brain dead patients: a report of six cases. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999; 11(4): 252–254, doi: [10.1097/00008506-199910000-00004](https://doi.org/10.1097/00008506-199910000-00004), indexed in Pubmed: [10527143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10527143/).
 42. Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, et al. Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology*. 2007; 106(3): 458–462, doi: [10.1097/0000542-200703000-00009](https://doi.org/10.1097/0000542-200703000-00009), indexed in Pubmed: [17325503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17325503/).