

Zmeny v cEEG v spojitosti s hemodynamickou instabilitou u septických pacientov

MUDr. Karol Hajnovič, MUDr. Štefan Benik, MUDr. Štefan Krbila, PhD.

KAIM FNŠP Nové Zámky

Kontinuálny EEG (cEEG) monitoring v súčasnosti nie je na našich pracoviskách štandardizovanou monitorovacou modalitou, avšak potenciálny prínos v diagnostike a liečbe septických pacientov je značný. cEEG totiž pri aktuálnych technických možnostiach predstavuje jediný monitorovací systém, ktorý je schopný vyhodnocovať funkciu mozgového tkaniva v reálnom čase. Pre ošetrojúceho lekára to znamená jedinečnú možnosť monitoringu a diagnostiky, ako aj možnosť hodnotenia neurologického statusu analgosedovaného pacienta bez nutnosti spoliehania sa na nepravidelne indikované zobrazovacie modalities. Tento prehľadový článok ponúka obraz o základných typoch patologických grafoelementov, s ktorými sa môže anesteziológ/intenzivista v priebehu starostlivosti o septického pacienta stretnúť, prináša prvotné záznamy s patologickými nálezmi pacientov hospitalizovaných na KAIM FNŠP Nové Zámky a základné patofyziologické mechanizmy, na podklade ktorých tieto nálezy vznikajú.

Kľúčové slová: cEEG, sepsa, patologické grafoelementy, CBF, ischemia

cEEG changes due to hemodynamic instability in septic patients

Continuous EEG (cEEG) monitoring does not currently represent common monitoring modality within our ICU units. Despite the whole range of initial issues related to implementation of this technique, the overall positive outcome is undeniable. The cEEG represents the only possible modality able to monitor and provide picture of cerebral tissue state in real time. This approach provides unique possibility to evaluate and diagnose the actual neurological state of sedated patient without relying on irregular imaging techniques. This paper provides basic picture of elementary pathological findings on cEEG which can be found on ICU units and are related to sepsis. It also provides several findings of patient hospitalized at ICU of Faculty Hospital Nové Zámky and relevant pathophysiology of such findings.

Key words: cEEG, sepsis, pathological graphoelements, CBF, ischemia

Anestéziol. intenzívna med., 2024;13(2):48-51

Úvod

Starostlivosť o kriticky chorého pacienta je náročný a predovšetkým komplexný súbor monitorovacích, diagnostických a intervenčných úkonov. Hlavným cieľom celého komplexu je nielen zachovanie vitálnych funkcií ako takých, ale aj dosiahnutie uspokojivého celkového stavu pacienta po dehospitalizácii. V tomto kontexte je primeraný neurologický status odchádzajúceho pacienta jedným z kľúčových faktorov, ktoré budú v ďalšom priebehu rekonvalescencie limitovať kvalitu jeho života. cEEG v tomto smere predstavuje efektívnu modalitu, ktorá umožňuje v reálnom čase vyhodnocovať elektrickú aktivitu mozgu a poskytnúť tak dôležitý obraz o aktuálnom stave CNS a o prípadných patologických dejoch. Práve aktuálny stav centrálnej nervovej sústavy je u analgosedovaných pacientov podhodnocovaný až chronicky neriešený (1).

Kontext spojenia septického pacienta a zmien v cEEG zázname nesie dve kľúčové prepojenia. EEG zmeny typické

pre pokles CBF v súvislosti s poklesom stredného artériového tlaku (MAP) pri sepe a EEG zmeny odpovedajúce metabolickým zmenám a prítomnosti toxínov v krvnom obehú (2).

Vzťah medzi hemodynamickou instabilitou septických pacientov a kontinuálnym EEG záznamom, ako aj vzťah medzi zmenami v EEG zázname v súvislosti s metabolickými/toxickými anomáliami, je na prvý pohľad mimoriadne komplexný a náročný na interpretáciu, avšak myšlienka nie je nijako nová. Klinickým pracovníkom v súčasnosti náročnosť interpretácie EEG záznamu vo výraznej miere uľahčujú prakticky neobmedzené možnosti umelej inteligencie – nástroje ML (Machine Learning) a analytického softvéru typu wavelet analysis, amplitúdovej analýzy, spektrálnej analýzy, korelačnej analýzy, periodometrickej analýzy a komparatívnej analýzy, ktoré sú schopné identifikovať špecifické vzorce v EEG zázname typické pre konkrétne klinické stavy a predovšetkým na tieto prvky upozorniť ošetrojúceho lekára.

Hypotenziou indukovaná ischemia CNS a jej EEG korelát

EEG je diagnosticko/monitorovacia metodika schopná odhaliť zmeny odpovedajúce prebiehajúcej ischemii ešte pred infarktáciou príslušnej oblasti mozgu a vďaka softvérovému nastaveniu aj na dané riziko včas upozorniť.

Zmeny v EEG zázname sú úzko prepojené s hodnotou prietoku krvi mozgom (CBF). Ak normálna hodnota CBF poklesne na hodnotu približne 25 – 35 ml/100 g/min, v EEG zázname možno pozorovať pokles výskytu rýchlejších frekvencií (8 – 14 Hz). Pri ďalšom poklese CBF na úroveň 17 – 18 ml/100g/min možno pozorovať už zásadný vzostup výskytu vln z pomalého frekvenčného pásma (4 – 7 Hz), event. prítomnosť delta oscilácií. V tejto fáze hovoríme o tzv. kľúčovej ischemickej prahovej hodnote, pri ktorej už neuróny začínajú strácať vlastný transmembránový gradient, čo v prípade nezlepšenia situácie vedie nevyhnutne k úmrtiu bunky a v anatomicom

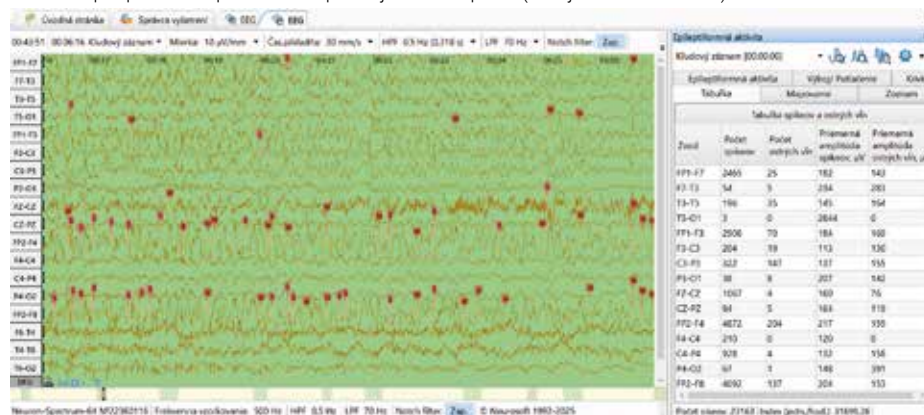
ponímaní aj k infarktízácii danej oblasti. Uvedené zmeny sú v EEG zázname identifikovateľné v priebehu niekoľkých minút, v istých prípadoch rádovo v sekundách. Vo fáze rýchleho nástupu prahovej hodnoty CBF teda nemusí nevyhnutne dôjsť k irreverzibilnej infarktízácii tkaniva. V prípade ďalšieho prehlbovania poklesu CBF na hodnoty 10 – 12 ml/100 g/min a menej, už dochádza ku generalizovanému utíchnutiu mozgovej aktivity s redukciovou všetkých parametrov v EEG zázname. Postupne (rádovo v desiatkach minút) dochádza k rozvoju irreverzibilných zmien. Niektoré EEG vzorce, regionálne oslabenie rýchlejších frekvencií bez delta aktivity, môžu reflektovať rýchly a náhly pokles CBF (8,6 ml/100 g/min). Tento jav možno pozorovať pri rozsiahlych oklúzných infarktoch, ktoré vedú ku komplikáciám v podobe edému a herniácie. V prípade septických pacientov sú uvedené patofyziologické procesy rovnako aktuálne ako pri iných noxiách. Inými slovami, zdroj poklesu CBF je irelevantný, v konečnom dôsledku nastane pokles zaznamenateľnej mozgovej aktivity (2, 3).

Endotoxémiou indukovaná encefalopatia

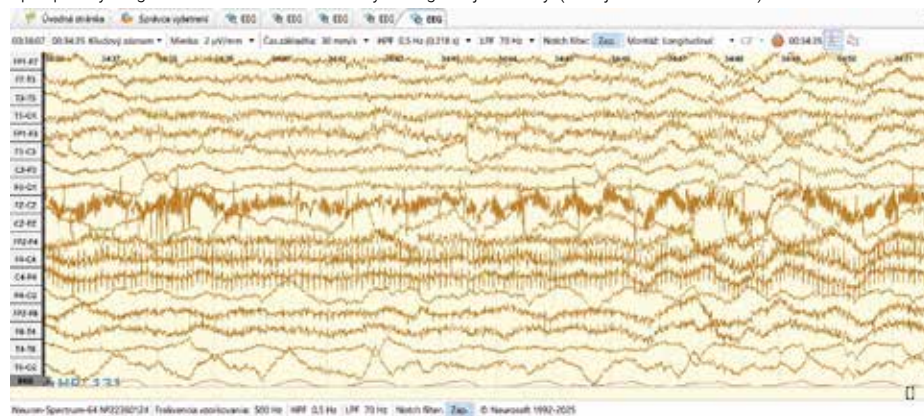
Sepsa je sprevádzaná akútnou cerebrálnou dysfunkciou, ktorá je spojená so zvýšenou mierou mortality a morbidity. Patofyziológia tohto procesu je vysoko komplexným súborom, ktorého vznik je výsledkom zápalových ako aj nezápalových procesov, ktoré majú potenciál indukovať patologické zmeny v predisponovaných oblastiach mozgu.

Sepsou indukovaná encefalopatia je charakterizovaná ako difúzna cerebrálna dysfunkcia vyplývajúca zo systémovej zápalovej odpovede organizmu pri infekcii mimo CNS. Prevalencia je v súčasnosti 70 %. Odpoveď na stresový podnet je vyvolaná aktiváciou dvoch signálnych dráh. Prvou je dráha nervus vagus, ktorý je schopný detegovať viscerálny zápal prostredníctvom svojich axonálnych cytokínových receptorov – proinflatórne pôsobky vznikajúce v poškodenom tkanive aktivujú následne aferentné signály, ktoré sú priamo napojené na nucleus tractus solitarius v mozgovom kmeni. Následná aktivácia eferentných vlákien n. vagus vedie k inhi-

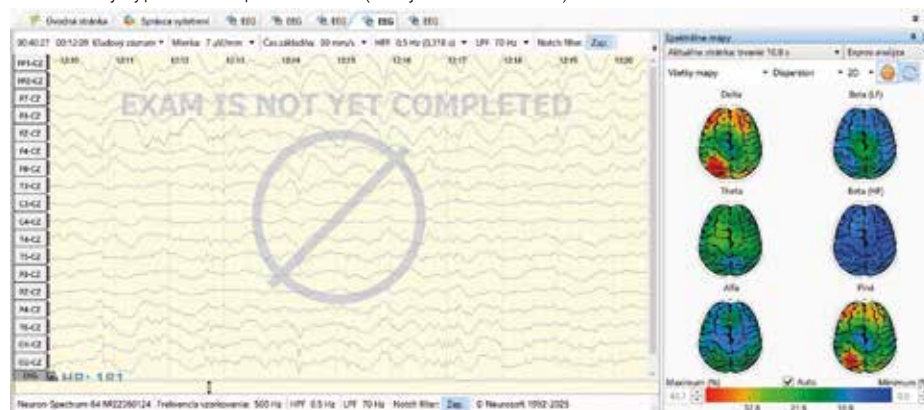
Obrázok 1. 47-ročný pacient s diagnostikovanou sepsou na podklade perforácie hrubého čreva a následnej peritonitídy. Softvérom označené hrottnaté vlny a spiky v rámci obrazu non-konvulzívneho s. epilepticus na podklade septickej encefalopatie (zdroj: KAIM FNSP NZ)



Obrázok 2. Záznam u rovnakého pacienta po začatí antiepileptickej terapie. Viditeľné vymiznutie epileptických grafoelementov a návrat fyziologickej aktivity (zdroj: KAIM FNSP NZ)

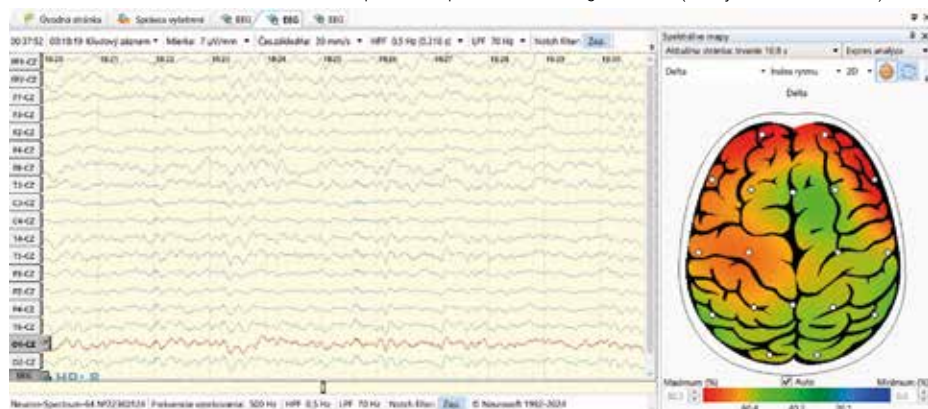
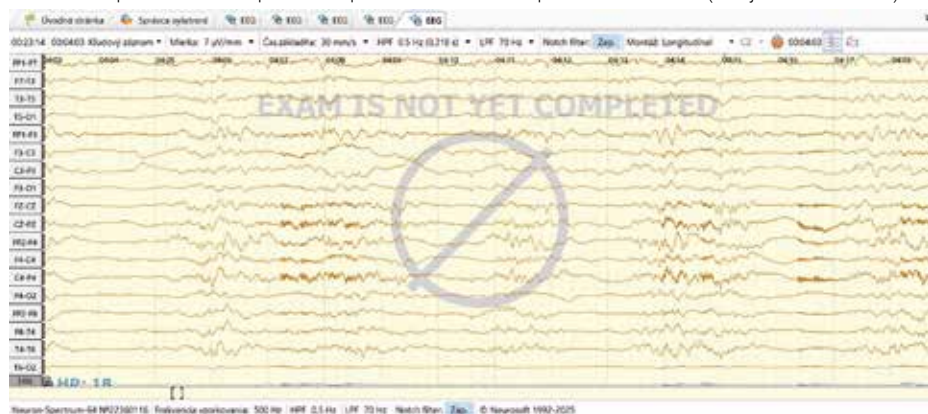


Obrázok 3. Generalizované spomalenie záznamu u septického pacienta s prevahou delta a theta aktivity (zóny v červenom pásme vpravo). K spomaleniu dochádza pravdepodobne na podklade refraktérnej hypotenzie a poklesu CBF (zdroj: KAIM FNSP NZ)



bíciu syntézy cytokínov prostredníctvom cholinergickej inhibičnej (protizápalovej) dráhy (tzv. zápalový reflex). N. vagus je zároveň napojený aj na paraventriculárne jadrá, ktoré kontrolujú adrenálnu os a sekréciu vazopresínu. Druhá dráha pozostáva z cirkumventrikulárnych orgánov, ktoré sú sústredené okolo neuroendokrinného a neurovegetatívneho jadra. Cirkumventrikulárne orgány exprimujú jednotlivé zložky iniciálnej a adaptívnej

fázy zápalu. V prípade detekcie viscerálneho alebo systémového zápalu nastane aktivácia prvej alebo druhej dráhy, následne sa aktivačný signál prenesie do behaviorálnych neuroendokrinných a neurovegetatívnych centier. Sepsa potencuje transkripciu početných pro- ale aj anti-inflatórnych cytokínov a chemokínov v mozgu, vrátane TNF α , IL1 β , TGF β a MCP1. Tieto mediátory následne stimulujú expresiu receptorov pre α -ami-

Obrázok 4. FIRDA v EEG zázname u septického pacienta v analgosedácii (zdroj: KAIM FNŠP NZ)**Obrázok 5.** Obraz burst suppression u septického pacienta vs. na podklade príliš intenzívnej sedácie v kombinácii so septickou encefalopatiou. K úprave záznamu došlo po korekcii sedácie (zdroj: KAIM FNŠP NZ)

no-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolpropiónovej kyseliny a expresiu receptorov pre N-metyl-D-aspartát na príslušných neurónoch, čo vedie k mozgovej dysfunkcii (4, 5).

Predpokladá sa, že aktivácia mikrogliie tak predstavuje jednu z najčastejších zmien pozorovaných pri encefalopatii asociovanej so sepsou.

Aktivácia endotelu a dysfunkcia hematoencefalickej bariéry

Septický stav vedie k aktivácii endotelových buniek, čo vedie k dysfunkcii hematoencefalickej bariéry a k uvoľneniu palety mediátorov v mozgu. Vo včasnej fáze sepsy hrá na základe experimentálnych výsledkov zrejme hlavnú úlohu NO-syntetáza a následné poškodenie cerebro-vaskulárneho endotelu, ako aj ďalšie priťahovanie prozápalových mediátorov do takto alterovaného tkaniva.

Rovnako patologicky pôsobí aj samotná endotoxémia, ktorá vedie k up-regulácii aquaporínov 4 a k následnému edému, neutrofilovej infiltrácii a k nevyhnutnej apoptóze.

Aktivácia endotelu vedie k alterácii cievneho tonusu a indukuje dysfunkciu mikrocirkulácie a následnú koagulopatiu, ktoré sa prejavajú ako ischemické alebo hemoragické lézie. Neuropatologické nálezy u septických pacientov preukazujú, že ischemické zmeny sú v CNS preukázateľné prakticky u všetkých pacientov, hemoragické lézie sú prítomné u cca 10 % (6).

Diagnostika a EEG nálezy

K absolútnemu základu patria vyšetrenie pri lôžku pacienta a zobrazovacie metodiky. Zhodnotenie neurologického statusu u analgosedovaného pacienta predstavuje mimoriadnu výzvu aj pre skúseného klinika a značná časť zložiek tohto vyšetrenia sa vykonať nedá. Zobrazovacie vyšetrenia sú relatívne presné a jednoznačné, avšak nie je možné ich vykonávať v reálnom čase a na ich indikáciu je spravidla nutný klinický podnet. V tomto kontexte sa kontinuálny EEG monitoring javí ako chýbajúca skladačka veľkej stavby.

Záznamy typické pre septický stav

IED (Interictal epileptiform discharge) – ide o abnormálne synchronné elektrické výboje generované skupinou neurónov v epileptogénnej oblasti. Vykazujú nízku senzitivitu v prípade EEG záznamov kratších ako 30 minút, pri cEEG je možné tento vzorec detegovať až u 50 % pacientov (obrázok 1 a 2) (7).

Non-epileptiformné abnormality predstavujú heterogénnu skupinu patologických grafoelementov, ktorých vznik vyplýva z vyššie opísaných procesov.

Často pozorované generalizované spomalenie záznamu, rozsah frekvenčného pásma delta a théta, indikuje dysfunkciu mozgového tkaniva. Platí, že polymorfne (na podklade tvaru kriviek) spomalenie je prítomné pri štrukturálnych zmenách a rytmické (na podklade frekvencie) je prítomné pri metabolických poruchách a endotoxémii. Spomalenie môže byť difúzne alebo fokálne, a to v závislosti od lokalizácie a rozsahu poškodenia (obrázok 3) (7).

Súčasťou non-epileptiformnej rodiny patologických grafoelementov sú aj tzv. FIRDA (Frontal intermittent rhythmic delta activity), OIRDA (Occipital intermittent rhythmic delta activity) a TIRDA (Temporal intermittent rhythmic delta activity). Z názvu vyplýva ich logická lokalizácia v rámci záznamu, pričom platí, že ich výskyt nie je nevyhnutne izolovaný, ale často sa vyskytujú súbežne. Všetky vzorce sú spojené so zhoršovaním prognózy septického pacienta v zmysle požadovaného neurologického outcome. Ich výskyt je pomocou kontinuálneho EEG záznamu jednoducho diagnostikovateľný a umožňuje adekvátnu korekciu terapeutického prístupu (obrázok 4) (7).

Ďalším častým nálezom z tejto skupiny grafoelementov je vzorec burst suppression. Je charakterizovaný náhlým vzplanutím elektrografickej aktivity (vo forme ostrých vln, spikov alebo pomalovlnovej aktivity). Reprezentuje stav náhlej kortikálnej hyperaktivity v dôsledku kompromitovaných inhibičných mechanizmov. Vyskytnúť sa môže cielene pri terapeuticko-nej indikácii v rámci manažmentu refraktérneho statusu epi-

lepticus, ale aj ako výsledok septickej encefalopatie, či neprimeranej sedácie septického pacienta (obrázok 5) (7).

Záver

Včasná diagnostika patologických grafoelementov u septických pacientov môže predstavovať jednu z chýbajúcich súčastí komplexnej starostlivosti o kriticky chorých pacientov. Ošetrojúci lekár by si mal byť vedomý, že včasné dysfunkcie CNS u septických pacientov nemusia mať nevyhnutne manifestný korelát v klinickom obraze, avšak budú sa prezentovať typickými zmenami v EEG zázname. Včasný terapeutický zásah na podklade relevantných výstupov z komplexného monitoringu predstavuje nepochybne

klúč k uspokojivému outcome pacienta pri jeho dehospitalizácii.

Autori článku čestne vyhlasujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Velissaris D, Pantzaris ND, Skroumpelou A, et al. Electroencephalographic Abnormalities in Sepsis Patients in Correlation to the Calculated Prognostic Scores: A Case Series. *J Transl Int Med.* 2018 Dec 31;6(4):176-180. doi: 10.2478/jtim-2018-0032. PMID: 30637204; PMCID: PMC6326033.
2. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the Detection of Brain Ischemia. *Critical care (London, England).* Jan. (2012), 16. 216. 10.1186/cc11230.
3. Foreman B, Claassen J. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care.* 2012 Dec 12;16(2):216. doi: 10.1186/cc11230. PMID: 22429809; PMCID: PMC3681361.
4. Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med.* 1990 Dec;13(6):297-304. PMID: 2078909.
5. Pan S, Lv Z, Wang R, Shu H, et al. Sepsis-Induced Brain Dysfunction: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Aug 24;2022:1328729. doi: 10.1155/2022/1328729. PMID: 36062193; PMCID: PMC9433216.
6. Yan X, Yang K, Xiao Q, et al. Central role of microglia in sepsis-associated encephalopathy: From mechanism to therapy. *Front Immunol.* 2022 Jul 26;13:929316. doi: 10.3389/fimmu.2022.929316. PMID: 35958583; PMCID: PMC9361477.
7. Emmady PD, Anilkumar AC. EEG Abnormal Waveforms. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557655/>

MUDr. Karol Hajnovič

KAIM FNŠP Nové Zámky
Slovenská 11/A, 940 34 Nové Zámky
karolhajnovic@gmail.com