

SEPTIČNA ENCEFALOPATIJA

MARKO KUTLEŠA i BRUNO BARŠIĆ

*Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević",
Zagreb, Hrvatska*

Septični oblik encefalopatije u jedinicama intenzivnog liječenja i težina kliničke prezentacije direktno korelira s mortalitetom. Patogenetski je septična encefalopatija posljedica sistemne upalne reakcije koja oštećuje krvno moždanu barijeru što omogućuje neurotoksičnim supstancijama štetno djelovanje na neurone. Za procjenu težine septične encefalopatije se pretežno koristimo elektroencefalogramom i Glasgowskom ljestvicom kome. Terapijski je najbitnije primijeniti adekvatnu antimikrobnu terapiju u što ranijoj fazi bolesti te biti upoznat s mogućnostima i granicama suportivnog liječenja ovog sindroma.

Ključne riječi: septična encefalopatija, sepsa, sistemni upalni odgovor

Adresa za dopisivanje: Marko Kutleša, dr. med.
Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju,
Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević"
Mirogojska 8
10000 Zagreb, Hrvatska
Tel.: +385 1 2826 254; faks: +385 1 2826 255;
e-pošta: marko.kutlescha@gmail.com

UVOD

Encefalopatija je poremećaj svijesti uzrokovan patološkim procesom koji izravno ne zahvaća sam središnji živčani sustav (SŽS). U slučajevima sepse definirane prisutnošću sistemnog upalnog odgovora (SIRS - *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) tijekom, najčešće bakterijske ili gljivične infekcije, govorimo o septičnoj encefalopatiji (SE). Moramo naglasiti da mikrobiološki dokaz nije nužan za dijagnozu SE, jer kao što znamo ne moraju svi septični bolesnici imati porast bakterija u hemokulturama.

Septična encefalopatija je najčešći oblik encefalopatije u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) i javlja se u 8-70% bolesnika sa sepsom (1-4). Takav je raspon zapravo posljedica manjkave definicije same SE. I bolesnici koji borave u JIL mogu imati poremećaj svijesti uzrokovan jatrogeno lijekovima za sedaciju, a i sama sepsa može uzrokovati multiorgansku disfunkciju koja onda sekundarno uzrokuje poremećaj svijesti. Međutim, nedvojbeno je da SE može nastati bez zahvaćanja drugih organa bolešću i jatrogenog utjecaja, jer je primijećeno da se javlja prije spomenutih mogućih uzroka poremećaja svijesti (5). Zbog toga se septičnu encefalopatiju definira i kao poremećaj svijesti u ranoj fazi sepse, jer u kasnijoj fazi postoji čitav niz drugih mogućih razloga encefalopatije.

PATOGENEZA I KLINIČKA SLIKE SEPTIČNE ENCEFALOPATIJE

Pojava encefalopatija kod SIRS-a druge etiologije, kao npr. kod pankreatitisa, indicira da je sama sistemna upalna reakcija patogenetski mehanizam nastanka SE (6). Poznato je da u sepsi leukociti otpuštaju upalne medijatore koji potom oštećuju endotel krvnih žila. Kako endotel čini i krvno-moždanu barijeru (KMB) posljedno dolazi do njenog oštećenja na što upućuje i nalaz proteinorahije u tijeku SE (7). Oštećena KMB omogućava cirkulirajućim neurotoksičnim supstancijama (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , glutamat, slobodni kisikovi radikali) da prodru u mozak te oštećuju neurone direktno ili indirektno kada induciraju lokalnu produkciju upalnih medijatora (npr. NO). Posljedica je edem mozga, intrakranijska hipertenzija sa smanjenjem cerebralnog perfuzijskog tlaka (CPP - Cerebral Perfusion Pressure) te apoptoza do koje dolazi djelovanjem TNF-a (8,9). Samo smanjenje CPP uzrokuje dodatno ishemijsko oštećenje. Taj nepovoljan tijek događaja dovodi do neuronalne disfunkcije koja u konačnici direktno utječe na ishod bolesti. Prema tome, nekoliko mehanizama odgovorno je za disfunkciju neurona, a zatim i čitavog središnjeg živčanog sustava tijekom sepse. Zbunjujući nalaz može biti nalaz mikroapscesa oko krvnih žila. To je upalna reakcija tijekom septičke

encefalopatije, međutim, još uvijek ne govorimo o metastatskoj infekciji središnjeg živčanog sustava.

Dijagnoza SE postavlja se na temelju prisutnog poremećaja svijesti uz nazočnost ekstrakranijske infekcije i kliničkih znakova sepse. Kako u diferencijalnoj dijagnozi ponajprije dolaze u obzir infekcije SŽS-a, obvezno je u tih bolesnika učiniti pretragu cerebrospinalnog likvora te radiološku obradu SŽS-a. Također moraju biti isključeni ili korigirani drugi mogući razlozi za poremećaj svijesti kao što su: hipoksemija, hiperkarbija, hipotenzija, elektrolitski disbalans, uzimanje ili otrovanje toksičnim supstancijama od strane bolesnika, itd. Kako su tijekom sepse često prisutni ovi poremećaji, naročito u kasnijim fazama bolesti, termin SE odnosi se na poremećaj svijesti u ranoj fazi sepse. Nazočnost već spomenutih ostalih razloga otežava postavljanje dijagnoze izolirane SE.

Za postavljanje dijagnoze vrlo je korisno učiniti i elektroencefalogram (EEG) koji je moguće dovesti bolesniku u JIL i koji, kao i u nekim drugim indikacijama, pa tako i u SE obilježava vrlo visoka osjetljivost, ali relativno slaba specifičnost. EEG najčešće pokazuje dominaciju theta ili delta aktivnosti te trifazične valove (10).

Kada se postavi dijagnoza SE, zbog prognoze osnovne bolesti vrlo je bitno procijeniti i težinu samog poremećaja. Tijekom vremena jasno su se izdvojila dva osnovna alata za procjenu težine SE: EEG i broj bodova na Glasgowskoj ljestvici kome (GCS - *Glasgow Coma Scale*). Najpraktičnija je procjena bazirana na GCS, jer ju je lako izračunati svim profilima medicinskog osoblja odmah uz bolesnika. Vrijednost GCS jasno korelira s mortalitetom te varira od 16%, kada je GCS 15, do 63%, kada je on između 3-8 (11) (tablica 1). EEG se kod SE ponajviše koristi u dijagnostičke svrhe, ali može biti i pokazatelj težine SE. Kako SE progredira, blago usporen EEG sa theta aktivnošću prelazi u difuzno prisutnu delta aktivnost. Nakon toga se javljaju generalizirani trifazični valovi, a u konačnici EEG obrazac "supression" ili "burst-supression" (9). Mortalitet jasno raste kako se produbljuje patološki nalaz EEG-a (3) (tablica 1).

Tablica 1.

Procjena i utjecaj težine septične encefalopatije na mortalitet

Mortalitet (EEG/GCS)	GCS	EEG
0%/NA	NA	uredan
19%/16%	15	theta valovi
36%/20%	13-14	delta valovi
50%/50%	9-12	trifazični valovi
67%/63%	3-8	"supression" ili "burst supression"

GCS - Glasgowska ljestvica kome

Važno je primijetiti kako je SE zapravo velikim dijelom dijagnoza koja se postavlja nakon isključivanja raznih drugih patoloških stanja koja mogu oštetiti moždanu funkciju. Iz navedenih razloga klinički pristup takvom bolesniku je kompleksan te često multidisciplinarni kako bi i terapijski postupnik kod takvih bolesnika bio ispravan.

TERAPIJSKI POSTUPCI

Nakon postavljanja dijagnoze SE postavlja se pitanje što poduzeti kako bi se terapijski što adekvatnije djelovalo i time poboljšalo ishod bolesti? S obzirom da SE može biti prvi simptom sepse bitno je u febrilnog bolesnika što prije prepoznati poremećaj svijesti kako bi se što ranije započelo antimikrobnom terapijom. Kako su konvulzije u takvih bolesnika relativno česte, treba ih promptno tretirati odnosno prekinuti te u nastavku dati antikonvulzivnu terapiju u smislu sekundarne prevencije. Ako je EEG patološki, trebalo bi dati i primarnu antikonvulzivnu terapiju kako bi se smanjilo mogućnost pojave konvulzija.

Ako je poremećaj svijesti teži ($GCS \leq 8$) potrebno je bolesnika intubirati, a po potrebi i mehanički ventilirati kako bi se zaštitili dišni putevi od neželjene aspiracije sekreta. Ostala suportivna terapija primjenjuje se s ciljem smanjenje utjecaja SE na nepovoljan ishod bolesti te prati uobičajene postulate intenzivne medicine u smislu prevencije i liječenja multiorganske disfunkcije. Takvo liječenje uključuje: pravodobnu nadoknadu krvnim preparatima (koncentrati eritrocita, svježe smrznuta plazma, itd.), primjenu infuzijskih otopina i vazoaktivnih lijekova u slučaju šoka, u slučaju povišenog intrakranijskog tlaka antiedematoznu terapiju manitolom i fursemidom te po potrebi također manjim dozama vazoaktivnih lijekova kako bi se održao CPP. Kortikosteroidna terapija nije primjenjivana u ovoj indikaciji, osim u jednom slučaju SE uzrokovane bakterijom *Salmonella typhimurium* (12) tako da se ta terapija na temelju literature ne može preporučiti. Također treba spomenuti da kortikosteroidna terapija može propagirati infekciju te uzrokovati miopatiju intenzivnih jedinica (CIM - *Critical Illness Myopathy*) koja ima direktan utjecaj na dužinu trajanja mehaničke ventilacije, duljinu boravka u JIL te ishod bolesti (13).

Razumije se da je suportivna terapija izrazito važna, ali ključna terapija koja determinira ishod bolesti i u slučaju SE antimikrobna. Stoga je nužno dati ispravan antibiotik u što ranijoj fazi bolesti. Kako bismo u tome bili uspješni, potrebno je prije odluke o empirijskoj antimikrobnoj terapiji uvijek uzeti u obzir sve podatke koji upućuju na moguću etiologiju i težinu bolesti. Navedeno uključuje traganje za mogućim ishodištem

sepsa, predispozicijom bolesnika za infekciju određenim mikroorganizmima, relevantne anamnestičke podatke (uključujući i one epidemiološke), detaljan pregled koji bi nam mogao pomoći u razotkrivanju sijela infekcije. Treba razmotriti i laboratorijske nalaze koji mogu upućivati na težinu bolesti, odnosno klinički silentnu multiorgansku disfunkciju, kao i na moguću etiologiju (npr. hiponatremija kod legionarske bolesti). Tek se nakon takvog detaljnog razmatranja septičnog bolesnika odlučujemo za empirijsku antimikrobnu terapiju.

ZAKLJUČAK

SE je ozbiljan sindrom koji direktno utječe na ishod bolesnika sa sepsom. Stoga da bi uspješno liječili septične bolesnike moramo biti upoznati i sa SE te kako je pravodobno prepoznati i pokušati kupirati njezin nepovoljan utjecaj na ishod bolesti.

LITERATURA

1. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH i sur. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990; 18: 801-6.
2. Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES i sur. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1983; 118: 242-9.

3. Young GB, Bolton CF, Austin TW i sur. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990; 13: 297-304.

4. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ-C i sur. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21: 98-103.

5. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.

6. Estrada RV, Moreno J, Martinez E i sur. Pancreatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 1979; 59: 135-9.

7. Young GB, Bolton CF, Archibald YM. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 145-52.

8. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Stahel PF. Pathophysiology of septic encephalopathy - an unsolved puzzle. *Crit Care* 2010; 14: 165.

9. Wilson JX, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy: Evolving concepts. *Neurol J Southeast Asia* 2003; 8: 65-76.

10. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 145-52.

11. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C i sur. The spectrum of septic encephalopathy: Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996; 275: 470-3.

12. Ichikawa K, Kajitani A, Tsutsumi A, Takeshita S. Salmonella encephalopathy successfully treated with high-dose methylprednisolone therapy. *Brain Dev* 2009; 31: 782-4.

13. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 381-90.

SUMMARY

SEPTIC ENCEPHALOPATHY

M. KUTLEŠA and B. BARŠIĆ

University of Zagreb School of Medicine, Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Department of Intensive Care Medicine and Neuroinfectology, Zagreb, Croatia

Septic encephalopathy is the most common form of encephalopathy in intensive care units (ICU) and its severity correlates with mortality. Septic encephalopathy is induced by the systemic inflammatory response regardless of its cause. This inflammation damages blood brain barrier and allows circulating neurotoxic substances to extravasate into the brain parenchyma and provoke an inflammatory response. The severity of septic encephalopathy can be assessed with electroencephalography and Glasgow Coma Scale score. Treatment should be focused on early and appropriate antibiotic administration. Supportive treatment measures commonly used in other ICU patients are of limited value in this indication.

Key words: septic encephalopathy, sepsis, systemic inflammatory response