

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

JUSTYNA ŚŁOZOWSKA¹ | MARTA BOTT-OLEJNIK² | PATRYCJA MAJ³ | KATARZYNA KOTFIS¹

MAJACZENIE W PRZEBIEGU SEPSY

SEPSIS ASSOCIATED DELIRIUM

ORCID*: 0000-0003-4885-9757 | 0000-0002-9552-7379 | 0000-0002-6974-9859 | 0000-0001-8430-1369

STRESZCZENIE: Majaczenie w przebiegu sepsy (SAD) definiowane jest jako rozlane uszkodzenie mózgowia wywołane przez ogólnoustrojową odpowiedź zapalną pojawiającą się w wyniku infekcji, jednak bez oznak infekcji ośrodkowego układu nerwowego. Pojęcie to zastąpiło dotychczas stosowane określenie „encefalopatia septyczna” (SAE). Wystąpienie majaczenia stanu ciężkiego u krytycznie chorych pacjentów leczonych z powodu uogólnionej infekcji związane jest z wydłużeniem czasu wentylacji mechanicznej, czasu hospitalizacji oraz długotrwałą niepełnosprawnością funkcjonalną i upośledzeniem funkcji poznawczych. Liczne dane kliniczne i badania z zakresu nauk podstawowych wskazują, że zapalenie tkanki nerwowej, nieprawidłowa perfuzja mózgowia oraz zaburzenia równowagi neuroprzekazników są głównymi mechanizmami leżącymi u podstaw rozwoju SAD. Nie istnieją testy diagnostyczne, badania elektrofizjologiczne czy obrazowe lub terapie specyficzne dla majaczenia w przebiegu sepsy, jednak zespół ten zwykle ustępuje po skutecznym leczeniu sepsy. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta, zapewnieniu wsparcia układu oddechowego, krążenia i innych narządów oraz wdrożeniu skutecznego leczenia infekcji, pacjenci z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym powinni być poddani rehabilitacji ruchowej i poznawczej tak szybko, jak to możliwe, ponieważ wczesne uruchomienie może skrócić czas trwania delirium. Po ustaleniu wiarygodnych i spójnych definicji SAD niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań, tłumaczących patofizjologię tego stanu, oraz opracowanie dedykowanych metod leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: delirium, encefalopatia, SAD, SAE, śpiączka

ABSTRACT: Sepsis associated delirium (SAD) is defined as diffuse brain damage caused by a systemic inflammatory response to infection, but without signs of central nervous system infection. This term replaced the term “septic associated encephalopathy” (SAE) used previously. The occurrence of ICU delirium in critically ill patients treated for generalized infection is associated with prolonged mechanical ventilation, time of hospitalization, long-term functional and cognitive impairment. A large amount of clinical data and research in the field of basic sciences indicate that inflammation of the nervous tissue, abnormal cerebral perfusion and disturbances in the balance of neurotransmitters are the main mechanisms underlying the development of SAD. There are no laboratory or electrophysiological tests or imaging studies or SAD-specific therapies, but this syndrome usually disappears after successful treatment of sepsis. After stabilizing the patient’s condition, providing respiratory, cardiovascular and other organ support, and implementing effective treatment of infection, patients with severe sepsis or septic shock should undergo motor and cognitive rehabilitation as soon as possible because early onset may shorten the duration of the delirium. After establishing reliable and consistent definitions of SAD, it is necessary to conduct further studies explaining the pathophysiology of this condition and to develop dedicated methods of treatment.

KEY WORDS: coma, delirium, encephalopathy, SAE, SAD

- 1 Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrej Zatruciu Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
- 2 Oddział Neurologii Samodzielnego Publicznego Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej w Gryficach
- 3 Krakowskie Centrum Psychodynamiczne

✉ KATARZYNA KOTFIS

Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrej Zatruciu,
Pomorski Uniwersytet Medyczny
w Szczecinie,
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin,
e-mail: katarzyna.kotfis@pum.edu.pl

Wpłynęło: 12.01.2019

Zaakceptowano: 02.02.2019

DOI: dx.doi.org/10.15374/FZ2019003

*według kolejności na liście Autorów

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

WSTĘP

U wielu pacjentów pierwszym objawem ciężkiej infekcji są zaburzenia neurologiczne o różnym spektrum objawów i różnym natężeniu, co stanowi poważny problem diagnostyczny oraz terapeutyczny [12]. Pojęcie encefalopatii związanej z sepsą (ang. sepsis associated encephalopathy – SAE) zostało wprowadzone w badaniach na modelach zwierzęcych oraz w badaniach pośmiertnych u pacjentów z ciężkimi przypadkami sepsy. Znalazło to przełożenie praktyczne, ponieważ skale stosowane w ocenie występowania infekcji uwzględniają zmianę stanu psychicznego jako jednego z kryteriów diagnostycznych. Testem przesiewowym, stosowanym w celu identyfikacji pacjentów z podejrzeniem sepsy zagrożonych zgonem, jest przyłóżkowy test qSOFA (znany również jako quickSOFA) [3, 36]. Test qSOFA obejmuje trzy kryteria, z których jedno dotyczy zaburzenia funkcjonowania mózgu:

- skurczowe ciśnienie krwi (SBP) ≤ 100 mmHg;
- częstość oddechów ≥ 22 na minutę;
- objawy zmienionego stanu świadomości (Glasgow Coma Scale < 15 pkt.) [3].

Również PSI (ang. Pneumonia Severity Index), wskaźnik ciężkości zapalenia płuc, obejmuje pięć kluczowych czynników klinicznych: częstość tętna, częstość oddechów, skurczowe ciśnienie krwi, temperaturę ciała oraz stan psychiczny [15]. Inna skala oceny ciężkości pozaszpitalnego zapalenia płuc – CURB65 – uwzględnia splątanie jako zaburzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu zapalenia płuc [8, 26].

Sama definicja sepsy uległa modyfikacji w 2016 roku i obecnie oznacza zagrażającą życiu dysfunkcję narządową spowodowaną zaburzoną regulacją odpowiedzi organizmu na zakażenie, przy czym odpowiedź ta powoduje uszkodzenie narządów i tkanek [36]. Natomiast wstrząs septyczny definiowany jest jako sepsa, w przebiegu której – pomimo prowadzenia odpowiedniej resuscytacji płynowej – utrzymuje się hipotensja wymagająca wdrożenia leków wazoaktywnych w celu utrzymania średniego ciśnienia tętniczego ≥ 65 mmHg, a stężenie mleczanu w surowicy krwi oscyluje na poziomie > 2 mmol/l. Oznacza to, że zaburzenia ze strony układu krążenia oraz metaboliczne na poziomie komórkowym są tak głębokie, że w istotny sposób zwiększają śmiertelność [36].

Spektrum zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego w sepsie obejmuje wiele pojęć. W literaturze pojawiło się kilka określeń ostrej dysfunkcji mózgowia związanej z sepsą (ang. sepsis associated acute brain dysfunction – SABD), np. encefalopatia związana z sepsą (SAE) oraz delirium związane z sepsą (ang. sepsis associated delirium – SAD) [12, 45]. Piąte wydanie podręcznika diagnostyczno-statystycznego zaburzeń psychicznych (DSM-5) Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego zrewidowało kryteria

rozpoznania delirium [2]. Majaczenie (delirium) zostało określone jako zaburzenie stanu świadomości o nagłym początku (godziny lub dni) i zmiennym przebiegu stanu uwagi, któremu towarzyszy zmiana postrzegania albo percepcji. Majaczenie upośledza zdolność chorego do odbierania, przetwarzania, przechowywania i przywoływania informacji [2]. Wszystkie stany zaburzeń świadomości, z wyjątkiem śpiączki, zostały uwzględnione w definicji delirium. Należy jednak pamiętać, że zarówno sedacja, jak i analgezja (niezbędne dla zapewnienia komfortu pacjentowi w stanie ciężkim) mogą zaburzać obraz neurologiczny, co utrudnia rozpoznanie majaczenia u pacjentów z sepsą [22]. W podręcznikach diagnostycznych, takich jak DSM-5, oraz w klasyfikacji ICD-10 pojęcia „encefalopatia septyczna” lub „encefalopatia związana z sepsą” zostały zastąpione przez termin „delirium” (polski odpowiednik – majaczenie). W niniejszym artykule zostały użyte określenia: majaczenie lub delirium stanu ciężkiego w przebiegu sepsy (SAD) albo delirium infekcyjne/delirium septyczne. SAD definiowane jest jako rozlane uszkodzenie mózgowia wywołane przez ogólnoustrojową odpowiedź zapalną w wyniku infekcji, jednak bez oznak infekcji ośrodkowego układu nerwowego [45].

EPIDEMIOLOGIA

Sepsa i wstrząs septyczny to główne przyczyny przyjęć pacjentów do oddziałów intensywnej terapii (OIT), natomiast delirium septyczne to bardzo często spotykana patologia u osób krytycznie chorych [48]. Badania epidemiologiczne wskazują, że SAD dotyka od 8 do 70% pacjentów z uogólnioną infekcją [17]. Częstość występowania encefalopatii septycznej jest wyższa u osób z bakteriemią i cechami niewydolności wielonarządowej, tj.: krążenia, nerek i wątroby. Zhang i wsp. zidentyfikowali następujące czynniki ryzyka wystąpienia tej jednostki chorobowej: wyższa punktacja w skali APACHE II przy przyjęciu do OIT, wyższy poziom mleczanów czy podwyższony poziom jonów sodu w osoczu, tachykardia, niższa punktacja w skali GCS (ang. Glasgow Coma Scale), pH poniżej normy, niższy poziom płytek krwi czy niższe stężenie albumin w osoczu [52].

Wystąpienie delirium septycznego podczas leczenia w OIT może skutkować długofalowymi konsekwencjami. Aż u 40% pacjentów po trzech miesiącach od wypisu z oddziału intensywnej terapii obserwowano zmiany otępienne w badaniach funkcji poznawczych, zbliżone do łagodnej choroby Alzheimera [30]. Inne problemy dotyczące osoby wypisywane z OIT, które przeżyły ciężką chorobę, to: zaburzenia lękowe (62%), zespół stresu pourazowego (ang. posttraumatic stress disorder – PTSD) (39%) oraz depresja (36%), które składają się na zespół zaburzeń po leczeniu w oddziale intensywnej terapii (ang. post-intensive care syndrome – PICS) [27].

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

PATOFIZJOLOGIA

ZMIANY ZAPALNE TKANKI MÓZGOWEJ

Ogólnoustrojowa reakcja zapalna jest kluczowym zjawiskiem w ciężkich chorobach – to ona może powodować postępującą dysfunkcję narządów, w tym mózgu. Ogólnoustrojowe zapalenie i aktywacja śródbłonnków naczyń często występują równocześnie u pacjentów w stanach ciężkich, co może nasilać transport cytokin przez barierę krew-mózg (ang. blood-brain barrier – BBB), powodować jej uszkodzenie i infiltrację leukocytów oraz cytokin w ośrodkowym układzie nerwowym [1, 11, 35]. Te zdarzenia mogą skutkować niedokrwieniem i apoptozą neuronów, które klinicznie przybierają postać delirium [19]. Mechanizmy te zostały zbadane za pomocą modeli zwierzęcych i potwierdzone klinicznie [7].

W prospektywnym badaniu kohortowym wykazano, że stężenie interleukiny 6 (IL-6) było wyższe u pacjentów z delirium niż u osób w stanie śpiączki [42]. W innym badaniu dowiedziono, że niższe stężenie metaloproteinazy 9 (MMP-9) w osoczu i białka C oraz wyższe stężenia rozpuszczalnego receptora 1 dla czynnika martwicy nowotworu (ang. soluble tumor necrosis factor receptor 1 – sTNFR1) były związane ze zwiększonym ryzykiem delirium [16]. Te wyniki sugerują, że zmiany zapalne i w zakresie układu krzepnięcia mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju majaczenia u pacjentów z ciężką chorobą ogólnoustrojową. W innym badaniu oceniono związek prokalcytoniny i IL-6 z delirium, mierząc poziom obu czynników po ekstubacji (0 godzin) i po 24 godzinach. Stwierdzono, że stężenie ocenianych substancji w surowicy było znacznie wyższe u pacjentów z delirium po 24 godzinach, ale nie bezpośrednio po ekstubacji (0 godzin) [28].

Co najważniejsze, w badaniach tych wykazano związek między rozpoznaniem delirium a biomarkerami krążącymi we krwi ciężko chorych osób zarówno w stanach infekcyjnych, jak i nieinfekcyjnych. Aktualnie brakuje badań klinicznych przeprowadzonych na pacjentach, opisujących bezpośredni związek między SAD a biomarkerami osoczymi, mimo że zgromadzono wiele danych na zwierzęcych modelach sepsy [53]. W dwóch ważnych badaniach oceniono związek pomiędzy majaczeniem a biomarkerami w dwóch różnych sytuacjach. Pierwsze z badań, przeprowadzone wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii, których podzielono w zależności od występowania zespołu ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (ang. systemic inflammatory response syndrome – SIRS) wykazało, że stężenie IL-8 było istotnie związane z delirium chorych infekcyjnych, podczas gdy cytokiny przeciwzapalne IL-10 i amyloid β 1-42/40 wpłynęły na rozwój majaczenia u osób bez infekcji [46]. W drugim badaniu oceniono związek pomiędzy delirium a biomarkerami u krytycznie chorych pacjentów

z sepsą lub bez sepsy. Ujawniono, że stężenie sTNFR1, sTNFR2, adiponektyny i IL-1 β w osoczu były wyższe u osób z delirium niż u badanych bez tej patologii [37].

ZABURZENIA STĘŻENIA NEUROPRZEKAŹNIKÓW

Zaburzenia równowagi pomiędzy stężeniem dopaminy, kwasu γ -aminomasłowego (GABA) i acetylocholiną mogą być również zaangażowane w etiologię delirium [44]. Dopamina zwiększa pobudliwość neuronów, podczas gdy GABA i acetylocholina zmniejszają ten stan, co prowadzi do zaburzeń przekazywania nerwowego. Wykazano związek nadmiaru dopaminy i niedoboru acetylocholiną z wystąpieniem delirium [44].

ZABURZENIA PRZEPŁYWU MÓZGOWEGO

Autorzy kilku badań ocenili perfuzję mózgową u pacjentów z SAD. Badania zespołu Pfister i wsp. wykazały związek pomiędzy delirium stanu septycznego, podwyższonym CRP i znacząco zaburzoną autoregulacją przepływu mózgowego [33]. Upośledzenie autoregulacji naczyń mózgowych badano codziennie przez 4 dni po wystąpieniu delirium u pacjentów z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym [38]. Autoregulacja była zaburzona u 60% chorych w 1. dniu, 59% w dniu 2., 41% w dniu 3. i 46% w dniu 4., a delirium było obecne u 76% pacjentów. Wyniki tego badania sugerują, że zaburzona autoregulacja przepływu mózgowego może doprowadzić do hipoperfuzji mózgowej lub hiperperfuzji i być punktem spustowym dla rozwoju SAD. W innym badaniu zmniejszona reaktywność naczyń (mierzona za pomocą tonometrii tętnic obwodowych) była powiązana z dłuższym czasem trwania delirium u osób, spośród których 30% miało ciężką sepsę przy przyjęciu [20].

ROZPOZNANIE SAD

Obecnie nie istnieją testy biochemiczne lub badania obrazowe w pełni specyficzne dla delirium septycznego, dlatego pozostaje ono rozpoznaniem ściśle klinicznym. Diagnoza SAD powinna być stawiana dopiero po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, na podstawie badania przedmiotowego, w tym neurologicznego, oraz rutynowych badań diagnostycznych. Wykorzystanie metod przesiewowych pod postacią prostych testów przyłóżkowych stosowanych w celu rozpoznawania majaczenia stanu ciężkiego, takich jak CAM-ICU (ang. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) czy ICDSC (ang. Intensive Care Delirium Screening Checklist), pozwala na wczesne wykrycie zaburzeń. Czasami badania neuroobrazowe (tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny mózgowia) oraz elektrofizjologiczne

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

(elektroencefalografia (EEG)), a także ocena czuciowych potencjałów wywołanych (SEP) bywają pomocne w ocenie ciężkości zaburzeń.

TESTY DIAGNOSTYCZNE DELIRIUM STANU CIĘŻKIEGO

Wytyczne międzynarodowych towarzystw intensywnej terapii ugruntowały pozycję testów przesiewowych w rozpoznaniu majaczenia i wskazały na konieczność skoordynowania działań w jednoczesnym leczeniu bólu, pobudzenia i majaczenia (ang. pain, agitation, delirium – PAD). Praktyczne wskazówki międzynarodowych stowarzyszeń zalecają, aby krytycznie chorzy pacjenci byli poddawani monitorowaniu wystąpienia delirium w OIT przy użyciu zwalidowanych narzędzi diagnostycznych [4, 9, 49]. Metody CAM-ICU oraz ICDSC zostały uznane za najbardziej wiarygodne narzędzia do monitorowania delirium u dorosłych pacjentów OIT [4, 5].

CAM-ICU

Skala CAM-ICU, oparta o kryteria diagnostyczne DSM-4, ocenia cztery cechy majaczenia:

- nagłe zmiany lub wahania stanu psychicznego od poziomu podstawowego;
- zaburzenia uwagi;
- zmienioną świadomość;
- dezorganizację toku myślenia [13].

Test CAM-ICU jest dodatni, jeśli pacjent wykazuje równocześnie cechę pierwszą i drugą oraz jedną z cech – trzecią lub czwartą (Ryc. 1). Do oceny stopnia pobudzenia i sedacji służy skala RASS (ang. Richmond Agitation Sedation Scale), która stanowi składową skali CAM-ICU (Tabela 1). Pacjenci znajdujący się w śpiączce nie reagują na bodźce werbalne oraz bólowe (RASS-5) lub

reagują jedynie poruszeniem bez otwarcia oczu (RASS-4) [14]. Delirium jest zdefiniowane jako reakcja na stymulację słowną z otwieraniem oczu (RASS od -3 do +4) i dodatnia wartość testu CAM-ICU [13]. Skala CAM-ICU jest dostępna w polskiej wersji językowej [22].

Majaczenie stanu ciężkiego może przybierać postać hipoaktywną, hiperaktywną lub zmienną, w przypadku kiedy dochodzi do przenikania się obydwu stanów [39]. Dodatkowo wyróżnia się postać majaczenia zależną od sedacji (ang. rapidly reversible sedation-related delirium) – w przeciwieństwie do przetrwałego delirium. W badaniach wykazano, że śmiertelność po roku była większa u pacjentów z przetrwałym majaczeniem niż u osób bez majaczenia lub z delirium związanym z sedacją [32].

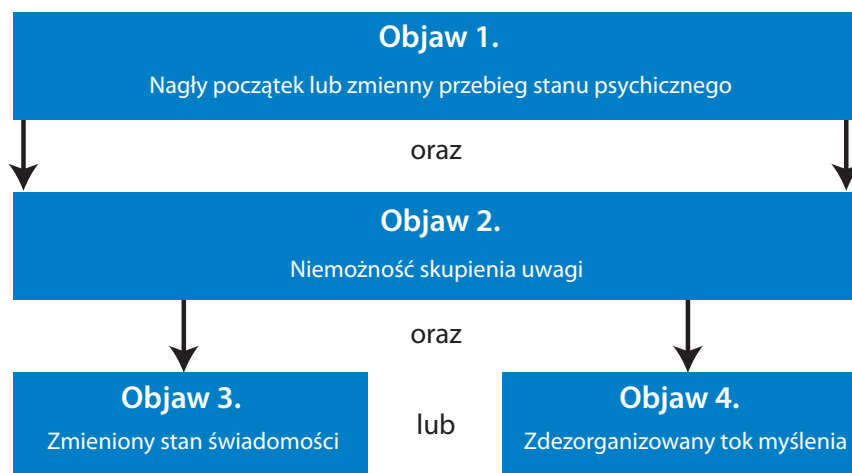
ICDSC

Skala ICDSC również wywodzi się z kryteriów diagnostycznych DSM-4 i zawiera w sobie osiem cech delirium:

- zmieniona świadomość;
- nieuwaga;
- dezorientacja;
- halucynacje, urojenia lub psychoza;
- pobudzenie lub spowolnienie psychoruchowe;
- niewłaściwa mowa lub nastrój;
- zakłócony cykl snu i czuwania;
- fluktuacja objawów [5].

Skala ta służy do oceny majaczenia u pacjentów z RASS >4 i oparta jest na obserwacjach z poprzednich 24 godzin. Punktacja ICDSC ≥ 4 potwierdza rozpoznanie delirium, podczas gdy wynik od 1 do 3 punktów oznacza delirium subkliniczne [29]. Według Ouimet i wsp. śmiertelność w OIT wśród chorych ocenianych według skali ICDSC wynosiła 2,4% dla pacjentów bez majaczenia, 10,6% dla pacjentów z majaczeniem subklinicznym i 15,9% dla pacjentów z majaczeniem [29].

Ryc. 1. Ocena w skali CAM-ICU.



! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

BADANIA ELEKTROENCEFALOGRAFICZNE

Badania elektrofizjologiczne i neuroobrazowanie nie zawsze są potrzebne do rozpoznania ostrej dysfunkcji mózgu lub majaczenia u pacjentów z sepsą. Należy rozważyć wykonanie tych badań u osób z uporczywą śpiączką lub majaczeniem, utrzymującym się pomimo poprawy funkcji innych narządów lub po odstawieniu leków sedatywnych. Przeprowadzono jedno badanie, które oceniało stan pacjentów z delirium septycznym za pomocą skali CAM-ICU i dominujących cech w badaniu EEG w 4. dniu po redukcji głębokości sedacji do poziomu RASS ≥ 2 [38]. Autorzy stwierdzili, że rozpoznanie SAD nie było związane z nieprawidłowościami w zapisie elektroencefalograficznym. Wyniki badań EEG wśród pacjentów z encefalopatią septyczną zostały sklasyfikowane według ciężkości na podstawie przeważającego rodzaju fal: nadmiar fal θ (19% śmiertelność), przewaga fal δ (36% śmiertelność), obecność fal trójfazowych (50% śmiertelność), i wytłumienie zapisu (ang. burst suppression) (67% śmiertelność) [50].

Niewiele jest badań z wykorzystaniem sensorycznych potencjałów wywołanych (ang. sensory evoked potentials – SEP) w sepsie. Szczytowe opóźnienie SEP było znacznie dłuższe u pacjentów z ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym, w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, i było ono skorelowane z ciężkością sepsy [51]. Jednak szczytowe opóźnienie nie różniło się istotnie pomiędzy chorymi z ciężką sepsą i osobami z wstrząsem septycznym.

W jednym z badań próbowano rozróżnić śpiączkę i delirium u pacjentów ze wstrząsem septycznym [34]. Śpiączka została zdefiniowana jako GCS < 8 w przypadku osób bez

sedacji lub w 3 dni po wcześniejszym odstawieniu sedacji. Delirium oceniano za pomocą skali CAM-ICU. Wyniki EEG zaklasyfikowano za pomocą 5-punktowej skali Synek. Mediana stopnia natężenia zaburzeń EEG wynosiła 3,5 (zakres 3,0–4,0) w śpiączce i 3,0 (zakres 1,0–3,5) w majaczeniu. Klasa EEG > 3 występowała istotnie częściej u pacjentów, którzy zmarli. Hosokawa i wsp. przeprowadzili analizę nieprawidłowości w zakresie EEG u chorych z objawami encefalopatii septycznej [18]. Częstość występowania nieprawidłowości EEG u pacjentów septycznych wahała się od 12 do 100% w przypadku nieprawidłowości w tle i od 6 do 12% dla fal trójfazowych, co spowodowało, że autorzy uznali EEG za cenne narzędzie do wykrywania i potwierdzenia rozpoznania delirium septycznego [18].

NEUROOBRAZOWANIE

Tomografię komputerową mózgu (TK) wykonuje się często u pacjentów septycznych, w przypadku gdy pojawiają się nagle zmiany stanu psychicznego lub utrzymuje się uporczywa śpiączka pomimo spłycenia sedacji. Badanie TK dostarcza pewnych informacji dla celów przeprowadzenia diagnostyki różnicowej, w tym ogniskowej infekcji mózgu, krwawienia lub zmian zakrzepowo-zatorowych. Rezonans magnetyczny (MRI) zapewnia lepsze wyniki i wcześniejsze informacje na temat stopnia uszkodzenia mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem istoty białej i bariery krew-mózg. W perspektywnym badaniu, przeprowadzonym przez Polito i wsp. na grupie 71 pacjentów ze wstrząsem septycznym, najczęściej widocznymi zmianami w MRI były udar niedokrwienny

| Ocena | Stan pacjenta | Opis stanu pacjenta | Reakcja |
|-------|---------------------|---|----------|
| +4 | Agresywny | Walczący z personelem, stanowi dla niego stałe zagrożenie | |
| +3 | Bardzo pobudzony | Próbuje usuwać dojsćia, cewniki; jest agresywny | |
| +2 | Pobudzony | Częste niecelowe ruchy, brak współpracy z respiratorem | |
| +1 | Niespokojny | Zaniepokojony lub lękliwy, bez agresywnych ruchów | |
| 0 | Czujny i spokojny | Spontanicznie reaguje i słucha opiekuna | Na głos |
| -1 | Senny | Nie w pełni uważny, ale w pełni przytomnie reaguje na głos (otwarcie oczu i kontakt wzrokowy > 10 sekund) | Na głos |
| -2 | Płytko sedacja | Krótkotrwałe przebudzenie na głos (otwarcie oczu i kontakt wzrokowy < 10 sekund) | Na głos |
| -3 | Umiarkowana sedacja | Poruszenie lub otwarcie oczu | Na głos |
| -4 | Głęboka sedacja | Brak reakcji na głos, poruszenie w reakcji na stymulację ruchową | Na dotyk |
| -5 | Bez reakcji | Brak reakcji na głos i stymulację ruchową | Na dotyk |

Tabela 1. Skala pobudzenia i sedacji Richmond (RASS).

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

i leukoencefalopatia [34]. Sharshar i wsp. postawili hipotezę, że nasilenie leukoencefalopatii odzwierciedla zmiany w zakresie bariery krew-mózg i zidentyfikowali je neuropatologicznie u pacjenta z uogólnioną leukoencefalopatią [41]. Wykazali również, że stopień EEG >3 według skali Synek korelował z obecnością udaru niedokrwienego lub leukoencefalopatii w badaniu MRI u osób w śpiączce lub z delirium [42, 43]. Dlatego zaleca się, żeby EEG wykonywać w trybie ciągłym lub codziennie, z powodu ograniczonej dostępności lub ryzyka transportu do pracowni rezonansu magnetycznego.

LECZENIE

Pomimo doprecyzowania definicji i poprawy kryteriów diagnostycznych majaczenia, brak jest specyficznych metod leczenia delirium związanego z sepsą. Terapia ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego została ustalona przez wytyczne Surviving Sepsis Campaign, w których zaleca się, aby sedacja została ograniczona u pacjentów wentylowanych mechanicznie do niezbędnego minimum, z docelowym RASS=0 (pacjent spokojny i współpracujący) [10, 36]. W leczeniu majaczenia stanu ciężkiego, niezależnie od jego etiologii, należy w pierwszej kolejności zredukować lub odstawić leki wywołujące delirium (np.: benzodiazepiny, steroidy, metoklopramid, blokery receptora H₂) i leczyć hipoksję oraz zaburzenia metaboliczne, a także jonowe (Tabela 2).

W terapii majaczenia zastosowanie mają metody zarówno nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne.

Metody farmakologiczne obejmują: unikanie stosowania benzodiazepin, właściwą ocenę i leczenie bólu z zastosowaniem skal behawioralnych (dostępnych w polskiej wersji językowej) oraz zastosowanie typowych (haloperidol) i atypowych (kwetiapina) leków przeciwpsychotycznych i deksmedetomidyny [23–25]. Analiza podgrup badania MENDS ujawniła, że pacjenci septyczni, u których w sedacji zastosowano deksmedetomidynę, mieli więcej dni wolnych od majaczenia niż chorzy, u których sedacja oparta była na wlewie benzodiazepin (lorazepam) [31].

Metody nefarmakologiczne koncentrują się na skoordynowaniu poszczególnych interwencji obejmujących:

- wczesne uruchomienie pacjentów poprzez rehabilitację dostosowaną do stanu chorego;
- bezwzględne unikanie stosowania przymusu bezpośredniego;
- minimalizację bodźców nie tylko w godzinach nocnych (światło naturalne, o dostosowanym natężeniu, ograniczenie hałasów, minimalizacja bolesnych interwencji);
- wprowadzenie protokołów snu i zapewnienie cyklu snu oraz czuwania;
- przywrócenie zmysłów (stosowanie okularów, szkła powiększającego, protez zębowych, aparatu słuchowego).

Wykazano, że wczesne uruchomienie pacjentów wentylowanych mechanicznie, z których 14% miało sepsę, zmniejszyło liczbę dni z delirium do połowy w stosunku do grupy kontrolnej, mimo że schemat sedacji był identyczny dla obu grup (mediana 2 do 4 dni) [39].

Wobec braku leczenia specyficznego dla delirium septycznego, aktualne postępowanie terapeutyczne obejmuje skoordynowanie wyżej wymienionych elementów, a przyszłe interwencje będą obejmowały metody modyfikujące przepuszczalność bariery krew-mózg lub zastosowanie antyoksydantów.

ROKOWANIE

Ustalenie rokowania dla pacjentów z delirium septycznym jest trudne. Zarówno sepsa, jak i wstrząs septyczny to wiodące przyczyny umieralności chorych w OIT, a wystąpienie delirium dodatkowo tę śmiertelność zwiększa. Mimo tego, że delirium septyczne jest niezależnym prognostykiem śmiertelności szpitalnej, to nie jest zupełnie jasne, czy jest to prawdziwy związek przyczynowo-skutkowy, czy też związek pomiędzy SAD a śmiertelnością odzwierciedla jedynie ciężkość choroby podstawowej [14]. Objawy kliniczne majaczenia w przebiegu sepsy mogą być całkowicie odwracalne po skutecznym leczeniu sepsy, jednak zaburzenia poznawcze

Tabela 2. Postępowanie w delirium stanu ciężkiego.

Postępowanie w delirium stanu ciężkiego

STOP – należy odstawić wszystkie leki działające prodelirycznie: benzodiazepiny, leki antycholinergiczne (metoklopramid, H₂-blokery, prometazyna, difenhydramina), steroidy
Uwaga: należy uwzględnić ew. zespoły odstawienne

T. H. I. N. K.

Toksyny: zastoinowa niewydolność krążenia, wstrząs, odwodnienie, leki wywołujące majaczenie, nowa niewydolność (wątroby, nerek)

Hipoksemia

Infekcje/sepsa, zapalenie, unieruchomienie, czy jest nowa Infekcja szpitalna?

Niefarmakologiczne interwencje: wczesne uruchomienie/wczesne ćwiczenia, aparat słuchowy, okulary, orientacja w przestrzeni i czasie, higiena snu, muzyka, kontrola hałasu

K⁺ oraz inne zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne

LASTLY MEDICATE – farmakoterapia w ostateczności:

- klasyczne leki przeciwpsychotyczne (np. haloperidol);
- atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. kwetiapina);
- alfa-2 agoniści (np. deksmedetomidyna, klonidyna)

! Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

i niepełnosprawność funkcjonalna mogą utrzymywać się latami [6, 21, 46]. Dłuższy czas trwania delirium jest niezależnie związany ze wzrostem prawdopodobieństwa niepełnosprawności w czasie wykonywania czynności życiowych dnia codziennego i gorszego funkcjonowania po wypisie z OIT. Wyniki te wskazują, że rehabilitacja poznawcza i ruchowa jest niezbędna – powinna zostać zainicjowana na oddziale intensywnej terapii jak najszybciej i być kontynuowana tak długo, jak to możliwe po wypisaniu pacjenta z OIT [30].

W celu zobrazowania problematyki przedstawionej w niniejszej pracy poniżej przedstawiono opis przypadku klinicznego pacjentki z SAD.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka (lat 85) po zabiegu alloplastyki prawego stawu kolanowego, obciążona: nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, chorobą zwyrodnieniową stawów, z nawracającymi infekcjami układu moczowego z powodu dysfunkcji zwieracza pęcherza moczowego (dotychczasowe infekcje o etiologii *Escherichia coli*), została przyjęta do ośrodka rehabilitacji stacjonarnej w celu leczenia i przeprowadzenia rehabilitacji pooperacyjnej. Zabieg alloplastyki prawego stawu kolanowego, proces znieczulenia i hospitalizacji w oddziale ortopedycznym przebiegł bez powikłań. W trakcie hospitalizacji chora miała założony cewnik Foley'a do pęcherza moczowego przez 12 godzin w okresie okołoperacyjnym. Pacjentka została wypisana w czwartej dobie po operacji w stanie ogólnym dobrym, bez odchyłeń w zakresie parametrów klinicznych czy laboratoryjnych. Pierwsze 48 godzin po przyjęciu do ośrodka rehabilitacji stacjonarnej przebiegło bez problemów i z dobrym postępem procesu rehabilitacji, chora skarżyła się jedynie na osłabienie siły mięśniowej. Trzeciego dnia od przyjęcia u pacjentki rozwinęło się delirium, występowały jego następujące symptomy: niepokój, pobudzenie, drażliwość i agresywne zachowania w stosunku do rehabilitantów oraz zespołu pielęgniarskiego. Po wstępnym badaniu neurologicznym, które nie wykazało odchyłeń, chorą przekazano na izbę przyjęć szpitala współpracującego z ośrodkiem rehabilitacyjnym. Podczas przyjęcia pacjentka była przytomna, jednak z zaburzeniami świadomości, wydolna oddechowo i krążeniowo, w badaniu przedmiotowym bez istotnych odchyłeń. Nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniu neurologicznym ani tomografii komputerowej mózgu. W wykonanych badaniach dodatkowych obserwowano jedynie podwyższony poziom leukocytozy i CRP, a wynik badania ogólnego moczu wskazywał na zakażenie układu moczowego. Mając na uwadze fakt, że zaburzenia psychiczne mogą być pierwszym objawem sepsy i wobec całości obrazu klinicznego podejrzewano u pacjentki urosepsę. W sposób jałowy pobrano mocz i krew na posiew, a następnie rozpoczęto empiryczną antybiotykoterapię

z zastosowaniem cyprofloksacyny. Objawy delirium ustąpiły w ciągu pierwszej doby antybiotykoterapii. W posiewie moczu stwierdzono liczne bakterie *E. coli* (miano $>10^5$), z wysoką wrażliwością na cyprofloksacynę. Pacjentka kontynuowała rehabilitację stacjonarną i po czterech tygodniach od przyjęcia została wypisana do domu w dobrej kondycji, w pełni sprawna i samodzielna.

PODSUMOWANIE

Patogeneza delirium septycznego i jego przebieg w dalszym ciągu pozostawiają wiele pytań dla klinicystów. Uogólniona infekcja i stan zapalny tkanki nerwowej oraz aktywacja śródbłonnków są powszechne w ciężkich chorobach i prowadzą do zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego, co klinicznie może powodować jedna z postaci delirium. Podstawą rozpoznania jest czujność diagnostyczna i współpraca całego zespołu zaangażowanego w opiekę nad pacjentem oraz zrozumienie problemu na linii intensywiasta – neurolog – zespół pielęgniarski – zespół rehabilitantów. W każdym przypadku konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych i obrazowych, a rozpoznanie niejednokrotnie stawiane jest przez wykluczenie. Należy mieć nadzieję, że z czasem pojawią się specyficzne biomarkery czy badania elektrofizjologiczne i neuroobrazowe u pacjentów septycznych w celu spójnego oraz szybkiego rozpoznania delirium. Podstawą leczenia mającego jest postępowanie nefarmakologiczne, a w przypadku SAD najważniejsze jest skuteczne leczenie infekcji poprzez opanowanie jej źródła i skuteczną antybiotykoterapię. Leki przeciwpsychotyczne (haloperidol czy kwetiapina) są szeroko stosowane w terapii delirium w przebiegu sepsy, pomimo faktu, że brakuje wiarygodnych dowodów na ich skuteczność.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

- Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, Hensley L, Quigg RJ. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int* 2008;52(3):447–456.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edn. American Psychiatric Association, Washington, 2013.
- Angus DC, Seymour CW, Coopersmith CM et al. A framework for the development and interpretation of different sepsis definitions and clinical criteria. *Crit Care Med* 2016;44(3):e113–e121.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013;41(1):263–306.
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001;27(5):859–864.
- Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP et al. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014;42(2):369–377.
- Burkhardt CS, Siegemund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit Care* 2010;14(2):215.

! **Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.**

8. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65(10):878–883.
9. DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *Ger Med Sci* 2015;13:Doc19.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580–637.
11. Descamps L, Coisne C, Dehouck B, Cecchelli R, Torpier G. Protective effect of glial cells against lipopolysaccharide-mediated blood-brain barrier injury. *Glia* 2003;42(1):46–58.
12. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med* 2007;33(6):941–950.
13. Ely EW, Margolin R, Francis J et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29(7):1370–1379.
14. Ely EW, Shintani A, Truman B et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291(14):1753–1762.
15. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243–250.
16. Girard TD, Ware LB, Bernard GR et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med* 2012;38(12):1965–1973.
17. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012;8(10):557–566.
18. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit Care* 2014;18(6):674.
19. Hughes CG, Morandi A, Girard TD et al. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology* 2013;118(3):631–639.
20. Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care* 2012;18(5):518–526.
21. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010;304(16):1787–1794.
22. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium – a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2018;50(2):160–167.
23. Kotfis K, Strzelbicka M, Zegan-Barańska M et al. Validation of the behavioral pain scale to assess pain intensity in adult, intubated postcardiac surgery patients: a cohort observational study – POL-BPS. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(38):e12443.
24. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Strzelbicka M et al. Validation of the Polish version of the Critical Care Pain Observation Tool (CPOT) to assess pain intensity in adult, intubated intensive care unit patients: the POL-CPOT study. *Arch Med Sci* 2018;14(4):880–889.
25. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Żukowski M, Kusza K, Kaczmarczyk M, Ely EW. Multicenter assessment of sedation and delirium practices in the intensive care units in Poland – is this common practice in Eastern Europe? *BMC Anesthesiol* 2017;17(1):120.
26. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58(5):377–382.
27. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1307–1315.
28. Ogino Y, Kaneda K, Nakahara T et al. Systemic inflammation and delirium in the peri-extubation period of mechanical ventilation: an observational prospective study of intensive care unit patients. *Bull Yamaguchi Med Sch* 2015;62(1–2):1–10.
29. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007;33(6):1007–1013.
30. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306–1316.
31. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14(2):R38.
32. Patel SB, Poston JT, Pohlman A, Hall JB, Kress JP. Rapidly reversible, sedation related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(6):658–665.
33. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008;12(3):R63.
34. Polito A, Eischwald F, Le Maho AL et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care* 2013;17(5):R204.
35. Qin L, Wu X, Block M et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007;55(5):453–462.
36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304–377.
37. Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18(3):R106.
38. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L et al. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2012;16(5):R181.
39. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373(9678):1874–1882.
40. Sessler CN, Gosnell M, Grap MJ et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(10):1338–1344.
41. Sharshar T, Carlier R, Bernard F et al. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 2007;33(5):798–806.
42. Skrobik Y, Leger C, Cossette M, Michaud V, Turgeon J. Factors predisposing to coma and delirium: fentanyl and midazolam exposure; CYP3A5, ABCB1, and ABCG2 genetic polymorphisms; and inflammatory factors. *Crit Care Med* 2013;41(4):999–1008.
43. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol* 1988;5(2):161–174.
44. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5(2):132–148.
45. Tsuruta R, Oda Y. A clinical perspective of sepsis-associated delirium. *J Intensive Care* 2016;4:18.
46. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care* 2011;15(6):R297.
47. van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012;40:112–118.
48. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med* 2018;44(3):337–344.
49. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med* 2016;42(6):962–971.
50. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(1):145–152.
51. Zauner C, Gendo A, Kramer L et al. Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathways in septic patients. *Crit Care Med* 2002;30(5):1136–1139.
52. Zhang LN, Wang XT, Ai YH et al. Epidemiological features and risk factors of sepsis-associated encephalopathy in intensive care unit patients: 2008–2011. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(5):828–831.
53. Zhang QH, Sheng ZY, Yao YM. Septic encephalopathy: when cytokines interact with acetylcholine in the brain. *Mil Med Res* 2014;1:20.