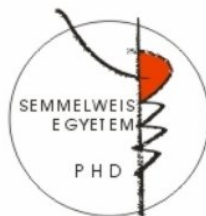


Neurointenzív monitorozás és kezelés a neonatólógiai gyakorlatban

Doktori tézisek

dr. Méder Ünőke

Semmelweis Egyetem Rácz Károly Klinikai Orvostudományok
Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Jermendy Ágnes, PhD, egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Görbe Éva, PhD, ny. egyetemi docens

Dr. Dalloul Hicham, PhD, részlegvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Réthelyi János, MTA doktora, egyetemi tanár, igazgató

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Szabó Léna, PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Mikos Borbála, PhD, orvosigazgató, főorvos

Budapest
2022

Bevezetés

Az újszülöttkori neurointenzív kezelés az elmúlt évtizedben kialakult, folyamatosan fejlődő szubspecialitás. Célja a primer központi idegrendszeri rendellenességgel született vagy akut folyamat következtében szekunder neurológiai károsodást szenvedett újszülöttek fejlődésneurológiai kimenetelének optimalizálása.

Az újszülött neurointenzív kezelés alapvetően négy pillérre épül: az újszülött kivizsgálása, monitorozása, a központi idegrendszer védelme és a megfelelő fejlődés biztosítása. Kutatásaink során a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Perinatális Intenzív Osztályán (PIC) kezelt koraszülött és hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás (HIE) betegek neurointenzív kezelésének két különböző aspektusát vizsgáltuk. PhD disszertációm első részében a zeneterápia hatását mutatom be az koraszülöttek agyi oxigén szaturációjára majd a HIE betegek amplitúdó integrált elektroencephalográfiás (aEEG) vizsgálatainak az eredményeit összegzem.

A Semmelweis Neonatológiai Klinikai Kutatócsoport célja az osztályunkon kezelt újszülöttek túlélési esélyeinek növelése, a neurológiai károsodás minimalizálásával. Céljainkat a neurointenzív monitorozás fejlesztésével, a rizikócsoportba tartozó újszülöttek központi idegrendszerének védelmével és az idegrendszeri károsodást elszenvedett újszülöttek személyre szabott terápiájával érjük el. Mindemellett a fejlődésneurológiai kimenetel pontosabb predikciója, illetve a hazaadást követő egyénre szabott korai fejlesztések biztosítják a gyermekek számára a legoptimálisabb fejlődést.

Célkitűzések

Doktori munkám célja a Perinatális Intenzív Osztályon kezelt két kiemelt betegcsoport, a koraszülöttek és a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek neurointenzív monitorizálása során végzett saját kutatási eredményeim bemutatása, melyek elősegítik a terápia optimalizálását és a hosszútávú kimenetel eddiginél pontosabb prognózisát. Kutatásaim során két specifikus célkitűzésem volt:

Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

Kutatásunk célja koraszülöttekben a kenguruzás, illetve a zeneterápia hatásának vizsgálata a fiziológiai paraméterekre, az agyi oxigenizációra, valamint ezen paraméterek variabilitására. Hipotézisünk alapján a hagyományos, kizárólag inkubátorban végzett ápoláshoz képest az édesanyával történő bőr-bőr kontaktus, illetve anyai éneklés növeli a koraszülöttek fiziológiai stabilitását és javítja az agyi regionális oxigén szaturációt.

Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás-ischaemiás encephalopathiában

Vizsgálatunk célja a hypothermiás kezelésben részesülő HIE betegeknél végzett longitudinális aEEG monitorozás predikciós értékének meghatározása a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelre. Jelenleg a legjobb prognosztikai tényezőnek a 48. életórában történő aEEG analízist tartják. Hipotézisünk szerint a hűtés, valamint a visszamelegedés ideje alatt történő folyamatos aEEG longitudinális elemzése pontosabban tükrözi a központi idegrendszer károsodásának mértékét, mint bármely egy adott időpontban történő értékelés.

Módszerek

Vizsgálataink során a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika PIC osztályán fekvő újszülöttek kezelése során mért adatokat használtuk fel. Részletes szóbeli tájékoztatást követően a szülők írásban járultak hozzá a vizsgálatban történő részvételhez.

Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

Prospektív, egycentrumos kutatásunkba 2017. március és 2019. január között az osztályunkon kezelt 31, klinikailag stabil, legalább 5 napos koraszülött került bevonásra. A vizsgálatban való részvétel további feltétele volt az édesanya jelenléte, aki vállalta, hogy gyermekével kenguruzik. Kizáró tényezőként határoztuk meg az invazív lélegeztetést, a kardio-respiratórikus instabilitást, illetve a hallórendszert érintő agyi fejlődési rendellenességet. A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága ETT-TUKEB 13030-1/2017/EKU ügyiratszámú engedélye alapján végeztük.

Adatgyűjtés és feldolgozás

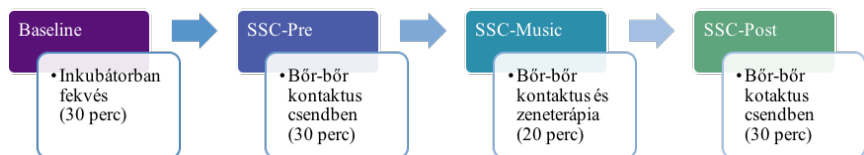
Közeli infravörös spektroszkópia (NIRS, SenSmart ®Model X-100, Nonin Medical Inc, Plymouth, MN, USA) segítségével monitoroztuk koraszülött betegeinknél az agyi regionális oxigén szaturációt (rSO_2), a szívfrekvenciát (HR) és a perifériás oxigén szaturációt (SpO_2). A cerebrális frakcionált szöveti oxigén extrakciót (cFTOE) a fenti értékekből számítottuk: $cFTOE = (SpO_2 - rSO_2) / SpO_2$.

Az rSO_2 szenzort minkét oldalon a temporális régióban, 1 cm-rel a fül felett rögzítettük. A monitor kijelzőjét letakartuk, így a vizsgálat során sem a résztvevők, sem a kutatók nem láthatták az eredményt. A NIRS monitor által mért mindkét oldali adatokat, a szívritmust

és SpO₂ értékeket 4 másodpercenként rögzítettük, melyből később a vizsgálat különböző fázisaira átlagot számítottunk. A bal és jobb oldali átlagos rSO₂ értékekből számítottuk a teljes rSO₂ átlag értékét.

Vizsgálat leírása

A kutatás minden gyermek esetén négy egymást követő fázisból állt (1. ábra). Az alapvizsgálatok során a koraszülött az inkubátorban feküdt 30 percig (Baseline). Ezt követte egy csendes, 30 perces, bőr-bőr kontaktus az édesanyával, ezalatt az újszülött egy pelenkában, a szülő fedetlen mellkasán feküdt, hason, betakarva (SSC-Pre). A harmadik fázis egy 20 perces zeneterápia volt ugyanebben a helyzetben, mely során a terapeuta gitárkíséréte mellett énekelt az édesanya gyermekének (SSC-Music). Ezt egy 30 perces csendes, bőr-bőr kontaktus követte (SSC-Post). A vizsgálat kialakításának köszönhetően minden gyermek önmaga kontrolljaként szolgált. A mérések alatt a külső zajszennyezést minimálisra csökkentettük (<45 dB).



1. ábra. A vizsgálat egymást követő négy fázisa

Kimeneteli mutatók

Kutatásunk elsődleges célja a különböző fázisok között mért átlagos rSO₂ különbség meghatározása volt, míg másodlagos kimenetelként a szívfrekvencia, az SpO₂ és a cFTOE változást határoztuk meg. A variációs koefficiens (CV) kiszámításával minden fázisban mérhetővé vált a különböző paraméterek változékonysága, illetve a fiziológiai stabilitás.

Statisztikai elemzés

A leíró statisztikai eredményeket medián és interkvartilis tartomány (interquartile range: IQR) vagy számszerű adat és százalék formájában adtuk meg. Az elsődleges és másodlagos kimenetel számításainál, a mérési eredmények eloszlásának függvényében Friedman tesztet vagy többszemponos egytényezős variancia-analízist használtunk Geisser-Greenhouse korrekcióval (repeated measures one-way analysis of variance (ANOVA)). A fiziológiai paraméterek változásának összehasonlításához szintén többszemponos egytényezős variancia-analízist használtunk Dunnnett teszttel, illetve Friedman tesztet Dunn féle post hoc teszttel. A zenére adott válasz és a kovariánsok közötti összefüggés megállapítására Spearman's rank korrelációs koefficiens alkalmaztunk. A zeneterápia oldalíságának hatását az rSO₂ mérésekre többszemponos regressziószámítással végeztük.

Az összes mért paraméter variációs koefficiensét (CV) kiszámítottuk és az eredményt százalékban fejeztük ki (CV = standard deviáció/átlag). A statisztikai elemzéshez az R Statisztikai programot (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria, 3.5.3 verzió) és a GraphPad Prism szoftvert (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, 8.2.1 verzió) használtuk. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás- ischaemiás encephalopathiában

Retrospektív, egycentrumos obszervációs vizsgálatunkba 2013. január és 2020. június között összesen 292 (vizsgálati csoportban 213, validációs csoportban 79 beteg) közepes vagy súlyos HIE-vel diagnosztizált újszülöttet vontunk be. Betegeink kezelése a TOBY (Total Body Hypothermia) protokoll alapján történt. A teljes test hypothermiát az első 6 életórán belül kezdtük el, 72 óráig tartottuk fent, melyet fokozatos felmelegítés követett. Kizárásra kerültek a <35. gesztációs hetes koraszülöttek, a postpartum asphyxiával, veleszületett fejlődési rendellenességgel vagy egyéb központi idegrendszeri károsodással diagnosztizált betegek, illetve akiknél a hypothermiás kezelés, vagy a fejlődésneurológiai utánkövetés nem a protokoll szerint történt. A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága ETT-TUKEB 11790-2/2016/EKU és 7469-12/2021/EUIG ügyiratszámú engedélyei alapján végeztük.

Adatgyűjtés és feldolgozás

A központi idegrendszer aktivitás méréséhez folyamatos, egycsatornás (biparietalis, P3-P4) aEEG monitort (Olympic CFMTM 6000 Monitor, Olympic Medical, Natus Medical Incorporated, EEG-1200K Nihon Kohden Corporation, Shinjuku City, Tokió, Japán) használtunk. Az aEEG monitorozást az újszülött osztályos felvételét követően a lehető legkorábban, de minden esetben a 6 órás életkor előtt megkezdjük és a hypothermia, illetve a felmelegítés teljes ideje alatt, összesen 84 órán keresztül folyamatosan végeztük.

Pontrendszer

Az aEEG vizsgálat során a háttéraktivitást a klinikai paraméterek ismerete nélkül, 6 órás intervallumokra felosztva elemeztük és

pontoztuk. A Hellström-Westas kritériumrendszer alapján dolgoztuk ki pontrendszerünket: continuous normal voltage (CNV, 1 pont), discontinuous normal voltage (DNV, 2 pont), burst suppression (BS, 3 pont), continuous low voltage (LV, 4 pont) valamint flat trace (FT, 5 pont). aEEG recovery-nek azt az időpontot határoztuk meg amikor a CNV vagy DNV megjelent és legalább 3 órán keresztül fennállt. Az aEEG normalizálódásaként a CNV tartós fennállásának kezdetét határoztuk meg.

A görcsaktivitást szintén minden 6 órás periódusban pontoztuk: 0 pont - nincs elektrográfias görcsaktivitás, 1 pont - alacsony görcsaktivitás (egy görcs vagy ismétlődő görcsaktivitás mely egy 60 perces intervallumban kevesebb, mint 15 percig tart), 2 pont - magas görcsaktivitás (ismétlődő görcsaktivitás mely egy 60 perces intervallum során több, mint 15 percig tart, illetve a status epilepticus). Az aEEG monitorozást megelőző időszakban észlelt klinikai görcsöket regisztráltuk.

Kutatásunk során vizsgáltuk az alvás-ébredés ciklus (SWC: Sleep Wake Cycling) megjelenését is. Az SWC definíciójaként egy 5 órás perióduson belül 3 egymást követő, az aEEG sáv szélességének periodikus változásával járó ciklus megjelenését határoztuk meg. Az SWC megjelenésének idejét rögzítettük és minőségét pontoztuk: nem jelent meg (0 pont), éretlen (1 pont), érett (2 pont).

Fejlődésneurológiai kimenetel

A hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetel mérésére a Bayley fejlődési szűrővizsgálat 2. kiadását használtuk (BSID-II). Kedvező kimenetelt állapítottunk meg amennyiben mind a mentális (MDI: mental development index), mind a psychomotoros fejlődési index (PDI: psychomotor development index) ≥ 70 pont volt. Kedvezőtlen kimenetelnek minősült ha a beteg elhunyt, vagy akár az MDI, akár a PDI < 70 pont volt.

Statisztikai elemzés

A leíró statisztikai eredményeket folyamatos változó esetén átlag \pm standard deviáció (SD), illetve medián és interkvartilis tartomány formában, kategorikus változó esetén pedig százalékban adtuk meg. Folyamatos változó esetén az eloszlás függvényében Student féle t-próbát vagy Mann-Whitney tesztet, kategorikus változó esetén pedig Fisher-egzakt tesztet használtunk.

Az aEEG vizsgálat predikciós alapértékének megállapításához először minden egyes 6 órás intervallum önálló predikciós értékét meghatároztuk AUC-ROC (area under receiver operator characteristic curve) segítségével. Ezt követően 7 különböző regressziós modellt alkalmaztunk az ismételten mért predikciós tényezők (6 óránként pontozott aEEG háttértevékenység) kezelésére. A kiválasztott modell validálását először egy belső, 1000-szer ismételt, ötszörös keresztvalidáció segítségével végeztük. Ezt követően egy független validációs kohort csoporton ellenőriztük a modell helyességét. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A statisztikai elemzéshez az R Statisztikai programot (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria, 4.0.3. verzió) és a GraphPad Prism szoftvert (GraphPad Software, San Diego, CA, USA, 9.0.2. verzió) alkalmaztuk. Az eltérést $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Az agyi oxigenizáció vizsgálata koraszülöttekben bőr-bőr kontaktus és anyai éneklés hatására

A vizsgálatba bevont 31 koraszülött mérési adatai alapján az agyi oxigenizáció az alapértékhez képest az intervenciók hatására szignifikánsan emelkedett ($p=0,02$). ANOVA post hoc vizsgálatok igazolták, hogy az átlag rSO_2 szignifikánsan növekedett a zeneterápia hatására (76,87% vs 77,74%, $p=0,04$) valamint az ezt követő kenguruzás során is (76,87% vs 78,0%, $p=0,03$). Az egymást követő mérési fázisokban az átlag SpO_2 ($p=0,17$), HR ($p=0,59$) illetve a cFTOE ($p=0,72$) értékekben nem volt szignifikáns különbség.

A lehetséges kovariánsok között (születési súly, nem, korrigált kor, súlyos agyvérzés, légzéstámogatás) az intervencióra adott válaszreakciókban nem találtunk kimutatható összefüggést.

A fiziológiai stabilitás vizsgálatához kiszámítottuk a mért paraméterek variációs koefficiensét mind a négy vizsgálati fázisban. (1. táblázat)

Lineáris kevert-effektus regressziós modellszámítás alapján, az rSO_2 variációs koefficiens szignifikánsan csökkent az inkubátorban mért alapértékhez képest, mind a bőr-bőr-kontaktus, mind a zeneterápia során (átlag variációs koefficiens: 3,41 vs 2,27 és 2,11, $p=0,03$ és $p<0,001$).

1. táblázat. A vizsgált paraméterek variációs koefficiense (%)
a négy mérési fázisban.

| Variációs koefficiens | Baseline | SSC-Pre | SSC-Music | SSC-Post |
|--|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| rSO ₂ CV (%) | 3,41 | 2,27 (p=0,03) | 2,11 (p<0,001) | 2,68 (p=0,052) |
| SpO ₂ CV (%) | 3,91 | 2,85 (p<0,001) | 2,67 (p<0,001) | 2,83 (p<0,001) |
| HR CV (%) | 5,64 | 4,08 (p=0,04) | 4,7 (p=0,11) | 5,13 (p=0,49) |
| <p>A p értékek az egyes mérési fázisok hatását jelzik a variációs koefficiensre lineáris kevert-effektus regressziós modellszámítás alapján rSO₂: regionális agyi oxigén szaturáció, SpO₂: perifériás oxigén szaturáció, HR: szívfrekvencia, SSC: bőr-bőr kontaktus, CV: variációs koefficiens</p> | | | | |

Az SpO₂ variációs koefficiense mind a három intervenció során csökkent az inkubátorban mért alapértékhez képest. A szívfrekvencia CV-je azonban csak az SSC-Pre fázisban csökkent szignifikánsan. Az eredmények részletes elemzése során érdekes jelenségként megfigyeltük, hogy mindhárom intervenciós fázisban az átlag rSO₂ a bal temporális lebeny felett magasabb volt, mint a jobb oldalon (78.6±3.2% vs 77,0±3,7%, p=0,02). Regressziós elemzéssel megállapítottuk, hogy az rSO₂ különbség akkor volt a legkifejezettebb a két oldal között, amikor a zeneterápia során a bal fül volt szabadon (átlagos különbség 2,85%, p<0,001).

Folyamatos aEEG vizsgálat predikciós értéke hypoxiás ischaemiás encephalopathiában

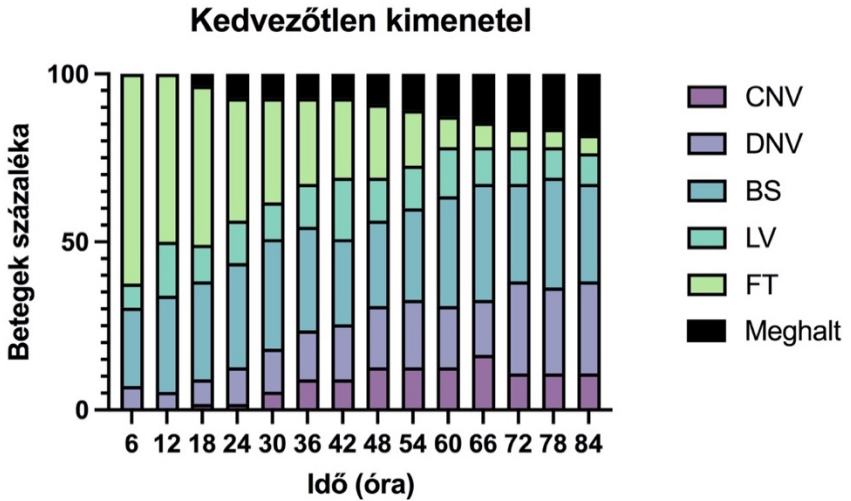
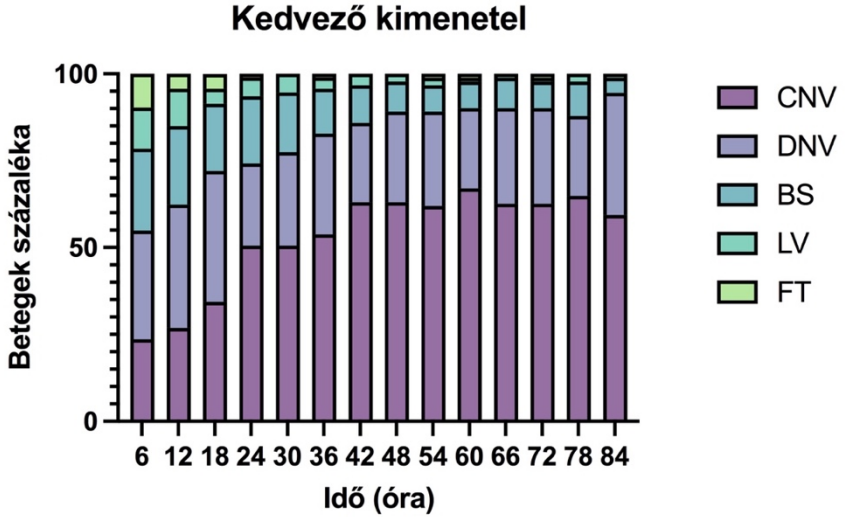
A kutatásunk derivációs kohort mintájába 149, a validációs csoportba összesen 55 beteg került bevonásra. A vizsgálati csoportban a fejlődésneurológiai vizsgálat medián 24 (IQR: 19-35) hónapos korban történt, 93 (62%) gyermek mutatott kedvező kimenetelt, míg 56 (38%) beteg esetében kedvezőtlen volt a kimenetel, melyek közül összesen 19 (13%) beteget veszítettünk el.

Az aEEG pontszámok 6 óránkénti medián értéke az idő múlásával mind a kedvező, mind a kedvezőtlen csoportban, javuló tendenciát mutatott, ugyanakkor a 84 óra során mért medián aEEG pontszám a két csoportban szignifikánsan különbözött (3,4 vs. 1,4, $p < 0,0001$).

Az aEEG háttértevékenység változását a kedvező és kedvezőtlen kimenetelű csoportokban a 2. ábra mutatja be.

Elektrofiziológiai görcsöt 68 (46%) gyermeknél diagnosztizáltunk, a kedvezőtlen kimenetelű csoportban gyakrabban (64% vs. 34%, $p < 0,001$). Az első elektrográfias görcsaktivitás többsége (70,5%) az első 24 órában jelent meg.

Az alvás-ébrenlét ciklus megjelenését 112 (76,7%) újszülöttnél észleltük, a megjelenés medián ideje a 14. (IQR: 8-26) órában volt. A kedvezőtlen kimenetelű csoportban az SWC szignifikánsan később alakult ki (36,5 óra vs. 13 óra, $p < 0,001$), illetve a betegek szignifikánsan magasabb hányadánál egyáltalán nem jelent meg (56,4% vs. 3,3%, $p < 0,001$).



2. ábra. Az aEEG különböző háttértevékenységeinek megoszlása 84 óra során a kedvező és kedvezőtlen kimenetelű csoportban.

A longitudinális aEEG elemzés prediktív erejét a hosszútávú fejlődésneurológiai kimenetelre öt lépésben vizsgáltuk. Először a 6 órás periódusok aEEG pontszámainak predikciós képességét határoztuk meg AUC-ROC analízis segítségével. Második lépésben, megkerestük azt a matematikai modellt, mely az ismételten mért prediktor (jelen esetben az aEEG score) felhasználásával a legjobb predikciós értéket adja. A legjobb modellnek a növekedési görbe módszer bizonyult (AUC: 0,90, 95%CI: 0,85-0,95), melyet az aEEG pontszámok átlaga és a lineáris regressziós egyenes meredeksége alapján számítottunk. Harmadik lépésben a különböző kovariánsok (görcsaktivitás, SWC, vérgáz paraméterek, szedatív illetve az görcsgátló gyógyszerek) hatását vizsgáltuk a kimenetel predikciójára. Az SWC használata szignifikánsan javította a modellünk predikciós értékét: AUC: 0,91 (95%CI: 0,86-0,96). Negyedik lépésként a modell validálását végeztük el egy belső, 1000-szer ismételt, ötszörös keresztvalidációval, mely AUC: 0,90 (95%CI: 0,85-0,95) predikciós értéket eredményezett. Az ötödik lépésben egy független, 55 fős kohort csoport segítségével klinikailag is validáltuk modellünket. A modell prognosztikai értéke ebben a csoportban is magas volt (AUC: 0,87, 95%CI: 0,62-1,0) és a modell alkalmazhatónak bizonyult (Hosmer-Lemeshow test, $p=0,2753$).

Az eredményeink felhasználásával végül egy HOPE nevű (HIE Outcome Prediction using aEEG) online elérhető predikciós alkalmazást fejlesztettünk ki, mely szabadon elérhető és ingyenesen felhasználható

(<https://suneonatalgroup.shinyapps.io/aeegpredictiontool/>).

Következtetések

A neurointenzív monitorozás és terápia célja az újszülöttek túlélési esélyeinek növelése, a központi idegrendszer károsodás minimalizálásával. Kutatásaim során a neurológiai károsodást elszenvedett újszülöttekben vizsgáltuk a neurointenzív monitorizálás fejlesztésének lehetőségeit, a rizikócsoporthoz tartozó újszülöttek központi idegrendszerének védelmét és a fejlődésneurológiai kimenetel pontos predikciójának alapjait. Vizsgálataink két célcsoportját a koraszülöttek és a hypoxiás-ischaemiás encephalopathiás újszülöttek alkották.

Kutatásaink alapján megállapítható, hogy a bőr-bőr kontaktus és a zeneterápia együttes alkalmazása klinikailag stabil koraszülöttekben biztonságos és szignifikánsan növeli az agyi oxigenizációt. Az észlelt rSO₂ emelkedés, valamint az rSO₂ és az SpO₂ variabilitás csökkenés lehetséges rövid és hosszútávú klinikai hatásai további kutatást igényelnek. Egyénre szabott fejlődéstámogató koraszülött ellátás részeként a PIC osztályokon javasolható a bőr-bőr kontaktus és a zeneterápiával kísért anyai éneklés együttes alkalmazása.

HIE betegekben az aEEG háttértevékenység és az SWC longitudinális elemzése pontos és megbízható prognosztikai eszköz, mely támogatja a klinikus mindennapi munkáját a szülőkkel történő konzultáció során, valamint segítheti az egyénre szabott terápia és a korai intervenció optimalizálását a lehető legjobb kimenetel eléréséhez. Az általunk kifejlesztett ingyenes, mindenki által elérhető online alkalmazás, a HOPE, segítheti az eredményeink felhasználását a klinikai gyakorlatban.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

Meder U, Tarjanyi E, Kovacs K, Szakmar E, Cseko AJ, Hazay T, Belteki G, Szabo M, Jermendy A. Cerebral oxygenation in preterm infants during maternal singing combined with skin-to-skin care. *Pediatr Res.* 2021 Oct;90(4):809-814. **IF: 3,953**

Meder U, Cseko AJ, Szakacs L, Balogh CD, Szakmar E, Andorka C, Kovacs K, Dobi M, Brandt FA, Szabo M, Szabo AJ, Jermendy A. Longitudinal analysis of aEEG for outcome prediction in hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2022 Apr 14:S0022-3476(22)00327-4. **IF: 6,314 (2021)**