بررسی صدمات ناشی از ضربه حاد به سر بر حسب عدد Bispectral Index در بیماران دارای تهویه مکانیکی

امید مرادی مقدم[1*]
محمد نیاکان لاهیجی[1]
ولی‌اله حسنی[1]، فرید کاظمی گزیک[2]
احسان فرازی[1]

۱- گروه مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲- گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دفتر گروه بیهوشی
تلفن: ۶۶۵۰۹۰۵۹-۰۲۱
E-mail: moradimoghadam@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۳/۰۸/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۱۰ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۱/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: مانیتور Bispectral Index (BIS) در ترومای سر جهت ارزیابی هوشیاری استفاده می‌شود. هدف مطالعه بررسی همخوانی BIS با نوع و محل ضایعه سر در بیماران ترومای سر اینتوبه، در بخش مراقبت‌های ویژه بود.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی (cross-sectional) در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان رسول اکرم (ص) تهران از مهر ۱۳۹۲ تا تیر ۱۳۹۳ انجام شد، که در آن بیماران ترومای حاد سر، بالای ۱۵ سال، پس از تعیین معیارهای ورود و خروج بررسی شدند. عدد آپاچی روز اول بستری و آزمایشات، جهت تعیین جمعیت مورد مطالعه، ارزیابی اولیه و تخمین پیش‌آگهی ثبت شد. پس از ثبت متغیرهای اصلی یعنی نوع و محل آسیب مغزی و BIS (شش عدد BIS هر روز به فاصله یک ساعت)، میانگین BIS روزانه و مجموع محاسبه شد. ارتباط BIS با نوع ضایعه سر Subdural hematoma (SDH)، Subarachnoid hemorrhage (SAH) و وجود یا نبود ضایعه فرونتال ارزیابی شد.

یافته‌ها: ۲۱ مرد و ۹ زن با میانگین سنی ۱۸/۹۶±۴۳/۶ سال در مطالعه حاضر شرکت داشتند. میانگین BIS بیماران در روزهای یک تا سه به‌ترتیب ۴۱/۸۶، ۴۰/۸۲، ۴۱/۲۳ با انحراف استاندارد ۷/۳۸، ۷/۲۸، ۸/۶ بود. میانگین BIS روزانه و مجموع، در بیماران با یا بدون صدمه فرونتال ارتباط آماری معناداری نداشت. (P به‌ترتیب ۰/۵۰۷، ۰/۶۶۱، ۰/۵۲۹ و BIS مجموع ۰/۷۲۹). میانگین BIS در روزهای دوم و سوم در ضایعات مختلف با هم اختلاف معناداری داشت (P در روز دوم و سوم به‌ترتیب ۰/۰۲۶ و ۰/۰۴).

نتیجه‌گیری: در بیماران ترومای حاد سر ICU، انواع صدمات سر که پیش‌آگهی متفاوتی دارند، به‌احتمال محدوده‌های اعداد BIS متفاوتی دارند. وجود یا نبود ضایعه فرونتال ارتباطی با میانگین BIS بیماران ندارد.

کلمات کلیدی: ICU، ترومای سر، BIS، لوب فرونتال.

مقدمه

بی‌شک یکی از ارزیابی‌های حیاتی و مهم که باید برای همه بیماران ترومایی در بخش‌های مختلف بیمارستانی به عمل آید ارزیابی و اندازه‌گیری سطح هوشیاری و میزان خواب آلودگی بیماران است.[1] در جهت ایجاد یک وسیله عینی، کمی و فیزیولوژیک اندازه‌گیری کارکرد مغزی، پردازش امواج الکتروآنسفالوگرافی (EEG) توسط Rampil، Sigl و همکارانشان بررسی شد.[2و3] در دهه ۱۹۹۰ میلادی گروه طبی Aspect، (Aspect Medical Systems Inc., Newton, MA, USA) بررسی‌های گسترده‌ای را بر روی نوار مغز (EEG) با تلاش در جهت استفاده از آن برای اندازه‌گیری عمق بیهوشی شروع کرد. مانیتور EEG گروه Aspect یا شاخص دو طیفی Bispectral index (BIS)، تأثیر داروهای بیهوشی در روی مغز، به خصوص تأثیر هیپنوتیک را به صورت عدد نشان می‌دهد. سایر نمونه‌های ساخته شده از همان اصول دستگاه Aspect پیروی کرده‌اند. در سال ۱۹۹۶ سازمان غذا و داروی ایالات متحده امریکا (FDA) BIS را برای

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

مانیتور کردن اثر داروهای بیهوشی بر روی مغز مورد تأیید قرار داد.[۴] مانیتور BIS برای مانیتور سطح هوشیاری و تیتره کردن داروهای خواب‌آور در اتاق عمل ایجاد شد و می‌تواند از بیداری حین جراحی جلوگیری کرده و باعث بهینه کردن تجویز داروهای خواب‌آور شود.[۵] بررسی‌های فراوانی در بیماران ترومای مغزی همخوانی بین معیارهای رده‌بندی بالینی کاهش سطح هوشیاری و BIS را نشان داده است.[۶-۹] BIS بیشتر توسط حسگر (سنسور) متصل به یک طرف پیشانی ثبت می‌شود[۱۰] و این سؤال را به ذهن می‌آورد که آیا BIS در صدمات نواحی دیگر مغز از دقت کافی برخوردار است؟

بررسی‌های زیادی برای ارزیابی ارتباط BIS با نوع و محل ضایعه سر در بیماران انجام نشده است، از این‌روی ارزیابی این مساله مشکل می‌باشد و قابل استفاده بودن BIS را در صورت استفاده از محل آناتومیک دیگر حسگر به‌جز فرونتال چپ ارزیابی کرده‌اند.[۱۱-۱۳]

با توجه به این موارد و وجود تفاوت در نحوه انجام این پژوهش و عدم وجود داده‌های قطعی در مورد کارآیی BIS برای استفاده در انواع و محل‌های متفاوت آسیب سر، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی ارتباط اعداد به‌دست آمده با مانیتور BIS در بیماران با یا بدون صدمات قسمت فرونتال مغز و همچنین در صدمات پاتوژنیک مختلف مغز با پیش‌آگهی‌های متفاوت، انجام گردید.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مطالعات مقطعی (cross-sectional) بود که از مهر تا تیرماه ۱۳۹۳ در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران انجام شد.

با توجه به اینکه این نوع روش بررسی در مورد ارتباط بین وجود یا عدم وجود آسیب لوب پیشانی، با عدد BIS در بیماران ترومای حاد سر تاکنون انجام نشده است، حجم نمونه به تعداد ۳۰ بیمار زن و مرد بالای ۱۵ سال، دچار ضربه حاد سر و اینتوبه، بدون پیشینه شناخته شده اختلالات بینایی یا شنوایی، اختلالات نورولوژیک، بدون عقب ماندگی ذهنی یا ضایعه جلدی و لاسراسیون پیشانی، مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیمارانی که در حین مطالعه احتیاج به شل کننده عضلانی پیدا کردند و همچنین دچار ناپایداری علایم حیاتی، هیپوکسمی، اختلالات الکترولیتی و بیوشیمی، گازهای خون شریانی (اسیدوز و آلکالوز)، نارسایی کبد و کلیه، تشنج و آنسفالوپاتی آنوکسیک شدند از مطالعه خارج گردیدند.

مشخصات بیماران شامل سن و جنس، محل و نوع ضایعه بر اساس CT-scan سر، همچنین داده‌های آزمایشگاهی آنان شامل قند خون (BS)، تست‌های کلیوی (BUN، Cr)، آزمایشات کبدی (SGOT، SGPT، Billirubin، PT، PTT، INR، Albumin)، الکترولیت‌های سرم (Na، K، Mg، P، Ca)، گازهای خونی (PH، PCO2، PO2، HCO3، O2Sat)، سلول‌های خون (CBC) ثبت شد. عدد آپاچی بیماران در روز اول بستری با توجه به ماهیت بحرانی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و جهت ارزیابی اولیه و تخمین پیش‌آگهی بیماران ثبت شد. بیماران در سه روز ابتدای بستری هر روز به مدت شش ساعت هر ساعت توسط فردی غیر از مجریان طرح، جهت کورسازی (Blinding) مطالعه، مورد ارزیابی با BIS™ complete 2-channel monitor, 4 electrode sensor (Covidien, Boulder, USA) قرار گرفتند.

از شش ساعت پیش از شروع مانیتورینگ با BIS تجویز داروی سداتیو بیماران قطع شد و در طی مانیتور کردن بیمار، در صورت ایجاد مشکل به علت قطع داروی سداتیو، به‌سرعت داروی بیمار پس از ارزیابی علت، تجویز شده و بیمار از مطالعه خارج گردید. همچنین جهت کاهش اثر احتمالی تحریکات محیطی روی BIS، داروی ضد درد (مخدر) بیماران با دوز حداقل برای کنترل درد در صورت نیاز تجویز می‌شد.

پس از ثبت متغیرهای اصلی یعنی نوع و محل آسیب مغزی، و عدد BIS (شش عدد برای BIS در هر روز)، عدد میانگین BIS هر روز و میانگین BIS مجموع محاسبه شد. ارتباط نوع ضایعه سر بر اساس CT-scan مغز (خونریزی اپیدورال، خونریزی ساب دورال، زیر عنکبوتیه، داخل نسج مغزی، داخل بطنی و آسیب منتشر آکسونی) با عدد BIS در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت.

از آنجا که حسگر BIS به قسمت پیشانی (فرونتال) بیماران متصل می‌شود (بر خلاف بررسی کامل با EEG که امواج مغزی را از قسمت‌های مختلف سر دریافت می‌کند) و نیز با توجه به اینکه اکثر بیماران وارد شده در این مطالعه دچار چند نوع ضایعه در قسمت‌های مختلف سر شده بودند، بیماران بر اساس CT-scan به دو دسته دارای ضایعات قسمت فرونتال و بدون ضایعات قسمت فرونتال تقسیم

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

شدند. به این ترتیب قابل استفاده بودن یا نبودن مانیتور BIS در صدمات قسمت فرونتال مغز مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 19 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) صورت گرفت.

در آنالیز توصیفی از شاخص‌های آماری فراوانی، درصد فراوانی، میانگین، و انحراف‌معیار استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از Chi-square test و برای مقایسه متغیرهای کمی از Student's t-test استفاده شد. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات بیماران و داده‌های به‌دست آمده از آنها: تعداد کل بیماران وارد شده در مطالعه ما ۳۰ مورد شامل ۲۱ مرد (۷۰٪ موارد) و ۹ زن (۳۰٪ موارد) و حداقل سن بیماران ۱۷ سال و حداکثر آن ۸۰ سال بود. میانگین سنی (±SD) همه افراد شرکت‌کننده در مطالعه ۱۸/۹۶±۴۳/۶ سال با انحراف استاندارد (Standard Deviation, SD) برابر ۱۸/۹۶ بود. عدد آپاچی (APACHE II) تمام ۳۰ بیمار در روز اول بستری ثبت شد. کمترین عدد آپاچی بیماران ۱۳ و بیشترین آن ۲۳ بود. میانگین (Mean±SD) عدد آپاچی ۱۷/۶±۳۰ بیمار برابر ۱۷/۶ و برابر ۲/۸۱۵ بود.

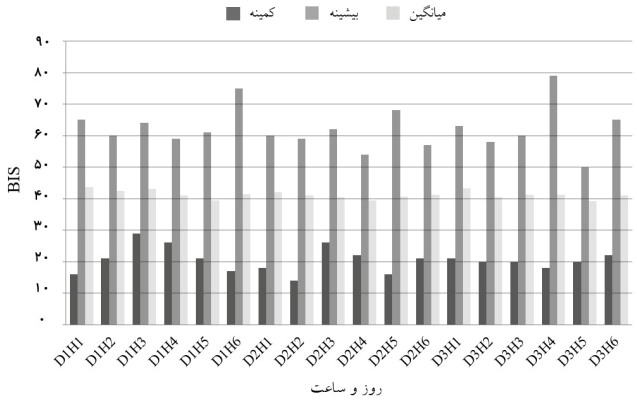
در مطالعه ما بیماران فقط در مدت سه روز ابتدای بررسی پیگیری شدند اما جهت خارج شدن عواملی که احتمال تغییر دادن سطح هوشیاری و BIS را دارند، بیمارانی که دچار اختلال آزمایشگاهی در حین بررسی شدند مانند ناپایداری علایم حیاتی، هیپوکسمی، اختلالات الکترولیتی و بیوشیمی، گازهای خون شریانی، نارسایی کبد و کلیه از مطالعه خارج گردیدند.

همچنین در مطالعه ما جهت خارج شدن اثر عوارضی که در اثر بستری طولانی معمولا در بیماران و به خصوص در بیماران ترومایی ایجاد می‌شود، مانند پنومومی وابسته به ونتیلاتور (Ventilator associated pneumonia) یا سپسیس، بیماران در سه روز ابتدای پذیرش و هنگامی که هنوز این عوارض در بیماران ایجاد نشده است مورد پایش با BIS قرار گرفتند.

BIS بیماران در سه روز ابتدای بستری روزانه و هر روز به مدت شش ساعت هر یک ساعت ثبت می‌شد. میانگین شش عدد BIS روزانه هر بیمار در هر سه روز محاسبه شد. کمترین و بیشترین میانگین روز اول ۳۰ بیمار به ترتیب ۲۳/۱۷ و ۶۰/۶۷ و میانگین تمام اعداد BIS ۳۰ بیمار در روز اول ۷/۳۸±۴۱/۸۶ با انحراف استاندارد برابر ۷/۳۸ بود. به همین ترتیب کمترین و بیشترین میانگین روز دوم ۳۰ بیمار به ترتیب ۱۹/۵ و ۵۴/۳۳ و میانگین تمام اعداد BIS ۳۰ بیمار در روز دوم ۷/۲۸±۴۰/۸۲۲ بود. کمترین و بیشترین میانگین روز سوم ۳۰ بیمار به‌ترتیب ۲۱/۳۳ و ۵۵/۶۷ و میانگین تمام اعداد BIS ۳۰ بیمار در روز سوم ۸/۶±۴۱/۲۳ بود.

مقایسه بین اعداد BIS بیماران با وجود یا عدم وجود ضایعه لوب فرونتال: هفت بیمار از ۳۰ بیمار مورد مطالعه ما به نوعی صدمه تروماتیک در عکس CT-scan سر در ناحیه لوب پیشانی (فرونتال) داشتند. ۲۳ بیمار دارای آسیب در قسمت‌های دیگر سر (آهیانه، گیجگاهی، پس سری) به‌جز لوب پیشانی بودند (جدول ۱).

میانگین (±SD) همه اعداد BIS در بیمارانی که صدمه در لوب پیشانی داشتند برابر ۸/۷۹±۴۷/۸ بود. همچنین میانگین همه اعداد BIS در بیمارانی که هیچ نوع صدمه‌ای در لوب پیشانی نداشتند برابر ۵/۱۴±۴۱ با (SD=۵/۱۴) بود بر اساس نتایج ما میانگین BIS در روزهای اول تا سوم و میانگین مجموع در بیمارانی که هیچ آسیبی در قسمت فرونتال نداشتند با بیمارانی که به نوعی صدمه لوب فرونتال در CT سر آنها مشهود بود ارتباط آماری معناداری نداشت. (P به ترتیب برابر ۰/۵۰۷، ۰/۶۶۱، ۰/۵۲۹ و در مورد BIS مجموع برابر



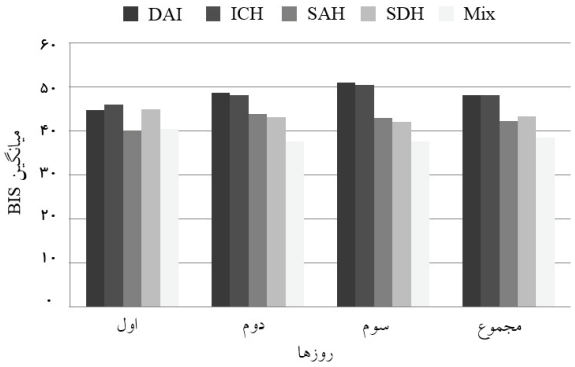
نمودار ۱: میانگین، حداقل و حداکثر BIS هر ساعته ۳۰ بیمار در سه روز =DIH1 Day One, Hour One روز اول، ساعت اول، BIS=Bispectral Index (شاخص دو طیفی)

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

نمودار ۲: میانگین اعداد BIS روزانه در هر سه روز و میانگین مجموع سه روز به تفکیک محل آسیب سر (وجود یا عدم وجود آسیب در لوب فرونتال (پیشانی)).

BIS=Bispectral Index (شاخص دو طیفی).

بر اساس اطلاعات بیماران و با بررسی آماری با آزمون Student's t-test، میانگین BIS روزانه و میانگین BIS مجموع در بیماران بدون آسیب فرونتال با بیماران با صدمه فرونتال ارتباط آماری معناداری نداشت. (P در روزهای یک تا سه به ترتیب ۰/۵۰۷، ۰/۶۶۱، ۰/۵۲۹ و در مورد BIS مجموع ۰/۷۲۹).



نمودار ۳: میانگین اعداد BIS روزانه در هر سه روز و میانگین مجموع سه روز به تفکیک نوع آسیب سر.

BIS=Bispectral Index (شاخص دو طیفی), SDH: Subdural Hemorrhage, SAH: Subarachnoid Hemorrhage, ICH: Intracerebral Hemorrhage, DAI: Diffuse Axonal Injury

بر اساس اطلاعات بیماران و با بررسی آماری با روش ANOVA میانگین اعداد BIS در روزهای دوم و سوم در نوع ضایعات مختلف با هم اختلاف معناداری داشت (P در روز دوم و سوم به ترتیب ۰/۰۲۶ و ۰/۰۴).

جدول ۱: محل کالبد شناختی آسیب

محل کالبد شناختی آسیب	پیشانی	غیرپیشانی	پیشانی و غیرپیشانی	مجموع
تعداد	۳	۲۳	۴	۳۰
درصد	٪۱۰	٪۷۶/۷	٪۱۳/۳	٪۱۰۰

جدول ۲: انواع آسیب‌های وارده به سر در اثر ضربه

نوع آسیب وارده به سر	SDH	SAH	ICH	DAI	ترکیب چند نوع ضایعه	مجموع
تعداد	۴	۳	۲	۳	۱۸	۳۰
درصد	٪۱۳/۳	٪۱۰	٪۶/۷	٪۱۰	٪۶۰	٪۱۰۰

SDH: Subdural Hemorrhage, SAH: Subarachnoid Hemorrhage, ICH: Intracerebral Hemorrhage, DAI: Diffuse Axonal Injury

۰/۷۲۹). ارزیابی ارتباط BIS با نوع ضایعه مغزی: با توجه به تنوع و تعدد انواع ضایعات در بیماران مختلف، در بیمارانی که دو یا بیشتر از انواع صدمات در سر داشتند (به‌عنوان مثال وجود همزمان خونریزی زیر سخت شامه (Subdural hemorrhage, SDH) خونریزی زیر عنکبوتیه (Subarachnoid hemorrhage, SAH) و له شدگی (Contusion)، به جای استفاده از چندین متغیر، از یک متغیر استفاده شد (جدول ۲). پس از انجام محاسبات آماری مشخص شد که میانگین اعداد BIS در روزهای دوم و سوم در نوع ضایعات مختلف

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

با هم اختلاف معناداری دارد (P در روز دوم و سوم به ترتیب ۰/۰۲۶ و ۰/۰۴).

میانگین BIS بیماران در روزهای دوم و سوم در DAI (به ترتیب ۴۸/۷۲±۲/۸۷ و ۵۱±۲/۸۰) از همه ضایعات بیشتر بود. بیمارانی که چند نوع آسیب در سر در اثر تروما داشتند کمترین میانگین BIS را داشتند (میانگین (±SD) در روزهای دوم و سوم به ترتیب ۳۷/۶۲±۶/۵ و ۳۷/۷۲±۸/۳ با SD برابر ۶/۵۴ و ۸/۳۳). پس از بیماران با چند آسیب در سر، کمترین BIS مربوط به بیماران با SDH بود (میانگین در روزهای دوم و سوم به ترتیب ۴۳/۲±۷/۳۳ و ۴۲/۰۴±۷/۸۳ با SD برابر ۷/۳۳ و ۷/۸۳) (نمودار ۳).

بحث

پس از انتخاب بیماران و ثبت ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی و همچنین ثبت هر ساعته BIS بر اساس روش کار، مطابق اطلاعات مربوط به بیماران و با استفاده از روش‌های آماری اقدام به ارزیابی اهداف مطالعه شد. با توجه به اینکه BIS توسط یک الکترود یک طرفه فرونتال ثبت می‌شود،[10] بیماران ما بر اساس محل آسیب سر به دو دسته دچار آسیب فرونتال و بدون آسیب فرونتال تقسیم شدند. بر پایه نتایج مطالعه حاضر، میانگین BIS در سه روز و میانگین BIS مجموع در بیمارانی که هیچ آسیبی در قسمت فرونتال نداشتند با بیمارانی که به نوعی صدمه لوب فرونتال در CT-scan آنها مشهود بود ارتباط آماری معناداری نداشت. البته همه بیماران ما که در اثر تروما آسیبی به ناحیه فرونتال آنها وارد شده بود، آسیب دو طرفه فرونتال داشتند و این در حالی است که حسگر BIS فقط در سمت چپ پیشانی بیماران مطالعه ما نصب شده بود. بررسی‌های زیادی برای ارزیابی ارتباط BIS با محل ضایعه سر در بیماران انجام نشده است، از این‌روی ارزیابی این مساله مشکل می‌باشد. اکثر پژوهش‌های موجود به گونه‌ای است که قابل استفاده بودن BIS را در صورت استفاده از محل آناتومیک دیگر به‌جز فرونتال چپ جهت چسباندن حسگر BIS ارزیابی کرده‌اند.[11-13]

از آن جمله می‌توان به پژوهش Brown و همکارانش جهت مقایسه اعداد BIS فرونتال و Auricular (در محل گوش)[11] یا بررسی Shiraishi و همکارانش[12] جهت مقایسه اعداد BIS فرونتال و پشت سری در اعمال نوروسرجری، که همخوانی دو ناحیه را ثبت کردند نام برد. همچنین در مطالعه‌ای توسط Nelson و همکارانش[13] سنسور فرونتال با سنسور پل بینی و زیر چشم در اعمال جراحی اعصاب مقایسه شده که تغییر بارزی را بین دو محل مشاهده نکردند. هر چند در مطالعات چاپ شده در پایگاه‌های داده‌ها در مورد مقایسه BIS در صدمات قسمت‌های آناتومیک مختلف مغز، پژوهشی مشابه ما به چاپ نرسیده است، اما در مقالات چاپ شده در مورد ارزیابی تفاوت‌های BIS در صدمات نیمکره‌ای، نتایج مشابه با نتایج ما دیده می‌شود.

Cottenceau و همکارانش پژوهشی انجام دادند که در آن از BIS در بیماران ضربه سر که دچار فشار بالای داخل کرانیال مقاوم بودند، برای تنظیم انفوزیون باربیتورات استفاده شده است.[10] هدف این مطالعه ارزیابی تفاوت در BIS بین دو نیم کره مغز در دو گروه بیماران یعنی بیماران دچار آسیب یک طرفه فرونتال و بیماران دچار آسیب منتشر مغز بود.

این پژوهشگران در یک مطالعه آینده‌نگر یک مرکزی در ۲۴ بیمار دچار ضربه سر تحت درمان با باربیتورات، شامل ۱۳ بیمار با آسیب یک طرفه پیشانی و ۱۱ بیمار دچار آسیب منتشر مغز، همزمان BIS و EEG را به مدت یک ساعت ثبت کردند. هدف مانیتورینگ عدد BIS به‌دست آمده از لوب فرونتال چپ بین ۵ و ۱۵ بود. آنان به این نتیجه رسیدند که علیرغم اینکه آسیمتری در عدد BIS در بیماران دچار ضربه مغز با هر نوع آسیب رخ می‌دهد، در اکثر این بیماران که دوز بالای داروی آرامبخش دریافت کرده‌اند، تفاوت بالینی معناداری پیدا نشد.

بنابراین نتیجه گرفتند مانیتور BIS یک طرفه در بیماران آسیب ضربه‌ای مغز برای مانیتور انفوزیون باربیتورات احتمالا کافی می‌باشد به شرط آنکه وجود همخوانی بین BIS و EEG به صورت مرتب بررسی شود. در بررسی دیگری که توسط Heller و همکارانش انجام شد، در هشت بیمار تشنجی یکی از نیمکره‌های مغز با تزریق باربیتورات کوتاه اثر غیرفعال گردید.[14] در هر نیمکره، دو نوار BIS در دو سمت فرونتال جداگانه ثبت گردید. با تزریق آنژیوگرافیک در داخل هر شریان کاروتید داخلی همی پارزی برای بیماران ایجاد شد. تزریق باربیتورات داخل هر کدام از شریان‌های کاروتید داخلی هیچ تفاوتی بین اعداد BIS چپ با راست ایجاد نکرد. با تکرار تزریق و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

پس از خواب آلود شدن بیمار، BIS دو طرف، با هم شروع به کاهش کردند. محققین نتیجه گرفتند مانیتور BIS توانایی تشخیص تغییرات نیمکره‌ای یک‌طرفه در بیماران را ندارند.

علیرغم تشابه نتایج به دست آمده در این مطالعات نکته قابل توجه این است که این نوع بررسی در مطالعه ما با مطالعات دیگر به چاپ رسیده که در آنها محل حسگر BIS تغییر داده می‌شود یا اختلاف بین دو نیمکره ایجاد می‌شود، تفاوت‌های ساختاری و نیز در روش‌های اجرا دارد. افزون بر آن روش‌های گزارش اعداد BIS توسط پژوهشگران نیز بین مطالعات یکسان نیست (ثبت یک عدد برای BIS یا میانگین در یک دوره زمانی خاص که این دوره‌های زمانی نیز بین مطالعات مختلف متفاوت‌اند، یا ثبت مقادیر پایه برای BIS).

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، میانگین اعداد BIS در روزهای دوم و سوم در نوع ضایعات مختلف که معمولا پیش‌آگهی‌های متفاوتی دارند، با هم اختلاف معناداری دارد (P در روز دوم و سوم به ترتیب ۰/۰۲۶ و ۰/۰۴).

میانگین BIS بیماران در روزهای دوم و سوم در DAI (به ترتیب ۴۸/۷۲ و ۵۱) از همه ضایعات بیشتر بود. بیمارانی که چند نوع آسیب در سر در اثر تروما داشتند کمترین میانگین BIS را داشتند (میانگین در روزهای دوم و سوم به ترتیب ۳۷/۶۲ و ۳۷/۷۲). پس از بیماران با چند آسیب در سر، کمترین میانگین BIS مربوط به بیماران با خونریزی زیر سخت بود (میانگین در روزهای دوم و سوم به ترتیب ۴۳/۲ و ۴۲/۰۴). بیماران با چند نوع ضایعه در سر احتمالا دچار آسیب شدیدتر مغز هستند که میتواند توجیه‌کننده میانگین پایین‌تر BIS باشد. بیماران ما که تشخیص DAI برای آن‌ها مشخص شده در CT سر خونریزی داخل جمجمه یا له شدگی مغز در اثر تروما نداشته‌اند. بر اساس آنچه از منابع مشخص می‌شود خونریزی ساب‌دورال که منجر به کوما شود پیش‌آگهی بدی دارد، بیماران با هماتوم ساب‌دورال حاد پروگنوز بدتری از بیماران با آسیب له‌شدگی منتشر مغز (Diffuse brain contusion injury) دارند.[۱۵]

در مطالعه حاضر بیماران فقط در مدت سه روز ابتدای بستری پیگیری شدند اما جهت خارج شدن عواملی که احتمال تغییر دادن سطح هوشیاری و BIS را دارند، بیمارانی که دچار اختلال آزمایشگاهی در حین بررسی شدند مانند ناپایداری علایم حیاتی، هیپوکسمی، اختلالات الکترولیتی و بیوشیمی، گازهای خون شریانی، نارسایی کبد و کلیه از مطالعه خارج گردیدند. همچنین در مطالعه ما جهت خارج شدن اثر عوارضی که در اثر بستری طولانی معمولا در بیماران و به ویژه در بیماران ترومایی ایجاد می‌شود، مانند پنومونی وابسته به ونتیلاتور یا سپسیس، بیماران در سه روز ابتدای پذیرش و هنگامی که هنوز این عوارض در بیماران ایجاد نشده است مورد پایش قرار گرفتند. علاوه بر این بیمارانی که بستری طولانی‌تر از چند روز دارند معمولا نیاز به داروهایی پیدا می‌کنند که احتمال اثر آنها بر BIS وجود دارد، مانند داروهای هیپنوتیک[۲۵-۱۹] که سبب کاهش و کاتکول آمین‌ها[۲۶و۲۷] و آمینوفیلین[۲۸] که سبب افزایش BIS می‌شوند. بیماران ما به‌جز مخدر تحت تجویز این نوع داروها قرار نداشتند.

در مطالعه ما به علت اینکه تجویز نکردن عمدی داروی ضد درد به بیماران نیازمند غیراخلاقی بود، حداقل دوز مخدر مورد نیاز به تعدادی از بیماران که احتیاج پیدا کردند تجویز شد، با این وجود گاهی مشاهده شد که تحریکات ناخواسته در محیط ICU سبب تحریک موقتی BIS می‌شود. در یک مطالعه در افراد داوطلب که تحت تجویز ترکیبات و دوزهای مختلفی از پروپوفول و رمی فنتانیل قرار گرفتند، افراد تحت درجات افزایش یابنده تحریک (فریاد، تکان دادن، لارنگوسکوپی) قرار گرفتند.

پژوهشگران نتیجه گرفتند که BIS، غلظت اندازه‌گیری شده داروها و غلظت پیش‌بینی شده دارو (Predicted drug concentrations) همه احتمال پیشگویی (Prediction probability) بسیار خوبی با هیپنوز (Hypnosis) داشتند. در عین حال به ندرت Prediction probability قابل قبولی با دستکاری راه هوایی داشتند.[۲۹] هرچند بیماران ما تحت تحریکات شدید مانند لارنگوسکوپی، تزریق عضلانی یا الکتروکوتری نبودند ولی برخی عوامل خارج از کنترل وجود دارد که بر پایه برخی منابع سبب تغییر در BIS می‌شود. از این عوامل می‌توان به درجه حرارت اشاره کرد که می‌تواند سبب افزایش،[۳۰] کاهش،[۳۱] بدون تغییر[۳۲و۳۳] و تغییرات متغیر[۳۴] شود. Riess و همکاران یک ارتباط نسبی بین تغییرات درجه حرارت و BIS در بیماران ICU نشان دادند.[۳۵] صدا در اتاق عمل در سطوح بیشتر از هشتاد دسی بل (dB) سبب افزایش[۳۶] و در ICU بین ۵۵ تا ۷۰ dB هیچ اثری بر BIS نداشت.[۳۷] مطالعات در سطوح کوچک نشان‌دهنده کاهش تدریجی BIS با پیشرفت مراحل خواب است به‌جز حین

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

مرحله REM که در آن افزایش دیده شد که به احتمال زیاد بـه علـت حرکات چشم بود.[۳۸-۴۰] EMG نیـز از عـواملی اسـت کـه در مقـالات به‌عنوان عاملی که احتمال تداخل با BIS دارد یاد شده اسـت. عوامـل الکتریکی مانند ECG، تجهیزات بای‌پـس قلبـی ریـوی ، پـسی میکـر دهلیزی [۴۱،۴۲] ، الکتروکوتر دوقطبـی،[۴۳] از عـواملی هـستند کـه سـبب افزایش BIS می‌شوند. البته بیماران ما به‌جز مانیتور مـداوم ECG سـه لیـدی تحـت تـأثیر سـایر ایـن عوامـل الکتریکـی نبودنـد. از عوامـل غیرالکتریکی لرزش سیم‌های متصل به سر،[۴۴] در هم کـشیدن صـورت (Grimace) یا اخم کردن، لرزیدن بیمار، افزایش تون عضلات،[۴۳] سبب افزایش BIS می‌شوند. بیماران ما به علت مسایل اخلاقی و جهت کـم کردن اثر احتمالی تحریکات خارجی در صورت نیاز مورد تجویز دوز حداقل مورد نیاز فنتانیل قرار گرفتنـد. Iselin-Chaves و همکـارانش، Sedation score و وجود یا عدم وجـود یـادآوری وقـایع (Recall) را حین افزایش تدریجی دوز پروپوفول یا پروپوفول و آلفنتانیـل (ng/ml ۵۰-۱۰۰) همزمان مورد ارزیابی قرار دادند.[۴۵]

ارتباط بسیار قوی با BIS، sedation و کارکرد حافظه پیـدا شـد و BIS تحت تـأثیر دوزهـای پـایین آلفنتانیـل قـرار نگرفـت. تحقیقـات محدود مشابهی در مورد رمی فنتانیل[۴۶] و سوفنتانیل[۴۷] وجود دارد. البته آنچه در منابع در این مورد وجود دارد گاها ضد و نقیض می‌باشـد بـا این حال در مطالعه ما دوزهای افزایشی مخدر به بیماران تجویز نـشد بلکه حداقل دوز مورد نیاز برای بیمـار در صـورت ضـرورت تجـویز می‌شد.

همه بیماران شرکت‌کننده در مطالعه حاضر دچـار کـاهش سـطح هوشیاری و تحت اینتوبیشن به علت ترومای مغزی بودند. این مـسأله باید در بررسی کلی مقالات در نظر گرفته شود و به همین علـت نیـز بیماران ما سطوح هوشیاری پایین تا بسیار پایین داشـتند کـه جـا دارد بررسی‌هایی در این مورد و به خصوص با صدمات یک‌طرفه فرونتـال در بیماران بـا درجـات مختلـف کـاهش سـطح هوشـیاری (خفیـف، متوسط، شدید) انجام شود.

در نهایت به نظر می‌رسد که مـی‌تـوان از مـانیتور BIS بـه‌عنـوان مکمل در کنار سایر امکانات جهت تخمین سطح هوشیاری بیماران با صدمات نواحی مختلف سر (فرونتال یا غیر فرونتال) استفاده کرد، بـه عبارت دیگر از کاربردهای نتایج این مطالعه با توجه به پـژوهش‌هـای پیشین در این مورد، می‌تواند تاکید بر اهمیت اسـتفاده از مـانیتور BIS در بخش مراقبت‌های ویژه و در بیماران ترومای سر و به خصوص آن دسته از بیماران با صدمات موضعی و غیر منتشر در نـواحی مختلـف مغز (داخل یا خارج از لوب فرونتال) باشد. اما با توجه به تعـداد کـم پژوهش‌های جامع، پیشنهاد می‌شود بررسی‌هایی با تعداد بیشتر نمونـه در آینده انجام پذیرد.

در بیماران دچار ترومای حاد سر بـستری در بخـش ICU، انـواع مختلـف صـدمات ایجـاد شـده در سـر بـه علـت ترومـا کـه اغلـب پیش‌آگهـی‌هـای متفـاوتی دارنـد، احتمـالا محـدوده‌هـای اعـداد BIS متفاوتی نیز دارند. محل کالبدشناختی آسیب از جهت وجود یا عـدم وجود ضایعه در لوب فرونتال ارتباطی با میانگین اعداد BIS هـر روز و میانگین مجموع آن ندارد.

سپاسگزاری: بدین وسیله نویسندگان این مطالعه بیشترین مراتـب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران اعلام می‌کنند. همچنین نویسندگان نهایـت سپاسـگزاری را از پرسنل و کادر محترم و دلسوز بخش مراقبت‌های ویـژه جراحـی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) ابراز می‌دارند.

References

1. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30(1):119-41.
2. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89(4):980-1002.
3. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10(6):392-404.
4. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. Miller's Anesthesia. 7th ed. New York, NY: Elsevier Saunders; 2010.
5. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997;87(4):808-15.
6. Jung JY, Cho CB, Min BM. Bispectral index monitoring correlates with the level of consciousness in brain injured patients. *Korean J Anesthesiol* 2013;64(3):246-50.
7. Ebtehaj M, Yaqubi S, Seddighi AS, Seddighi A, Yazdi Z. Correlation between BIS and GCS in patients suffering from head injury. *Ir J Med Sci* 2012;181(1):77-80.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

8. Li HL, Miao WL, Ren HX, Lin HY, Sha N. Evaluation of continuous monitoring of bispectral index in prognosis in patients with acute brain injury. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2011;23(6):352-4.
9. Paul DB, Umamaheswara Rao GS. Correlation of Bispectral Index with Glasgow Coma Score in mild and moderate head injuries. *J Clin Monit Comput* 2006;20(6):399-404.
10. Cottenceau V, Masson F, Soulard A, Petit L, Guehl D, Cochard JF, et al. Asymmetry of Bispectral Index (BIS) in severe brain-injured patients treated by barbiturates with unilateral or diffuse brain injury. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31(12):e275-81.
11. Brown B, Edwards M2, Tay S2. Acceptability of auricular vs frontal bispectral index values. *Br J Anaesth* 2014;113(2):296.
12. Shiraishi T, Uchino H, Sagara T, Ishii N. A comparison of frontal and occipital bispectral index values obtained during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 2004;98(6):1773-5, table of contents.
13. Nelson P, Nelson JA, Chen AJ, Kofke WA. An alternative position for the BIS-Vista montage in frontal approach neurosurgical cases. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(2):135-42.
14. Heller H, Hatami R, Mullin P, Sciacca RR, Khandji AG, Hamberger M, et al. Bilateral bispectral index monitoring during suppression of unilateral hemispheric function. *Anesth Analg* 2005;101(1):235-41, table of contents.
15. Hines RL, Marschall KE. Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008.
16. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86(4):836-47.
17. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996;84(1):64-9.
18. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 1997;84(1):185-9.
19. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998;88(3):642-50.
20. Struys MM, Vereecke H, Moerman A, Jensen EW, Verhaeghen D, De Neve N, et al. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2003;99(4):802-12.
21. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2003;98(3):621-7.
22. Bonhomme V, Plourde G, Meuret P, Fiset P, Backman SB. Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. *Anesth Analg* 2000;91(6):1398-403.
23. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101(6):1283-90.
24. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, Rodriguez BE, Caminal P, Martinez P, et al. Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. *Anesthesiology* 2006;105(1):28-36.
25. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Hilbert M, Schulte Am Esch J. Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalographic variables during induction, maintenance, and emergence of a propofol/remifentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98(5):1346-53, table of contents.
26. Andrzejowski J, Sleigh JW, Johnson IA, Sikiotis L. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. *Anaesthesia* 2000;55(8):761-3.
27. Hirota K, Matsunami K, Kudo T, Ishihara H, Matsuki A. Relation between bispectral index and plasma catecholamines after oral diazepam premedication. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(8):516-8.
28. Turan A, Memiş D, Karamanlyodthlu B, Pamukçu Z, Sut N. Effect of aminophylline on bispectral index. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(4):408-11.
29. Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, Hoeft A, Bertaccini E, Shafer SL. Correlation of approximate entropy, bispectral index, and spectral edge frequency 95 (SEF95) with clinical signs of "anesthetic depth" during coadministration of propofol and remifentanil. *Anesthesiology* 2003;98(3):621-7.
30. Driessen JJ, Harbers JB, van Egmond J, Booij LH. Evaluation of the electroencephalographic bispectral index during fentanyl-midazolam anaesthesia for cardiac surgery. Does it predict haemodynamic responses during endotracheal intubation and sternotomy? *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(9):622-7.
31. Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, White WD, Reves JG. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *J Clin Anesth* 2001;13(4):301-5.
32. Dewandre PY, Hans P, Bonhomme V, Brichant JF, Lamy M. Effects of mild hypothermic cardiopulmonary bypass on EEG bispectral index. *Acta Anaesthesiol Belg* 2000;51(3):187-90.
33. Lopez M, Ozaki M, Sessler DI, Valdes M. Mild core hyperthermia does not alter electroencephalographic responses during epidural-enflurane anesthesia in humans. *J Clin Anesth* 1993;5(5):425-30.
34. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Effects of cardiopulmonary bypass and hypothermia on electroencephalographic variables. *Anaesthesia* 1997;52(11):1048-55.
35. Riess ML, Graefe UA, Goeters C, Van Aken H, Bone HG. Sedation assessment in critically ill patients with bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(1):18-22.
36. Kim DW, Kil HY, White PF. The effect of noise on the bispectral index during propofol sedation. *Anesth Analg* 2001;93(5):1170-3.
37. Pearson A, Pomfrett C, Pollard B. Does the insertion of earplugs affect the bispectral index of the sedated patient in the intensive care unit? *Br J Anaesth* 1997;79:685-6.
38. Takahashi S, Sakai T, Matsuki A. Bispectral Index periodically changes during spontaneous sleep in man. *Anesth Analg*. 1998;86(2S): 234S.
39. Takahashi S, Sakai T, Matsuki A. Relationship between bispectral index and sleep stages in man. *Anesth Analg* 1999;88:57S.
40. Sleigh JW, Andrzejowski J, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. The bispectral index: a measure of depth of sleep? *Anesth Analg* 1999;88:659-61.
41. Gallagher JD. Pacer-induced artifact in the bispectral index during cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;90(2):636.
42. Vretzakis G, Dragoumanis C, Ferdi H, Papagiannopoulou P. Influence of an external pacemaker on bispectral index. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(1):70-2.
43. Aspect Medical Systems. Overview: The Effects of Electromyography (EMG) and Other High-Frequency Signals on the Bispectral Index (BIS). Newton, Massachusetts: Aspect Medical Systems, 2000.
44. Guignard B, Chauvin M. Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology* 2000;92(3):903.
45. Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, Gan TJ, Sigl J, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* 1998;87(4):949-55.
46. Wang LP, McLoughlin P, Paech MJ, Kurowski I, Brandon EL. Low and moderate remifentanil infusion rates do not alter target-

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

controlled infusion propofol concentrations necessary to maintain anesthesia as assessed by bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2007;104(2):325-31.

47. Hans P, Brichant JF, Dewandre PY, Born JD, Lamy M. Effects of two calculated plasma sufentanil concentrations on the hemodynamic and bispectral index responses to Mayfield head holder application. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11(2):81-5.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

TUMJ Tehran University Medical Journal, May 2015; Vol. 73, No. 2: 117-126 General Article

Relationship between type of brain injury with Bispectral Index monitoring in intubated ICU trauma patients

Omid Moradi Moghaddam M.D.[1*]
Mohammad Niyakan Lahiji M.D.[1]
Valiollah Hassani M.D.[1]
Farid Kazemi Gezik M.D.[2]
Ehsan Farazi M.D.[1]

1- Department of Critical Care, Anesthesiology Department, Rasoul Akram Medical Complex, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Neurosurgery, Rasoul Akram Medical Complex, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Rasool Akram Hospital, Sattarkhan Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 66509059
E-mail: moradimoghadam@yahoo.com

Abstract

Received: 05 Nov. 2014 Accepted: 01 Mar. 2015 Available online: 13 Apr. 2015

***Background*:** Bispectral Index (BIS) may be used in traumatic brain injured patients with different anatomical sites of injury to evaluate the level of consciousness. The objective of this study is to evaluate the relation between type of brain injury and the presence or absence of frontal lobe damage based on brain CT-scan with BIS monitoring in intubated acute head trauma patients admitted to the intensive care unit (ICU).

***Methods*:** Participants of this cross-sectional study consisted of 30 intubated head trauma patients over the age of 15 years old, without any known history of visual or hearing impairments, neurologic disorders, mental retardation, or frontal skin laceration, who were admitted to the ICU in Rasool Akram University Hospital, Tehran. Patients who needed muscle relaxant administration, or those who showed instability of vital signs, hypoxemia, disorders of the blood biochemistry, or blood gases, liver or kidney failure, convulsion or hypoxic encephalopathy during the study were excluded. In the first three days of admission, each patient underwent monitoring of BIS every sixty minutes for just six hours a day. All the hypnotic drugs were discontinued six hours prior to the start of monitoring and fentanyl was the only opioid, which was administered if an analgesic was required. Statistical analysis were used to evaluate the data and p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

***Results*:** Mean age of all patients was 43.6 years with a Standard Deviation (SD) of 18.96. Presence or absence of frontal lobe injury, had no statistically significant correlations with mean BIS in each three days of study and the mean BIS total. However, mean BIS in the second and third days had statistically significant differences in different types of cranial lesions (contusion, subdural hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, etc) which usually have different prognoses.

Conclusion: Different kinds of acute traumatic cranial lesions with different prognosis may have different values in BIS monitoring. Presence or absence of frontal lobe injury, had no statistically significant correlations with BIS values.

Keywords: consciousness monitors, craniocerebral trauma, frontal lobe, intensive care units.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]