



UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCURESTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**SPECTRUL MANIFESTĂRILOR NEUROLOGICE ACUTE
DIN SEPSIS ȘI SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A
ACESTORA**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. univ. dr. Bartoș Daniela

Student-doctorand:

Scărlătescu Florin

ANUL 2026

Cuprins

Capitolul

Introducere- pag.1

Capitolul 1:Encefalopatia asociată sepsisului-definiție, epidemiologie, date clinice-pag. 1

Capitolul 2. Encefalopatia asociată sepsisului: fiziopatologie, biomarkeri-pag. 12

Capitolul 3. Ipoteze de lucru și obiectivele generale ale studiului-pag. 26

Capitolul 4. Spectrul manifestărilor neurologice acute din sepsis și semnificația prognostică a acestora-pag 29

Capitolul 5. Corelații între parametrii hemostatici și apariția precoce a encefalopatiei asociate sepsisului-pag. 115

Capitolul 6: Corelatii clinice, imagistice si de laborator la pacientii adulti prezentati cu sepsis in unitatea de primiri urgente: rezultatele unui studiu retrospectiv observational monocentric-pag. 122

Capitolul 7. Concluzii și contribuții personale-pag. 133

Bibliografie.-pag.136

Anexe-pag. 148.

Lista cu lucrarile stiintifice publicate

[1]. The Correlation of Hemostatic Parameters with the Development of Early Sepsis-Associated Encephalopathy. A Retrospective Observational Study.
(Capitolul 5 din teza de doctorat).

Florin Scărlătescu, Ecaterina Scărlătescu, Dana Rodica Tomescu, Daniela Bartoș.
The Journal of Critical Care Medicine, 2024; 10(4):329-336

Factor de impact: 1.7

Revistă indexată în: Clarivate Web of Sciences, PubMed.gov, Scopus, World Cat, SJR, Jisc, Paradigm, Cope.

<https://jccm.ro/the-correlation-of-hemostatic-parameters-with-the-development-of-early-sepsis-associated-encephalopathy-a-retrospective-observational-study/>

[2]. The Fibrinolytic System in Bacterial Sepsis: A Comprehensive Review of Current Assessment Methods

Florin Scărlătescu, Ecaterina Scărlătescu, Jecko Thachil, Dana Rodica Tomescu, Daniela Bartoș.

(Capitolul 2, subcapitolul 2.2.2 din teza de doctorat).

J. Clin. Med. 2025, 14, 6055.

Factor de impact 2.9.

Revistă indexată în: Web of Science, PubMed, PMC, Medline, Scopus.

<https://doi.org/10.3390/jcm14176055>

[3]. The Diagnosis of Sepsis-Associated Encephalopathy Using Biomarkers: Are We There Yet?

Florin Scărlătescu, Ecaterina Scărlătescu, Dana Rodica Tomescu, Daniela Bartoș.
Avicenna J Med 2025;15:51–63.

(Capitolul 2, subcapitolul 2.3 din teza de doctorat).

Revistă indexată în: PubMed, PubMed Central (PMC), DOAJ (Directory of Open Access Journals), CNKI, EBSCO, Google Scholar, Index Copernicus, Hinari.

<https://doi.org/10.1055/s-0045-1808060>

[4]. Early Clinical, Laboratory, and Imaging Correlates of Neurological Dysfunction in Adults Presenting to the Emergency Department with Sepsis: A Single-Center Retrospective Study.

(Capitolul 6 din teza de doctorat)

Florin Scărlătescu, Ecaterina Scărlătescu, Daniela Bartoș.

Juntendo Medical Journal, 2026, Advance Online Publication (J-STAGE Advance published date: Apr. 10, 2026).

Revistă indexată în: PubMed, Scopus, DOAJ.

<https://doi.org/10.14789/ejmj.JMJ26-0022-OA>

Introducere.

Au existat mai multe motive pentru alegerea temei acestei teze de doctorat. Sepsisul este una dintre condițiile cel mai frecvent întâlnite în spitalele de urgență și una dintre cauzele importante de admisie în serviciul de terapie intensivă al spitalului. Am găsit întotdeauna fascinantă heterogenitatea pacienților cu sepsis: frecvent pacienți cu infecții similare se comportă diferit, dobândind sau nu complicații și disfuncții de organ pentru care literatură de specialitate are unele explicații dar departe de a fi satisfăcătoare întotdeauna. Disfuncția neurologică se manifestă cel mai frecvent prin comă sau delirium, alterarea statusului neurologic fiind manifestarea cardinală a acestei encefalopatii. De ce unii pacienți prezintă disfuncție neurologică încă de la internare în timp ce pacienți cu istoric medical similar și parametri biologici asemănători nu prezintă nici un fel de afectare neurologică? De ce la unii pacienți disfuncția neurologică apare încă dinainte de prezentarea la spital iar la alții după multe zile de spitalizare sau niciodată ? Literatură medicală nu oferă multe răspunsuri la aceste întrebări. Mai mult, ea se bazează cvasiintegral pe date obținute de la pacienți admiși în serviciul de terapie intensivă; noi am fost interesați mai degrabă în evaluarea situației la primul contact al pacientului cu spitalul, prima zi de internare, indiferent de eventuală indicație de admisie în terapie intensivă. Ipoteza noastră de cercetare a fost că există unele particularități ale indivizilor (care pot veni din istoricul lor medical, terapeutic sau din parametrii paraclinici decelati la admisia în spital) care modulează răspunsul nevraxului în fața infecției sistemice justificând diferențele majore de tablou clinic neurologic constatate între diverșii pacienți. In paginile urmatoare vor fi trecute in revista, pe rand, cele trei studii originale care stau la baza redactarii acestei teze de doctorat.

Subliniem în final caracterul pluridisciplinar al cercetărilor noastre: topicul principal al tezei din sfera neurologiei, domeniul general al subiectului de cercetare legat de medicină internă cu aplicații către terapia intensivă și hematologie/medicină de laborator.

Capitolul 1.

Encefalopatia asociată sepsisului-definiție, epidemiologie, date clinice.

1.1. Definiție, epidemiologie.

Encefalopatia asociată sepsisului reprezintă sindromul clinic rezultat al disfuncției nevraxiale din sepsis caracterizat, în principal, prin alterarea statusului mental [1]. Cauza apariției acestui sindrom este răspunsul sistemic la infecție, diagnosticul în sine excluzând invazia microbiană a sistemului nervos central și prezența concomitentă a altor cauze de encefalopatie [2]. Pacienții cu sepsis sever reprezintă 6.4% din totalul prezentărilor în unitatea de primiri urgențe [3] și 27% din totalul admisiilor în secțiile de terapie intensivă [4]. Un procent între 43,6% și 76% dintre acești pacienți prezintă un grad variabil de encefalopatie [5,6], făcând din această una dintre disfuncțiile de organ cele mai frecvente din sepsis. Encefalopatia poate fi manifestarea clinică revelatoare a sepsisului [7] și orice disfuncție de organ inexplicabilă ar trebui să ridice suspiciunea unei infecții subiacente [8]. Alterarea statusului mental, alături de scăderea presiunii arteriale sistemice sub 100 de mmHg și creșterea frecvenței respiratorii peste 22 de respirații/minut reprezintă un instrument eficient pentru identificarea pacienților suspecti de infecție cu cele mai mari șanse de internare prelungită în secția de terapie intensivă și deces intraspitalicesc [8]. Encefalopatia asociată sepsisului este considerată cea mai frecvență encefalopatie în terapia intensivă [9], asociată cu creșterea mortalității în spital [10] inclusiv în cazul formelor ușoare (scor Glasgow de 13-14 puncte) [11,12].

1.2. Manifestări clinice în encefalopatia asociată sepsisului.

Elemente-cheie:

- Manifestările neurologice pot apărea precoce, înaintea celorlalte disfuncții de organ și chiar înaintea semnelor de infecție sistemică (forma precoce de encefalopatie) [1,13].
- Medicul de terapie intensivă trebuie să caute prezența sepsisului la orice pacient care dezvoltă tulburări de dispoziție, comportament sau ale stării de conștiență [7].
- Rigiditatea paratonică poate fi un semn precoce în encefalopatia asociată sepsisului (în afară alterării stării de conștiență) [13].
- Majoritatea cazurilor de encefalopatie asociată sepsisului asociază semne de polineuropatie și miopatie asociate terapiei intensive [12].

- Aproape jumătate dintre supraviețuitori prezintă deficite cognitive la un an de la externare [14] cu impact asupra calității vieții și posibilității reinserției în câmpul muncii [2].

Capitolul 2. Encefalopatia asociată sepsisului: fiziopatologie, biomarkeri.

2.1. Elemente de fiziopatologie.

Modelul pe care îl propunem pentru înțelegerea fiziopatologiei encefalopatiei asociate sepsisului este acela al fortăreței (sistemul nervos central) asediate de o puternică armata inamică (în acest caz răspunsul inflamator sistemic indus de infecție). Protejat de bariera hemato-encefalică, creierul pare o fortăreață inexpugnabilă. Este nevoie de un cumul de factori atât din interior cât și din exterior pentru ca fortăreața să se prăbușească: activarea microglială (soldatul care a întors armele), disfuncția barierei hematoencefalice (zidul de apărare năruit), neuroinflamația (incendiul din interiorul cetății asediate), tulburările de perfuzie cerebrală (când liniile de aprovizionare eșuează), disfuncția mitocondrială (epuizarea resurselor energetice), dezechilibrul neurotransmițătorilor (eșecul mesagerilor de pace), cauze metabolice care pot accentua encefalopatia (când inamicul primește întăriri de la aliații săi).

2.2. Tulburările hemostazei în sepsis.

2.2.1. Coagularea în sepsis.

Relația dintre coagulare și inflamația sistemică este de potențare bilaterală, fiecare dintre cele două componente stimulând și amplificând activitatea celeilalte și, implicit, autoamplificându-și propria activitate [15]. Implicarea sistemului coagulării în mecanismele de răspuns imun este susținută, pe lângă potențarea răspunsului inflamator sistemic, de sursele multiple de peptide antimicrobiene (kininogen, fibrinogen, factorii II și X ai coagulării [16, 17]) și de rolul de bariera fizică al cheagului care, încadrând germenii, le stopează diseminarea la distanță [15]. Trombina este factorul de coagulare cu contribuția cea mai importantă în reglarea răspunsului inflamator sistemic [18].

2.2.2. Fibrinoliza în sepsis.

Celulele endoteliale eliberează în circulație activatorul tisular al plasminogenului (t-PA) și inhibitorul activatorului de plasminogen de tip 1 (PAI-1), principalii reglatori ai fibrinolizei [15]. Fibrinoliza în sepsis este un proces dinamic a cărui curbă de activitate este

ascendentă inițial (hiperfibrinoliza) urmând a descrește ulterior pentru a lăsa locul unui status hipofibrinolic persistent pe parcursul bolii; aceste date sunt confirmate prin studii experimentale în care s-a injectat intravenos lipopolizaharid bacterian (*Escherichia Coli*) urmărindu-se nivelurile serice ale principalilor parametri ai fibrinolizei. În studiul menționat nivelurile serice de t-PA și ale complexelor plasmina-inhibitor de α 2plasmina cresc abrupt în primele ore de la injectare, cu un maxim al concentrației plasmatice la trei ore de la injectare, reflectând statusul inițial hiperfibrinolic. Inhibitorul activatorului de plasminogen de tip 1 (PĂI-1) are o curbă de creștere mult mai lentă, cu maximum de concentrație plasmatică atins la cinci ore de la injectare, reflectând atingerea patternului hipofibrinolic [19]. Creșterea nivelului seric al elastazei neutrofilice, enzima proteolitică ce poate cliva punțile de fibrină augmentând hiperfibrinoliza inițială [15,19] nu poate compensa inhibiția ulterioară a fibrinolizei prin creșterea marcată a nivelurilor serice de PAI-1 [20]. În practica clinică uzuală diagnosticul de inhibiție a fibrinolizei este luat în considerare rareori în principal din cauza lipsei testelor pentru măsurarea fibrinolizei în mediul spitalicesc (în afara laboratoarelor de cercetare) [15]. Dintre testele care evaluează global procesul de fibrinoliză pot fi menționate următoarele: timpul de liza a cheagului (din plasmă), timpul de liză a cheagului euglobulinic (din fracțiunea euglobulinică a plasmei, săracă în trombocite), teste vâscoelastice (trombelastografia, trombelastometria rotațională (ambele din sânge integral), teste reometrice (din sânge integral).

2.2.3. Trombocitele în sepsis.

Trombocitopenia reprezintă un factor de pronostic negativ în sepsis; incidența sa variază larg, între 8 % și 67% la admisia în terapie intensivă pentru sepsis, variațiile fiind explicabile prin definițiile și cazuistică diferită între studii [21]. Trombocitopenia nu este asociată cu amplificarea riscului de sângerare importantă la pacienții septici dar se corelează cu prognostic negativ și mortalitatea [21]. În sepsis creșterea numărului de plachete se asociază cu apariția formei precoce de encefalopatie asociată sepsisului; într-un studiu retrospectiv observațional publicat în 2024 am demonstrat asocierea între prezența encefalopatiei precoce asociate sepsisului și creșterea numărului de trombocite, creșterea vitezei fazei de propagare a cheagului, soliditatea (legată direct de numărul de plachete) și elasticitatea acestuia [22].

2.2.4. Stadiile coagulopatiei induse de sepsis.

Într-o analiza suplimentară a două trialuri implicând pacienți cu sepsis (HYPRESS, care a studiat beneficiile hidroclorizonei în prevenția șocului septic și SISPCT, care a studiat efectele administrării selenitului de sodiu și ale ghidării terapiei în funcție de procalcitonina asupra mortalității din sepsisul sever și șocul septic [23,24]) prevalența coagulopatiei induse de sepsis a fost de 22 respectiv 24 %, în ambele cazuri prezența coagulopatiei induse de sepsis corelându-se cu creșterea mortalității [25]. Au fost descrise trei stadii ale coagulopatiei induse de sepsis: coagulare intravasculară diseminată mascată, trombotică și veritabilă [15].

2.3. Biomarkeri pentru encefalopatia asociată sepsisului.

Identificarea unor biomarkeri asociați cu encefalopatia din sepsis ar oferi uneltele clinice necesare semnalizării pacienților septici la risc pentru suferință cerebrală sau cu encefalopatie deja prezentă și ar putea oferi indicii pentru intervenție suplimentară în scopul limitării suferinței cerebrale. Au fost identificate în literatura trei categorii de biomarkeri: electrice, moleculare (cel mai frecvent întâlnite; din sânge sau lichidul cefalorahidian), biomarkeri imagistici.

Capitolul 3. Ipoteze de lucru și obiectivele generale ale studiului.

Scopul lucrării este de a descrie în detaliu problematica afectării neurologice la pacienții cu sepsis: forme clinice, severitate, valoare prognostică. Se va insista în mod deosebit asupra identificării biomarkerilor moleculare sau imagistici corelați cu apariția și / sau severitatea encefalopatiei din sepsis. **Ipoteza de lucru constă în supoziția existenței unor diferențe între indivizi (fenotipice, biologice, comorbidități) care modulează răspunsul sistemului nervos central în sepsis, explicând diferențele de prezență, intensitate și evoluție a encefalopatiei asociate sepsisului de la un pacient la altul. Identificând aceste aspecte care particularizează răspunsul creierului în sepsis putem obține instrumente clinice (biomarkeri) cu valoare prognostică, utile în evaluarea pacienților septici pe viitor.**

Capitolul 4. Spectrul manifestărilor neurologice acute din sepsis și semnificația prognostică a acestora.

4.1 Obiectivele studiului au fost:

1. Descrierea formelor de encefalopatie prezente la admitia în spital a pacienților cu sepsis și stabilirea corelațiilor între formă de encefalopatie, severitatea manifestării acesteia și prognosticul pe termen scurt (rata de supraviețuire, durata spitalizării, durata admitiei în secția de terapie intensivă).
2. Identificarea biomarkerilor moleculari sau imagistici corelați cu apariția encefalopatiei.
3. Clarificarea rolului diverselor comorbidități cronice sau acute în apariția encefalopatiei.

4.2 Materiale si metode: studiul este de tip prospectiv observațional (non-intervențional) unicentric și s-a desfășurat în Spitalul Clinic de Urgență București începând cu luna ianuarie 2020. A fost obținută aprobarea Comisiei de Etică a spitalului pentru desfășurarea studiului; dată fiind natura non-intervențională a studiului și folosirea exclusiv a datelor clinico-paraclinice rezultate în urma îngrijirii de rutină a pacienților nu a fost nevoie de un consimțământ informat special dar a existat un consimțământ scris la foaia de observație pentru utilizarea datelor medicale, în conformitate cu regulile interne ale instituției.

4.2.1. Criterii de includere și excludere.

Criterii de includere: pacienți cu sepsis de cauza medicală, cu sau fără encefalopatie, cu sau fără criterii de admitie în terapie intensivă. Înrolarea s-a făcut cât mai aproape de momentul admitiei în spital, vârsta peste 18 ani. Criterii de excludere: pacienți cu sepsis de cauză chirurgicală, sarcină în evoluție, refuzul înrolării, vârsta sub 18 ani, insuficiența respiratorie acută necorectată. Toți pacienții au beneficiat de o evaluare standard, întocmindu-se o fișă de examinare cuprinzând toate variabilele studiului. Tipul encefalopatiei decelate la admitie (pur septică, probabil septică, probabil plurifactorială, cu certitudine plurifactorială) a fost evaluat în funcție de tabloul clinic și factorii posibili de confuzie cum ar fi tulburarea neurocognitivă prealabilă sau alte surse de encefalopatie constatate simultan (hepatică, hipo sau hiperglicemică, hipo sau hipernatremică, uremică).

4.3. Rezultate.

4.3.1. Date demografice, descrierea lotului studiat.

Au fost înrolați în studiu 233 de pacienți dintre care 102 bărbați (43,78%) și 131 de femei (56,22%). 46 de pacienți (reprezentând 19,74%) nu au prezentat nici un fel de

encefalopatie la admsie în timp ce 180 de pacienți (reprezentând 77,25%) au prezentat un grad variabil de encefalopatie. Distribuția pe genuri în cadrul subloturilor cu și fără encefalopatie nu arăta diferențe semnificative între cele două sexe în ceea ce privește prevalența encefalopatiei la momentul internării. Aproape jumătate dintre pacienții din studiu prezintă cel puțin o comorbiditate din sfera neuropsihiatrică (48,93%). 14,59% dintre pacienții din lotul studiat prezintă două comorbidități neuropsihiatrice iar 2,16% prezintă trei comorbidități din sfera neuropsihiatrică. Formă pur septică de encefalopatie apare la 55 de pacienți din lotul studiat (23,60%), formă plurifactorială (ce asociază dezechilibre metabolice notabile, concordante cu severitatea encefalopatiei) este întâlnită la 53 de pacienți (22,75%) în timp ce 12 pacienți (5,15%) cu tablou clinic ambiguu nu au putut fi încadrați în nicio categorie cu sau fără encefalopatie. Cea mai frecventă manifestare clinică a encefalopatiei a fost comă. Din totalul pacienților cu encefalopatie mai bine de jumătate dintre ei (56,11%) au fost comatoși la internare.

4.3.2. Ce informații putem obține din probele biologice uzuale recoltate la internare?

Următoarele variabile obținute din hemoleucogramă sunt asociate semnificativ statistic cu apariția encefalopatiei la internare:

- Lărgimea distribuției eritrocitare ($p=0.026$).
- Lărgimea distribuției trombocitare la 24 de ore de la admisia în spital ($p=0.031$).
- Volumul trombocitar mediu ($p=0.034$).

Dintre probele biochimice uzuale recoltate la admisie se corelează semnificativ statistic cu prezența encefalopatiei la internare nivelul creatininei serice ($p<0.001$), uremia ($p<0.001$), natremia ($p=0,030$). S-au pus în evidență asocieri semnificativ statistice între encefalopatiă septică pură și:

- Nivelul seric al creatininei ($p<0,001$)
- Nivelul seric al ureei ($p<0,001$).

4.3.3 Corelații cu datele demografice și cele legate de internarea în spital.

Analiza mortalității.

Vârsta nu se corelează semnificativ statistic cu prezența niciunui tip de encefalopatie la internare. Mai mult, analizând distinct subgrupul pacienților cu encefalopatie pură, defalcăt pe grupe de vârstă, nu se observa nicio asociere semnificativă statistic între subgrupele de vârstă și prezența afectării neurologice. Prezența encefalopatiei la admisia în spital influențează durata spitalizării. Astfel, disfuncția neurologică de orice fel identificată la

internare prelungește semnificativ statistic șederea în terapie intensivă în timp ce formele de encefalopatie strict legate de sepsis prelungesc internarea dar fără a impacta semnificativ statistic durata internării în terapie intensivă. Analiza mortalității a relevat că atât disfuncția neurologică de orice fel cât și encefalopatia septică pură se corelează semnificativ statistic cu decesul pe parcursul internării.

4.3.4. Ce relevanță are istoricul medical al pacientului?

Istoricul neuropsihiatric nu se corelează cu apariția disfuncției neurologice de orice fel la internare însă dementa este corelată semnificativ statistic cu prezenta encefalopatiei pure la admisia în spital. Restul istoricului medical nu se corelează semnificativ statistic nici cu disfuncția neurologică de orice fel nici cu encefalopatia pură la admisia în spital, cu excepția insuficienței renale cronice a cărei corelație inversă cu encefalopatia pură atestă justetea încadrării cazurilor de encefalopatie de către examinator.

4.3.5. Identificarea agentului infecțios și a sediului primar al infecției.

Cele mai frecvente sedii ale infecției primare, generatoare de sepsis, sunt la nivel urinar, pulmonar și cutanat. Nu puține sunt cazurile în care la admisie se decelează nu unul ci două sau chiar trei focare infecțioase, sepsisul fiind catalogat în acest caz că având origine multiplă după cum există, de asemenea, cazuri de sepsis cu punct de plecare neprecizat. Analiza statistică a aspectelor legate de sediul primar al infecției a oferit rezultate interesante: localizarea primară a infecției se corelează semnificativ statistic atât cu disfuncția neurologică de orice fel la internare cât și cu encefalopatia septică precoce (pur septică) decelată la admisia în spital. Analizele bacteriologice ale pacienților din lotul studiat au identificat prezența unuia sau a mai multor germeni la 146 de pacienți din lot, reprezentând aproximativ 63%. Analiza statistică a acestor aspecte a oferit rezultate deosebit de interesante în sensul că numărul mai mare de germeni identificați se corelează semnificativ statistic atât cu disfuncția neurologică de orice fel ($p=0.001$) cât și cu encefalopatia septică pură la internare ($p=0.038$).

4.3.6. Ce informații putem extrage din imagistica cerebrală prin tomografie computerizată efectuată la internarea în spital?

Mai puțin de jumătate dintre pacienții din lotul studiat au fost examinați imagistic prin tomografie cerebrală la internarea în spital. Examinarea nu a fost efectuată sistematic (ceea ce ar fi alterat caracterul non-invaziv al studiului, luând în considerare potențialul nociv al expunerii la radiațiile ionizante) ci strict la indicația medicală a medicului curant, pentru diagnosticul diferențial al alterării statusului neurologic la internare și, într-o minoritate de cazuri, pentru suspiciune de ischemie cerebrală acută.

Întrebări de studiu la acest moment au fost legate de existența posibilelor corelații între patologia vasculară cronică sau cea degenerativă cu expresie tomografică și apariția encefalopatiei în sepsis. Răspunsul a fost negativ la toate întrebările de mai sus cu excepția corelației semnificative statistic dintre abiotrofia lobului frontal și apariția encefalopatiei septice pure la internare, atestând, ca și corelația cu istoricul de demență, legătura comună dintre aceste entități numită neuroinflamatie.

4.4 Discuții, concluzii parțiale, limitele studiului.

Obiectivul acestui studiu a fost acela de a oferi o perspectivă de ansamblu asupra afectării neurologice precoce din sepsis. Spre deosebire de majoritatea datelor de literatură (care includ pacienți septici cu criterii de admisie în terapie intensivă) pacienții au fost incluși în prima zi de internare în spital, indiferent de severitatea cazului (cu sau fără criterii de admisie în terapie intensivă) și urmăriți pe toată perioada spitalizării. Un procent foarte mare de pacienți (peste 77%) au prezentat un grad de encefalopatie la momentul admisie în spital. Am subliniat acest lucru deoarece procentul menționat depășește datele de literatură disponibile, fiind cu atât mai relevant cu cât acestea includ în general pacienți cu sepsis avansat, cu disfuncții multiple de organ, admiși în terapie intensivă. Probabil că o explicație pertinentă a prevalenței înalte a encefalopatiei la internarea în spital în lotul nostru de studiu este prezentarea tardivă și rata înaltă de asociere a diverselor comorbidități. Majoritatea pacienților din lotul studiat sunt vârstnici (numai 16% dintre ei având vârstă sub 60 de ani), prezintă frecvent antecedente patologice sau comorbidități neuropsihiatrice asociate și au cel puțin două comorbidități generale (non neuropsihiatrice) asociate. Încă de la început atenția noastră a fost concentrată asupra formei precoce de encefalopatie legată strict de răspunsul gazdei la infecție (pur septică, precoce). Prevalența formei de encefalopatie legate strict de răspunsul gazdei la infecție și nu de alte dezechilibre metabolico-biologice este de peste 40% în lotul studiat (pur septică și probabil septică), dintre care mai bine de jumătate din cazuri nu prezintă nici un factor de confuzie legat de cauza encefalopatiei. Considerăm că analiza ținută a acestui subgrup de pacienți ar trebui să constituie o direcție viitoare de cercetare.

Prezența encefalopatiei de orice fel la internare prelungește internarea în terapie intensivă spre deosebire de encefalopatia septică pură (explicația acestei diferențe fiind, probabil, necesitatea tratamentului intensiv al celorlalte disfuncții de organ contribuatoare, de asemenea, la apariția disfuncției neurologice). Un aspect interesant este legat de corelația semnificativ statistică dar invers proporțională între formă pură de encefalopatie și durata internării: prezența encefalopatiei septice pure la admisie se corelează cu scăderea duratei de spitalizare. Considerăm că explicația acestui fapt nu este legată direct de encefalopatie ci

de absența celorlalte disfuncții majore de organ, potențial contribuatoare la apariția disfuncției neurologice. Oricare tip de afectare neurologică la admisie crește mortalitatea.

Istoricul medical al pacienților oferă de asemenea unele informații interesante. Astfel, istoricul de demență se asociază semnificativ statistic cu encefalopatia septică pură, precoce dar nu și cu disfuncția neurologică de orice fel la admisie. Numitorul comun al celor două entități asociate este inflamația, tradusă la nivel cerebral că neuroinflamație, vehicul atât al patologiei neurodegenerative cât și al encefalopatiei din sepsis. Dintre comorbiditățile generale, absența istoricului de insuficiență renală cronică se asociază semnificativ statistic cu encefalopatia septică pură, precoce, confirmare a corectitudinii selecției cazurilor de encefalopatie efectuată de către autor.

Date foarte interesante au rezultat din analiza probelor biologice la internare. Lărgimea distribuției eritrocitare se corelează semnificativ statistic cu prezența disfuncției neurologice la internare; numitorul comun al acestui parametru biologic și al encefalopatiei este inflamația sistemică asociată stressului oxidativ important ce scade durata medie de viață a celulelor roșii explicând diferențele fenotipice dintre ele. De asemenea, lărgimea distribuției trombocitare la 24 de ore de la internare (nu și la admisie) se corelează cu prezența encefalopatiei la admisie, având aceeași semnificație ca și parametrul anterior dar cu accent pe evoluția în dinamica a procesului (observăm asociere semnificativ statistică între doi parametri cu substrat etiopatogenic parțial comun dar în care unul dintre parametri, encefalopatia, anticipează cu 24 de ore modificarea celuilalt parametru. Sensibilitatea deosebită a nevraxului la inflamație explică de ce uneori encefalopatia este singură manifestare clinică a sepsisului, chiar în absența semnelor infecției de focar). Un alt parametru legat de trombocite, volumul plachetar mediu, se corelează de asemenea semnificativ statistic cu encefalopatia la internare, modificarea plachetelor fiind interpretabilă în același context inflamator sistemic. Aceiași parametri se corelează sau tind să se coreleze (ratând de puțin semnificația statistică) cu formă pur septică de encefalopatie subliniind rolul inflamației sistemice în apariția acesteia. Dintre parametrii biochimici, markerii de retenție azotată se corelează semnificativ statistic cu disfuncția neurologică de orice fel la internare (subliniind importanța componentei legate de encefalopatia uremică în cazul encefalopatiilor plurifactoriale) și semnificativ statistic, invers proporțional cu formă pur septică de encefalopatie. În sfârșit, coagulopatia decelată pe testele convenționale (INR crescut spontan) se asociază cu disfuncția neurologică de orice fel dar nu și cu formă pur septică de encefalopatie la internare, asocierea cu prima entitate fiind pe seama cazurilor de encefalopatie plurifactorială. Subiectul legat de coagulopatia din sepsis va fi abordat prioritar

în cel de-al doilea studiu clinic ce face parte din această teză de doctorat (capitolul 5). Ar fi fost extrem de utili markerii biologici de inflamație sistemică însă aceștia lipsesc în majoritatea cazurilor la internare, din motive tehnice sau pecuniare legate de condițiile de spitalizare la acel moment; considerăm această ca fiind una dintre principalele limitări ale acestui studiu.

Am considerat a fi o întrebare utilă de studiu în ce măsură sediul infecției sau agentul infecțios identificat contribuie (sau nu) la apariția disfuncției neurologice. Într-adevăr, situsul infecției primare se corelează semnificativ statistic cu apariția disfuncției neurologice; cele mai frecvente sedii ale infecției primare sunt urinar și pulmonar, viscere inervate vagal (cu transmisie direct intranevraxială a semnalelor inflamatorii locale). Încărcătură microbiană a cazului (măsurată în acest caz prin numărul de germeni identificați) se corelează semnificativ statistic atât cu disfuncția neurologică de orice fel cât și cu encefalopatia septică pură, precoce.

O altă informație interesantă a rezultat din analiza imagisticii cerebrale la pacienții din lotul studiat. Astfel, encefalopatia septică pură, precoce, la internare se asociază semnificativ statistic cu severitatea abiotrofiei lobului frontal (pe scala GCA) dar nu și cu prezența infarctelor frontale mai vechi, documentată, de asemenea, imagistic. Rezultă, de aici, din nou, importanța neuroinflamației că numitor comun între patologia neurodegenerativă (demența, markeri de abiotrofie cerebrală) și encefalopatia din sepsis. Afectarea celorlalte situsuri cerebrale (notabil lobii temporali) nu a atins semnificație statistică în privința asocierii cu encefalopatia pură ce apare timpuriu în evoluția sepsisului.

Așadar, dacă ar trebui să construim profilul pacientului-candidat ideal pentru apariția precoce a encefalopatiei septice pure acesta ar avea istoric de demență și abiotrofie importantă a lobului temporal, cu un istoric medical non neuropsihiatric în nota populației generale, care suferă, cel mai probabil, o infecție urinară sau respiratorie, fie fungică fie plurimicrobiană și la care primele modificări biologice, subtile, se observa la nivelul hemoleucogramei.

4.4.1. Limitele studiului.

Ar fi fost utile date biologice suplimentare legate de cuantificarea inflamației sistemice însă acestea au fost indisponibile în spital la momentul înrolării pacienților în studiu. Analiza bacteriologică a arătat multe cazuri în care identificarea agentului infecțios a eșuat, fie din imposibilitatea recoltării probelor biologice țintite fie din alte motive. Desigur că imagistică cerebrală prin rezonanță magnetică nucleară ar fi fost superioară dar această limită a fost acceptată voit de către autor în favoarea obținerii unor unelte diagnostice ușor

de efectuat și de interpretat. În plus, examinarea prin RMN cerebral ar fi fost mai dificil de efectuat cel puțin în cazul pacienților instabili hemodinamic, ventilați în poziții particulare sau care ar fi necesitat sedare pentru o examinare optimă. Unul dintre mării factori de confuzie este legat de admisia în terapie intensivă care este legată uneori de lipsa locurilor sau criterii adiționale de admisie (cum ar fi cohortarea pacienților cu profil infecțios similar).

Capitolul 5. Corelații între parametrii hemostatici și apariția precoce a encefalopatiei asociate sepsisului.

5.1. Introducere.

Acest al doilea studiu inclus în prezența teza de doctorat vine în completarea celui anterior, ale cărui rezultate au fost amplu descrise în capitolul 4. De data aceasta vom prezenta datele ținut pe obiectivul primar al studiului, neînsistând asupra analizei descriptive a lotului studiat întrucât acesta prezenta un profil asemănător lotului inclus în primul studiu. Studiul a fost publicat în The Journal of Critical Care Medicine în anul 2024 [22].

5.2. Obiectivele studiului.

Acest studiu a fost focusat pe două obiective principale: evaluarea globală a coagulării la pacienții cu formă precoce de encefalopatie asociată sepsisului și efectuarea unei comparații între parametrii hemostatici la pacienții septici cu și fără encefalopatie asociată în primele 24 de ore de la momentul diagnosticului de sepsis.

5.3. Materiale și metode.

Acesta este un studiu retrospectiv observațional ce include pacienți cu sepsis în primele 24 de ore de la diagnosticul acestuia, atenția fiind concentrată asupra cazurilor cu encefalopatie precoce (pur septică). Criteriile de excludere au vizat pacienții cu coagulopatii induse fie medicamentos fie în contextul comorbidităților asociate, cum ar fi: ciroza hepatică clasa Child-Pugh B și C, boala renală cronică moderată sau severă (KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group- stadiile 3,4,5, pacienți sub tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar, pacienți care au primit tratament procoagulant, incluzând aici produși de sânge, în săptămâna anterioară înrolării în studiu. Datele au fost obținute din două centre clinice, obținându-se pentru ambele aprobarea din partea Comisiei de Etică a centrului respectiv. Testele sangvine au fost obținute la toți pacienții în primele 24 de ore de la includerea în studiu. Din motive logistice bateriile de teste recoltate au putut diferi între diverșii pacienți: 118 pacienți au avut disponibilă hemoleucogramă completă și teste hemostatice adiționale în timp ce 162 de pacienți au avut disponibilă în primele 24 de ore numai hemoleucogramă completă și, eventual, unii

parametri hemostatici uzuali. Parametrii hemostatici utilizați au inclus: teste standard de coagulare, nivelurile plasmatiche ale factorilor pro și anticoagulanți, nivelul plasmatic al D-dimerilor, trombelastometria rotațională, folosind un sistem de tip ROTEM Delta cu reactivi și materiale standard furnizate de către producător.

5.4. Rezultate.

Studiul a inclus 280 de pacienți (52,1% bărbați) cu o vârstă medie (SD) de 69,64 (15,27) de ani. Prevalența encefalopatiei asociate sepsisului în lotul studiat a fost de 65,7%.

Numărul plachetelor este corelat semnificativ statistic cu apariția encefalopatiei asociate sepsisului. Rezultatele comparației între cele două subloturi (cu și fără encefalopatie) pot fi rezumate astfel: pacienții din ambele subgrupuri prezintă valori mediane ale timpului de protrombină ușor crescute (peste limita superioară a intervalului de normalitate oferit de laborator) și niveluri plasmatiche medii atât ale factorilor pro cât și anticoagulanți mai scăzute (comparativ cu limita inferioară a intervalului de normalitate oferit de laborator). Cele două subgrupuri nu diferă în ceea ce privește inițierea coagulării dar pacienții encefalopati prezintă o fază de propagare mai rapidă a coagulării, documentată prin viteza mai mare de formare a cheagului și timp mai redus de formare a acestuia pe ROTEM. Fermitatea și elasticitatea cheagului precum și componentă plachetara (diferența de elasticitate între EXTEM și FIBTEM) sunt mai mari la pacienții encefalopati comparativ cu cei cu examen neurologic normal. Cele două grupuri nu diferă în ceea ce privește liza cheagului. Nivelurile plasmatiche ale fibrinogenului nu diferă între cele două grupuri. În pofida acestui fapt, pacienții encefalopati prezintă o rezistență superioară a cheagului pe FIBTEM comparativ cu cei fără encefalopatie. Semnificația rezistenței crescute a cheagului la pacienții encefalopati a fost analizată suplimentar prin includerea nivelului plasmatic al fibrinogenului și a componentei plachetare într-un model de regresie logistică multivariabilă, rezultatele arătând confirmând importanța componentei plachetare ca predictor al encefalopatiei după ajustarea pentru nivelul fibrinogenului seric.

5.5. Discuții.

Acest studiu ne arată corelația semnificativă statistic între dezvoltarea precoce a encefalopatiei asociate sepsisului și numărul trombocitelor, viteză mai mare de propagare a coagulării și creșterea rezistenței cheagului pe seama componentei plachetare. Aceste date sunt cu atât mai remarcabile cu cât modificările numărului de plachete și ale coagulării în fazele precoce ale sepsisului (spre deosebire de stadiile avansate) sunt, în general, subtile sau chiar în limite aparent normale. Un alt corolar al acestor aspecte este importanța utilizării ROTEM pentru evaluarea cât mai riguroasă a pacienților septici încă de la începutul bolii.

Capitolul 6: Corelatii clinice, imagistice si de laborator la pacientii adulti prezentati cu sepsis in unitatea de primiri urgente: rezultatele unui studiu retrospectiv observational monocentric.

Datele ce urmeaza a fi sumarizate in acest capitol tintesc corelatiile precoce intre encefalopatia asociata sepsisului la admisia in spital si diversii parametri biologici sau imagistici insistand pe diferentele identificate intre pacientii cu disfunctie neurologica plurifactoriala si cei cu encefalopatie pura asociata sepsisului. Rezultatele acestui studiu sunt publicate in Juntendo Clinical Journal [26].

6.1. Obiectivele studiului: identificarea si trecerea in revista a corelatiilor clinice, imagistice si biologice la pacientii cu forma precoce de encefalopatie asociata sepsisului si identificarea diferentelor intre pacientii cu encefalopatie septica pura versus cei cu encefalopatie plurifactoriala.

Intrebari de lucru:

1. Care sunt diferentele intre profilul clinic al pacientilor cu encefalopatie pura respectiv plurifactoriala asociata sepsisului?
2. Care sunt diferentele de ordin biologic si imagistic intre cele doua grupuri de pacienti ?

6.2. Materiale si metode. 226 de pacienti cu sepsis definit conform Sepsis Criteria-3[8] au fost inrolati in acest studiu al carui protocol etic a fost avizat de catre Comisia de specialitate a institutiei (2257/22.01.2024). Criteriile de inrolare sunt similare studiului detaliat in capitolul 4.

6.3. Rezultate.

180 de pacienti (aproape 80% din lotul studiat) au prezentat un grad de encefalopatie la admisia in spital, dintre ei aproximativ un sfert (56 de pacienti, 24,8%) prezentand forma pura de encefalopatie [26].

6.3.1. Date demografice: varsta medie in subgrupurile cu si fara encefalopatie a fost similara (72,54 respectiv 73,26 de ani). Pacientii cu forma pura de encefalopatie au fost usor mai tineri (varsta medie de 70,5 versus 73.3 de ani) dar diferenta este modesta si fara semnificatie statistica. Distributia pe sexe este similara intre grupul pacientilor cu encefalopatie pur septica si cei cu encefalopatie plurifactoriala (barbatii reprezentand 42,2 respectiv 44,6% in cele doua grupuri). Pacientii cu si fara disfunctie neurologica de orice fel la admisia in spital nu au prezentat diferente semnificativ statistice in ceea ce priveste comorbiditatile cronice asociate. Lucrurile se prezinta relativ similar cand comparam

pacientii cu si fara encefalopatie septica pura, cu exceptia insuficientei renale cronice (mai frecventa in grupul fara encefalopatie pura) si cirozei hepatice (prezenta exclusiv in grupul fara encefalopatie pura), confirmand corectitudinea incadrarii cazurilor de encefalopatie septica pura respectiv asocierea prezentei disfunctiei neurologice identificate la pacientii cu insuficienta renala cronica si ciroza hepatica cu tipul plurifactorial de encefalopatie [26].

6.3.2. Disfunctii de organ, date de laborator, prognostic. pacientii cu disfunctie neurologica de orice fel la admisie au distributia eritrocitelor si volumul trombocitar mai mari comparativ cu cei fara disfunctie neurologica, sugerand diferente de activare hematologica intre grupuri. De asemenea, aceiasi pacienti au valori mai mari ale produsilor de retentie azotata, natremiei si INR-ului, sugerand o disfunctie mai amplade organe si necesita sedere mai lunga in terapie intensiva (dar durata totala a spitalizarii nu difera semnificativ fata de pacientii fara disfunctie [26]. La pacientii cu encefalopatie pur asociata sepsisului parametrii hematologici nu difera semnificativ fara de grupul pacientilor fara encefalopatie pura desi primii par sa prezinta o functie renala mai buna (valori mai mici ale ureei si creatininei serice) si o durata mai reduisa de spitalizare (fara diferente in ceea ce priveste internarea in terapie intensiva [26]. Modelul multivariat restrictionat la parametrii hematologici si de laborator nici un parametru nu a atins pragul semnificatiei statistice in ceea ce priveste asocierea independenta cu disfunctia neurologica la admisie. Prin contrast, modelul pentru encefalopatia pur asociata sepsisului a identificat largimea distributiei eritrocitare si creatininemia ca predictori independenti. Pentru fiecare procent de crestere a largimii distributiei eritrocitare sansele de aparitie a encefalopatiei pur asociate sepsisului cresc cu 20% dupa controlul celorlalte variabile de laborator din model. Fiecare 1 mg/dl de crestere a creatininei serice scade sansele de a fi clasificat ca avand encefalopatie pur asociata sepsisului cu 23%[26].

6.3.3. Imagistica cerebrala.

Datele legate de efectuarea imagisticii cerebrale, analiza imaginilor si a diversilor parametri utilizati pentru a evalua incarcatura patologica vasculara sau neurodegenerativa sunt similare celor prezentate in capitolul 4, subcapitolul 4.3.6 si nu vor fi reluate aici din dorinta de a nu repeta informatii deja publicate intr-un alt capitol al tezei. Rezumand analiza acestor date: se observa incarcatura patologica micro si macrocerebrovasculara similara intre diversele grupuri studiate (cu si fara disfunctie neurologica globala, cu si fara encefalopatie pur asociata sepsisului) cu exceptia scorului de atrofie a lobului frontal (GCA frontal) asociat semnificativ statistic cu encefalopatia pur asociata sepsisului [26].

6.4. Discutii, concluzii.

Pacientii septici cu afectare neurologica la admisie au supravietuire mai redusa comparativ cu cei fara afectare neurologica; concluzia este variabila atat pentru cei cu disfunctie neurologica de orice fel la internare (26% vs. 67.3%) cat si pentru subgrupul cu encefalopatie pur asociata sepsisului (19.6% vs. 39.4%), in linie cu datele de literatura publicate anterior [27]. Importanta datelor prezentate aici consta in extinderea volumului actual de dovezi din literatura prin demonstrarea ca disfunctia neurologica evidentiata de la primul contact al pacientului cu spitalul, in unitatea de primiri urgente, inainte de eventuala sedare, resuscitare fluida si de asocierea eventuala a diversilor factori de confuzie din terapia intensiva inrautatesc prognosticul indiferent de necesitatea admisiei ulterioare in serviciul de terapie intensiva. Aceasta perspectiva a evaluarii precoce este de o importanta particulara intrucat majoritatea datelor anterioare de literatura au la baza evaluarea neurologica dupa admisia in terapie intensiva, cand o sumedenie de factori de confuzie pot altera deja tabloul neurologic [26].

Dintre parametrii biologici studiatii largimea distributiei eritrocitare este singurul predictor independent asociat cu encefalopatia pur septica in modelul de analiza multimodala, date consistente cu literatura de specialitate. Astfel, metaanaliza lui Zhang din 2020 a stabilit corelatia semnificativ statistica dintre largimea distributiei eritrocitare si mortalitatea in sepsis [28] in timp ce Singh si colaboratorii au demonstrat ca largimea distributiei eritrocitare are o acuratete superioara lactatului seric in prezicerea mortalitatii in sepsis [29]. Legatura dintre largimea distributiei eritrocitare si encefalopatia asociata sepsisului este astfel evidenta, inflamatia sistemica indusa de sepsis inducand cresterea stressului oxidativ cu consecinte profunde asupra biologiei eritrocitare. Mai mult, cresterea largimii distributiei eritrocitare sugereaza afectarea deformabilitatii eritrocitului si disfunctie microvasculara. Avand in vedere importanta viabilitatii circulatiei microvasculare pentru buna functionare a creierului putem sugera ca modificarea reologiei eritrocitelor poate contribui la ischemie cerebrala zonala si cresterea stressului metabolic in zonele afectate [26].

Asocierea inversa a nivelului creatininei serice cu prezenta encefalopatiei pur asociate sepsisului este consistenta cu criteriile de identificare si includere a pacientilor in studiu (detaliate in capitolul 4 al acestei teze).

Date de literatura disponibile la acest moment sugereaza ca preexistenta vulnerabilitatii creierului (prin leziuni degenerative, vasculare) predispune la aparitia deliriumului in sepsis [26]. Pendlebury si colaboratorii au dovedit ca modificarile de substanta alba cerebrala si atrofia corticala documentate pe date imagistice existente cu pana

la 5 ani anterior internării actuale pentru accident vascular cerebral ischemic constituit sau tranzitor se asociază cu deliriumul în cursul spitalizării [30]. Lobul frontal pare să fie un nod-cheie de vulnerabilitate în apariția disfuncției neurologice induse de sepsis așa cum rezultă din datele de RMN cerebral functional efectuate pe pacienți supraviețuitori ai sepsisului [31]. Nakae și colaboratorii au raportat pierdere progresivă de volum cerebral în cursul internării în terapie intensivă pentru sepsis cu o scădere medie de 3,7% a volumului cerebral în decursul a 31 de zile [32]. Datele din prezentul studiu, studiind prezenta atrofiei corticale la admiterea în spital sunt complementare cu cele care au documentat pierderea de volum cerebral în cursul internării pentru sepsis: pacienții care prezintă deja atrofia lobului frontal par mai predispuși pentru apariția encefalopatiei asociate sepsisului iar sepsisul accelerează, la rândul său, pierderea de substanță cerebrală [26].

Abordarea prezentului studiu, bazată pe date simple obținute în camera de gardă, la primul contact al pacientului cu spitalul aduce o schimbare de paradigmă de la identificarea pacienților septici encefalopați în terapie intensivă la identificarea disfuncției neurologice de la primul contact cu pacientul, sederea în camera de gardă reprezentând primul moment pentru recunoaștere și intervenție rapidă, înainte de sedare, ventilație mecanică și apariția celorlalți factori de confuzie legați de admiterea în terapie intensivă care pot modifica tabloul neurologic. Separarea explicită a formei pure de encefalopatie asociată sepsisului de rețel cazurilor de encefalopatie reprezintă un rafinament conceptual rareori întâlnit până acum în literatură și cu implicații importante pentru diagnosticul și managementul pacienților [33].

6.5. Limitele studiului.

Principalele limitări ale acestui studiu constau în caracterul retrospectiv observational unicentric ceea ce poate limita generalizarea descoperirilor. Numărul de pacienți la care a fost disponibilă imagistica cerebrală a fost destul de redus (92 de pacienți dintre care 84 cu disfuncție neurologică ceea ce limitează puterea statistică de detecție a diferențelor dintre grupuri). Diagnosticul de encefalopatie pură asociată sepsisului este eminamente clinic și implică un grad de subiectivitate inerent. În final, supraviețuirea a putut fi stabilită numai la externarea din spital, lăsând descoperit domeniul supraviețuirii pe termen lung și a sechelelor neurocognitive asociate [26].

Capitolul 7. Concluzii și contribuții personale.

Modelul teoretic propus în partea generală a lucrării pentru înțelegerea fiziopatologiei encefalopatiei asociate sepsisului subliniază liniile multiple de apărare a nevraxului în fața agresiunii infecțioase sistemice și este confirmat, cel puțin parțial, în limita

posibilităților, în partea de contribuții personale unde am identificat multiple condiții care se asociază cu suferință creierului în sepsis. Am putut îndeplini într-o bună măsură obiectivele proiectului de cercetare legate de descrierea spectrului de manifestări neurologice în faza acută a sepsisului (laolaltă cu identificarea asocierilor acestora cu elemente clinico-paraclinice care pot fi incluse printre biomarkerii encefalopatiei asociate sepsisului), de stabilirea corelațiilor prognostice ale acestora însă a rămas de elucidat pe viitor, din motive obiective legate de urmărirea pacienților, contribuția sepsisului la eventuală afectare neurocognitivă și cerebrovasculară pe termen lung. Unele aspecte care țin de precaritatea condițiilor tehnico-economice din spital (spre exemplu lipsa markerilor de inflamație sistemică la internarea unora dintre pacienți) au îngreunat dezvoltarea cercetării și au orientat-o către alte direcții de evoluție. Encefalopatia este prezentă la peste 77% dintre pacienții septici înrolați în studiul prezentat în capitolul 4 (iar la o treime dintre acești pacienți sepsisul este singura condiție generatoare de encefalopatie care a putut fi identificată), procent sensibil mai mare cu atât mai mult cu cât pacienții au fost înrolați la admisia în spital, spre deosebire de majoritatea datelor de literatură unde sunt înrolate cazuri admise în terapie intensivă. Nu avem o explicație certă pentru acest aspect dar putem suspecta prezentarea mai tardivă la camera de garda printre posibilele explicații de oferit în această situație, laolaltă cu încărcătură patologică a cazurilor, cel puțin jumătate dintre pacienți având istoric de boală neurologică (cel mai frecvent demență și sechele vasculare) și două treimi dintre pacienți având cel puțin două antecedente patologice medicale, cel mai frecvent de natura cardiovasculară, diabet zaharat și boala renală cronică. Cea mai frecventă manifestare clinică neurologică la internare este coma, urmată de delirium și stare confuzională. Ceea ce surprinde, comparativ cu datele de literatură, este numărul infim de cazuri cu manifestări motorii ale encefalopatiei asociate sepsisului. Unele explicații pot fi oferite, cum ar fi, din nou, precocitatea examinării sau mascarea manifestărilor motorii subtile de către tabloul clinic general mai zgomotos de la internare. Prezența disfuncției neurologice de orice fel la admisia în spital prelungește durata spitalizării în terapie intensivă în timp ce formele de encefalopatie strict legate de sepsis nu influențează durata admisieii în terapie intensivă dar se asociază cu prelungirea internării în spital. Istoricul medical al bolnavului este relevant pentru apariția encefalopatiei asociate sepsisului: demența de orice tip este asociată cu apariția precoce a formei pure de encefalopatie legată de sepsis, probabil în virtutea numitorului comun al ambelor entități și anume prezența neuroinflamației. Nu întâmplător analiza imagisticii cerebrale la pacienții septici a confirmat asocierea semnificativ statistică dintre abiotrofia lobului frontal și encefalopatia septică precoce;

istoricul de ischemie a lobului frontal nu pare să aibă aceeași valență, subliniind încă o dată rolul neuroinflamației (ce afectează difuz creierul, conducând la scăderea globală a volumului acestuia) în apariția encefalopatiei din sepsis la pacienții cu istoric neurodegenerativ cronic. Analiza parametrilor biologici testați la internare oferă unele informații interesante. Parametri simpli, cum ar fi lărgimea distribuției eritrocitare, volumul plachetar și lărgimea distribuției trombocitare la 24 de ore de la admisie se corelează cu disfuncția neurologică din sepsis prezența la momentul internării în spital; inflamația joacă un rol important în această asociere. Coagulopatia spontană la internare (documentată prin creșterea INR) se asociază, din nou, cu disfuncția neurologică timpurie în cadrul sepsisului. Exact aceste informații ne-au orientat spre efectuarea celui de-al doilea studiu inclus în partea generală a acestei teze, legat de parametrii hemostatici în sepsis. Studiul a confirmat caracterul hiperactiv al coagulării în sepsis și asocierea acestuia cu apariția timpurie a encefalopatiei și a confirmat, de asemenea, rolul trombocitelor legat de apariția encefalopatiei. În sfârșit, date interesante provin din analiza legată de infecția primară, generatoare de sepsis. Încărcătură microbiană, caracterizată prin numărul de germeni patologici identificați în produsele biologice ale pacientului, se asociază atât cu disfuncția neurologică de orice fel cât și cu encefalopatia pur legată de sepsis. Sepsisul fungic se asociază cu apariția precoce a encefalopatiei septice pure. Dintre bacterii, *Klebsiella pneumoniae* oferă aceeași concluzie. Rămân neelucidate aspectele legate de valoarea prognostică a encefalopatiei asociate sepsisului pe termen lung, dincolo de externarea din spital. Ipoteză de testat pe viitor este că sepsisul poate funcționa ca un trigger pentru patologia neurodegenerativă, premisele care stau la baza acestei ipoteze fiind legate de amorțirea procesului de neuroinflamație odată cu sepsisul și autoîntreținerea ulterioară a inflamației nevrxiale, conducând la deteriorare neurocognitivă, cu sau fără corespondent imagistic. Considerăm aceasta o excelentă idee de continuare a cercetării în domeniu. În capitolul 5 al acestei teze am demonstrat corelația semnificativă statistic între coagulopatie și encefalopatia asociată sepsisului dezvoltată precoce (documentată la internare) și am demonstrat utilitatea ROTEM pentru evaluarea riguroasă a coagulării la pacienții septici cu atât mai mult cu cât modificările plachetelor și ale coagulării în fazele precoce ale sepsisului sunt adeseori subtile. Am introdus și folosit pe scala largă în această teza conceptul de encefalopatie asociată sepsisului-formă pură, prin această înțelegând inexistentă oricăror alți factori care ar putea modifica statusul neurologic la momentul examinării. Am demonstrat corelația semnificativă statistic dintre acest subtip de encefalopatie și creșterea lărgimii

distribuției eritrocitare, subliniind rolul inflamației sistemice ca promotor al ambelor entități (capitolul 6).

Subliniem, în final, contribuțiile personale în acest domeniu al cercetării. Modelul teoretic propus pentru înțelegerea fiziopatologiei encefalopatiei asociate sepsisului (modelul cetății asediate) este unul original și îl considerăm a fi o unealtă de învățare deosebit de utilă (capitolul 2 al tezei, subcapitolul 2.1). O altă contribuție originală este studiul aspectelor legate de encefalopatia din sepsis pe un lot de pacienți la admisia în spital (nu în terapie intensivă; capitolul 4 al tezei, subcapitolul 4.2.1). Diferențierea între diversele subtipuri de encefalopatie și analiza țintită a grupului cu encefalopatie la care singură cauza identificată a fost sepsisul reprezintă o altă contribuție originală (capitolul 4 al tezei, subcapitolul 4.2.2 și următoarele, capitolul 5 al tezei, subcapitolul 5.3). Utilizarea imagisticii cerebrale prin tomografie computerizată (și nu a tehnicii de rezonanță magnetică nucleară, mai laborioasă, mai consumatoare de timp și resurse și mai dificil de efectuat la pacienți sever afectați prin disfuncții multiple de organ) reprezintă o altă contribuție originală (capitolul 4 al tezei, subcapitolul 4.3.6).

Bibliografie selectiva

[1]. Consales G, De Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anestesiol.* 2005 Jan-Feb;71(1-2):39-52.

[2]. Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis Associated Encephalopathy. *Adv Med.* 2014;2014:762320. doi: 10.1155/2014/762320. Epub 2014 Sep 30. PMID: 26556425; PMCID: PMC4590973.

[3]. Rezende E, Silva JM Jr, Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics (Sao Paulo).* 2008 Aug;63(4):457-64.

- [4]. Silva E, Almeida PM, Sogayar ACB, Mohovic T, Oliveira SCL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study) Crit Care. 2004;8:R251–R260. doi: 10.1186/cc2892.
- [5]. Chen, J., Shi, X., Diao, M. et al. A retrospective study of sepsis-associated encephalopathy: epidemiology, clinical features and adverse outcomes. BMC Emerg Med 20, 77 (2020).
- [6]. Schramm P, Klein KU, Falkenberg L, Berres M, Closhen D, Werhahn KJ, David M, Werner C, Engelhard K. Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. Crit Care. 2012 Oct 4;16(5):R181.
- [7]. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, Benghanem S, Bozza FA, Sharshar T. Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review. Neurotherapeutics. 2020 Apr;17(2):392-403.
- [8]. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801–810.
- [9]. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. Crit Care Med. 1993;21:98–103.
- [10]. Sonnevile R, de Montmollin E, Poujade J, Garrouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M, Mariotte E, Argaud L, Barbier F, Goldgran-Toledano D, Marcotte G, Dumenil AS, Jamali S, Lacave G, Ruckly S, Mourvillier B, Timsit JF. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. Intensive Care Med. 2017 Aug;43(8):1075-1084.
- [11]. Sonnevile R, Benghanem S, Jeantin L, de Montmollin E, Doman M, Gaudemer A, Thy M, Timsit JF. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective. Crit Care. 2023 Oct 5;27(1):386.
- [12]. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. JAMA. 1996 Feb 14;275(6):470-3.
- [13]. Gofton, T., Young, G. Sepsis-associated encephalopathy. Nat Rev Neurol 8, 557–566 (2012).
- [14]. Hopkins R. O., Weaver L. K., Chan K. J., Orme J. F., Jr. Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome. Journal of the International Neuropsychological Society. 2004;10(7):1005–1017.

- [15]. Scarlatescu, F.; Scarlatescu, E.; Thachil, J.; Tomescu, D.R.; Bartos, D. The Fibrinolytic System in Bacterial Sepsis: A Comprehensive Review of Current Assessment Methods. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 6055.
- [16]. Nickel KF, Renné T. Crosstalk of the plasma contact system with bacteria. *Thromb Res.* 2012 Oct;130 Suppl 1:S78-83.
- [17]. van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost.* 2014 Oct;112(4):640-8.
- [18]. Ma L, Dorling A. The roles of thrombin and protease-activated receptors in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012 Jan;34(1):63-72.
- [19]. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med.* 1989 May 4;320(18):1165-72.
- [20]. Gando S, Hayakawa M, Sawamura A, Hoshino H, Oshiro A, Kubota N, Jesmin S. The activation of neutrophil elastase-mediated fibrinolysis is not sufficient to overcome the fibrinolytic shutdown of disseminated intravascular coagulation associated with systemic inflammation. *Thromb Res.* 2007;121(1):67-73.
- [21]. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest.* 2011 Feb;139(2):271-278.
- [22]. Scarlatescu F, Scarlatescu E, Tomescu DR, Bartos D. The Correlation of Hemostatic Parameters with the Development of Early Sepsis-Associated Encephalopathy. A Retrospective Observational Study. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2024 Oct 31;10(4):329-336.
- [23]. Keh D, Trips E, Marx G, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(17):1775–1785.
- [24]. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, Moerer O, Weyland A, Marx G, Gründling M, Kluge S, Kaufmann I, Ott K, Quintel M, Jelschen F, Meybohm P, Rademacher S, Meier-Hellmann A, Utzolino S, Kaisers UX, Putensen C, Elke G, Ragaller M, Gerlach H, Ludewig K, Kiehntopf M, Bogatsch H, Engel C, Brunkhorst FM, Loeffler M, Reinhart K; for SepNet Critical Care Trials Group. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Sep 1;176(9):1266-76.

- [25]. Schmoch T, Möhnle P, Weigand MA, Briegel J, Bauer M, Bloos F, Meybohm P, Keh D, Löffler M, Elke G, Brenner T, Bogatsch H; SepNet–Critical Care Trials Group. The prevalence of sepsis-induced coagulopathy in patients with sepsis - a secondary analysis of two German multicenter randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2023 Jan 12;13(1):3.
- [26]. Scarlatescu F, Scarlatescu E, Bartos D, Early clinical, laboratory, and imaging correlates of neurological dysfunction in adults presenting to the emergency department with sepsis: a single-center retrospective study, *Juntendo Medical Journal*, 2026.
- [27]. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Critical care medicine* 1990;18(8):801-6.
- [28]. Zhang L, Yu C-h, Guo K-p, Huang C-z, Mo L-y. Prognostic role of red blood cell distribution width in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunology* 2020;21(1):40.
- [29]. Singh S, Diwakar N, Jha R, Vatsa P, Ahmad A. Assessing the Prognostic Accuracy of Red Cell Distribution Width for Predicting Mortality in Sepsis Patients: A Comparative Study With Serum Lactate and the Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score. *Cureus* 2025;17(3):e80056.
- [30]. Pendlebury ST, Thomson RJ, Welch SJV, Kuker W, Rothwell PM, Study ftOV. Utility of white matter disease and atrophy on routinely acquired brain imaging for prediction of long-term delirium risk: population-based cohort study. *Age and Ageing* 2021;51(1).
- [31]. Li Y, Chen JQ, Wang H, Yang JJ, Ji MH. Frontal, temporal, cerebellar changes link to sepsis survivors' cognitive issues: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *World journal of psychiatry* 2025;15(10):108861.
- [32]. Nakae R, Sekine T, Tagami T, et al. Rapidly progressive brain atrophy in septic ICU patients: a retrospective descriptive study using semiautomatic CT volumetry. *Crit Care* 2021;25(1):411.
- [33]. Gu W, Zhong J, Lyu C, et al. An approach for the emergency diagnosis and treatment of sepsis-associated encephalopathy in elderly individuals: a literature review. *World journal of emergency medicine* 2025;16(5):415-22.