

## Septic encephalopathy – diagnostics and treatment

### *Encefalopatia w przebiegu zakażeń – postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne*

Joanna Rybacka-Mossakowska<sup>1</sup>, Natalia Jawień<sup>2</sup>, Piotr Smuszkiewicz<sup>2</sup>, Krzysztof Kusza<sup>2</sup>, Sławomir Michalak<sup>1</sup>



Received 2.04.2018

Accepted 16.05.2018

#### AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Zakład Neurochemii i Neuropatologii, Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
- 2 Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

#### KEYWORDS

- sepsis
- qualitative consciousness disturbances
- delirium
- septic encephalopathy

#### SŁOWA KLUCZOWE

- sepsa
- jakościowe zaburzenia świadomości
- zespół majaczeniowy
- septyczna encefalopatia

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Joanna Rybacka-Mossakowska  
Zakład Neurochemii i Neuropatologii,  
Katedra Neurologii, Uniwersytet Medyczny  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań  
phone: +48 61 8691 443, fax: 61 8691 444  
email: [joannarybacka@gmail.com](mailto:joannarybacka@gmail.com)

#### ABSTRACT

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a central nervous system disorder which develops in the course of an infection. About 1/3 of patients with an infection manifest qualitative consciousness disturbances possibly related to SAE. This phenomenon is underdiagnosed in both the general and specialised practices and in particular in the emergency medicine settings.

This review paper is aimed at specifying the pathomechanisms, diagnostic procedures and differential diagnostics of SAE.

The SAE diagnosis is possible in patients with qualitative or quantitative consciousness disturbances or a cognitive and executive functioning impairment who fulfil the sepsis diagnostic criteria. In differential diagnosis and monitoring of SAE patients the clinimetric methods are used: Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS), Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA), along with neurophysiology (electroencephalography), neuroimaging (magnetic resonance imaging) and laboratory tests (C-reactive protein, procalcitonin, biomarkers of central nervous system and blood-brain barrier damage). The treatment of SAE patients is based on the infection control and homeostasis maintenance. During symptomatic treatment, benzodiazepines should be avoided, and dexmedetomidine seems to be beneficial. Potentially,

the treatment with intravenous immunoglobulins may be favourable.

#### STRESZCZENIE

Septyczna encefalopatia (SAE, *sepsis associated encephalopathy*) jest zaburzeniem czynności ośrodkowego układu nerwowego rozwijającym się w przebiegu zakażenia. U około 1/3 chorych z zakażeniami występują jakościowe zaburzenia świadomości, które mogą być związane z SAE. Zjawisko to jest niedoszacowane w praktyce ogólnolekarskiej i specjalistycznej, zwłaszcza w medycynie stanów nagłych.

Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie patomechanizmów, metod rozpoznawania i diagnostyki różnicowej SAE.

Rozpoznanie SAE możliwe jest u chorych z ilościowymi lub jakościowymi zaburzeniami świadomości, czynności poznawczych i wykonawczych, którzy spełniają

kryteria diagnostyczne sepsy. W diagnostyce różnicowej i monitorowaniu chorych z SAE wykorzystywane są metody klinimetryczne – skala sedacji-pobudzenia Richmond (RASS), Metoda Oceny Splątania na Oddziale Intensywnej Terapii (MOSOIT) (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*, CAM-ICU) i skala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*), badania neurofizjologiczne (elektroencefalografia), neuroobrazowanie (tomografia jądrowego rezonansu magnetycznego) i laboratoryjne (białko C reaktywne, prokalcytonina, biomarkery uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego lub bariery krew-mózg). Postępowanie z chorymi, u których rozpoznano SAE, polega przede wszystkim na leczeniu zakażenia i utrzymaniu homeostazy, w leczeniu objawowym unikać należy benzodiazepin, a korzystne działanie wydaje się mieć deksmedetomidyna. Potencjalnie korzystne może być zastosowanie dożylnych immunoglobulin.

#### Introduction

Qualitative consciousness disturbances constitute an underestimated, yet quite a frequent issue in the neurological practice, both at the level of a hospital emergency ward/A&E unit and during consultations at the internal medicine wards and intensive care units. Not infrequently, are they also a reason for referring patients to psychiatric consultations. An infection of the respiratory or urinary system and, in consequence, a generalised infection (sepsis) are frequent causes of an emergence of the qualitative consciousness disturbances/delirium.

In their review paper devoted to sepsis-associated encephalopathy (SAE), Zampieri *et al.* (2011) quote a fragment of *Anna Karenina* by Leo Tolstoy; however, to illustrate SAE fully, a wider part of this literary work should be quoted:

*And she tossed about on the bed. The doctors said that it was puerperal fever, and that it was ninety-nine chances in a hundred it would end in death. The whole day long there was fever, delirium, and unconsciousness. At midnight the patient lay without consciousness, and almost without pulse. The end was expected every minute. Vronsky had gone home, but in the morning he came to inquire, and Alexey Alexandrovitch meeting him in the hall, said:*

— “Better stay, she might ask for you,” and himself led him to his wife’s boudoir.

*Towards morning, there was a return again of excitement, rapid thought and talk, and again it ended in unconsciousness. On the third day, it was the same thing, and the doctors said there was hope. (L. Tolstoy, Anna Karenina)*

Potential reversibility of SAE (“**there is hope**” in Tolstoy’s work) became the greatest motivation for this

paper prepared by neurologists practitioners and intensive care unit doctors. The aim of this paper is to provide an insight for neurologists, psychiatrists and general practitioners into the issues regarding disturbances of the central nervous system in the course of infections.

Delirium in the course of an infection was first described in medical literature by Kingsmill Jones (1903) and suggested the same factors cause fever and brain disturbances. Jones’s observations initiated studies on the dependency between a developing inflammatory condition and an impairment of the central nervous system.

#### Definition

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to an infection. If there are accompanying circulatory, metabolic or cellular dysfunctions, which are linked with a higher mortality, septic shock is diagnosed (guidelines for the Surviving Sepsis Campaign of 2016).

SEA belongs to frequent disorders of the central nervous system which develop in the course of an infection. Any sepsis-related brain dysfunction is defined as SAE (Zampieri *et al.* 2011).

#### Epidemiology

The most frequently cited paper regarding sepsis epidemiology is the work of Angus *et al.* (2001), in which prevalence of sepsis is assessed to be at 300/100 000 annually. According to Fleishman *et al.* (2016), the analysis

of reports published between 1979 and 2015 revealed that sepsis prevalence was 288/100 000 citizens/year (between 1995 and 2015: 437/100 000 citizens/year), and severe sepsis 148/100 000 (between 1995 and 2015: 270/100 000 citizens/year). Mortality was 17% for sepsis and 26% for severe sepsis. Due to the changes of the SCC guidelines, statistical data covering the currently-binding definitions is not available yet. It should be mentioned that collected epidemiological data refer to the situation in developed countries.

Delirium occurs in 32.3% of sepsis patients (Salluh *et al.* 2010). Depending on the assumed classification criteria, SAE constitutes 8 to 70% of consciousness dysfunctions among patients hospitalised at intensive care units (Sprung *et al.* 1990, Ebersoldt *et al.* 2007).

### Clinical symptoms

Symptoms of SAE include mild concentration dysfunctions, disorientation, agitation, cognitive and executive dysfunctions, sleepiness as well as severe consciousness dysfunctions, including coma. Consciousness dysfunctions in sepsis patients reveal unfavourable prognosis and increased mortality risk.

There might also be the symptoms of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the form of vision disorders, epileptic seizures and consciousness dysfunctions. In 23.6% of cases, PRES was connected with infection or sepsis, and PRES symptoms occurred up to 30 days after the infection (Bartynski *et al.* 2006).

### Diagnosis of SAE

Sepsis is diagnosed on the basis of international guidelines for Surviving Sepsis Campaign 2016, and attention disturbances, disorientation, agitation, cognitive and executive disorders and consciousness disturbances point to SAE. However, a diagnosis of SAE is done in the process of excluding other causes of the aforementioned symptoms, and first and foremost the effect of medications, central nervous system disorders and electrolyte disturbances.

### Clinimetric methods of SAE patients evaluation

In the clinimetric assessment of patients suffering from SAE the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) was applied (Table 2) (Sessler *et al.* 2002).

If a RASS result is “-3” or more, the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) is used (Table 3) (Ely *et al.* 2001, Kotfis *et al.* 2014). CAM-ICU is the most useful scale to assess delirium at ICUs.

The assessment of organ functioning is performed by means of the SOFA scale (The Sequential Organ Failure Assessment score) which helps to assess dysfunctions of respiratory and circulatory system, liver, kidneys as well as abnormalities of the coagulation and nervous systems (Table 4).

Once delirium is diagnosed, its causes other than sepsis should be analysed in order to perform a differential diagnosis (Fig. 1)

**Table 1** Definitions and diagnostic criteria for sepsis and septic shock

Terms and criteria	Previous (1991, 2001)	Actual (2016)
<b>Sepsis</b>	SIRS caused by an infection	Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to an infection; this response injures its own tissues and organs (corresponds to previous “severe sepsis”)
Severe sepsis	Sepsis leading to organ failure or dysfunctions (or systems of organs → see below); corresponds to the term “sepsis” in the new terminology	Corresponds to “sepsis” see above
Criteria to diagnose organ dysfunctions	Used to diagnose severe sepsis	Used to diagnose severe sepsis — sudden increase of the SOFA score by $\geq 2$ points <sup>a</sup> , with accompanying infection or suspected infection
<b>Septic shock</b>	A form of severe sepsis with acute circulatory failure characterised by persistent hypotension (systolic blood pressure $< 90$ mm Hg, mean $< 65$ mm Hg or a drop in systolic blood pressure by $> 40$ mm Hg) persisting despite adequate fluid resuscitation (hence requiring blood vessel shrinking medications)	Sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality Diagnosed when despite adequate fluid resuscitation the following persist: 1) <b>hypotension</b> requiring antihypotensive agents to maintain the mean arterial pressure of $\geq 65$ mm Hg and 2) <b>a serum lactate level</b> of $> 2$ mmol/l
Defining intensification of inflammatory reaction	The use of definition of sepsis— SIRS, i.e. $\geq 2$ out of the following symptoms: 1) body temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$ 2) heart rate $> 90/\text{min}^{\text{c}}$ 3) respiratory rate $> 20/\text{min}$ or $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg 4) white blood cell count $> 12\ 000/\mu\text{l}$ or $< 4000/\mu\text{l}$ , or $> 10\%$ immature bands	Not provided (it was assumed that an inflammatory reaction is only one and not the most important component of the host response to infection; organ dysfunctions was stressed assuming that they significantly increase the probability of mortality)

**Table 2** The Richmond Agitation-Sedation Scale (Sessler *et al.* 2002, following Dobrowolska *et al.* 2015)

Score	Patient's condition	Description
+4	Combative	Overly combative or violent, danger to staff
+3	Very agitated	Pulls at or removes tubes or catheters, aggressive
+2	Agitated	Frequent non-purposeful movement, fights ventilator
+1	Restless	Anxious or apprehensive but movements not aggressively vigorous
<b>0</b>	<b>Alert and calm</b>	<b>Standard</b>
-1	Drowsy	Not fully alert, but has sustained awakening to voice (eye opening > 10 s)
-2	Light sedation	Briefly awakens to voice (eye opening < 10 s)
-3	Moderate sedation	Movement or eye opening to voice
-4	Deep sedation	No response to voice, but any movement to physical stimulation

**Table 3** Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU

<b>Feature 1.</b> Acute change or fluctuating course of mental status 1A: Is there evidence of an acute change in mental status from the baseline? 1B: Has the patient's mental status fluctuated during the past 24 hours which was evidenced by fluctuation on the RASS scale, Glasgow Scale or previous delirium assessment?	<b>Absent</b> <b>Present – feature 2</b>
<b>Feature 2.</b> Inattention • Directions: Say to the patient, „I am going to read you a series of 10 letters. Whenever you hear the letter “A,” indicate by squeezing my hand. Reads letters from the following letter list in a normal tone: S A V E A H A A R T Errors are counted when the patient fails to squeeze on the letter “A” and when the patient squeezes on any letter other than “A”. If the patient is unable to perform the test, perform the picture test.	<b>0–2 errors – no delirium</b> <b>&gt; 2 errors – feature 3</b>
<b>Feature 3.</b> Altered level of consciousness RASS Score	<b>RASS &gt;0 – delirium</b> <b>RASS = 0 – feature 4</b>
<b>Feature 4.</b> Disorganised thinking • Yes/No Questions 1. Will a stone float on water? 2. Are there fish in the sea? 3. Does one pound weight more than two pounds? 4. Can you use a hammer to pound a nail? • Say to patient: “Hold up this many fingers” (Examiner holds two fingers in front of patient). • “Now do the same thing with the other hand” (Not repeating the number of fingers).	1 point for each correct answer (max. 4) <b>0–1 error – no delirium</b> <b>&gt;1 error – delirium</b>

**Table 4** Assessment outline on the SOFA scale. P<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – partial oxygen pressure [mmHg], FiO<sub>2</sub> – fraction of inspired oxygen [%], SaO<sub>2</sub> – oxygen saturation [%]

SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiratory</b>					
P <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mm Hg] or SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [%]	> 400	< 400 221–301	< 300 142–220	< 200 67–141 + respiratory support	< 100 < 67 + respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets [10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ]	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Liver</b>					
Bilirubin [mg/dl]	< 1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	> 12.0
<b>Cardiovascular</b>					
Orthostatic hypotension	N/A	MAP < 70 mm Hg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 Noradrenaline ≤ 0.1 [µg/kg/min]	Dopamine > 15 Noradrenaline > 0.1 [µg/kg/min]
<b>Central Nervous System</b>					
Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	< 6

<b>T</b>	<b>Toxins:</b> congestive cardiac failure, shock, dehydration, medications, a new organ failure (liver, kidneys)
<b>H</b>	<b>Hypoxemia</b>
<b>I</b>	<b>Infections:</b> sepsis, inflammation, immobilisation, a new hospital infection?
<b>N</b>	<b>Non-pharmacologic interventions:</b> early mobilisation/early exercising, hearing aid, glasses, special and temporal orientation, sleep hygiene, music, noise control
<b>K</b>	<b>K+</b> and other electrolyte and metabolic abnormalities

**Figure 1** A mnemotechnical method to analyse the causes of delirium (our modification on the basis of the algorithm presented at [www.proicu.pl](http://www.proicu.pl) – “Myśl o majaczeniu”)

### Patomechanisms of development of sepsis-associated encephalopathy

Mechanisms of SAE development have not been fully understood yet. SAE develops in patients without affecting the central nervous system with an inflammatory process; however, during its course the blood-brain barrier is damaged and there comes to dysfunctions of endothelium, cerebral blood flow and neurotransmitters secretion. What also facilitates the emergence of SAE symptoms is circulating inflammatory mediators, metabolic disorders and cellular hypoxia which leads to the dysfunction of neurons and, as a consequence, even to their death. The SAE symptoms may emerge in the initial phase of sepsis, however, cognitive dysfunctions may remain for a longer period of time (Chaudhry and Kumar Duggal 2014).

Mediators of inflammation which emerge in the course of sepsis, i.e. cytokines and chemokines, such as the tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), the transforming growth factor beta (TGF  $\beta$ ) and the monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) modify the expression of receptors for AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) and NMDA (N-methyl-D-aspartate receptors) (Stellwagen and Malenka 2006). It has been observed in recent experimental studies (Zhang *et al.* 2017) that in the course of sepsis there comes to a decrease of the NMDA receptors expression within hippocampus, which is significant for the development of cognitive functions. At the same time, the application of the co-agonist for the NMDA receptors such as D-serine has a beneficial effect on cognitive functions and hippocampus structure in experimental conditions of sepsis (Lauro *et al.* 2014, Zhang *et al.* 2017).

Mediators of inflammation, IL-1 $\beta$  in particular, may also cause microglia activation, which can be observed at very early stages of SAE development. TNF- $\alpha$  induces development of neutrophilic infiltration, neuronal apoptosis and cerebral oedema as a result of the activation of expression of aquaporin 4 which is an aqueous channel in astrocytes and ependymal cells (Alexander *et al.* 2008). On the other hand, throughout the activation of cyclooxygenase 2 in glia cells and stimulation of prostaglandin production, prostaglandin E2 in particular, IL-6 activates the hypothalamus-hypophysis-adrenal gland axis and causes an increase of body temperature and behavioural disturbances (Ikeda *et al.* 2005). The complement system is also activated and it activates the inducible nitric oxide synthase (iNOS) and aquaporin 4 expression, leading to the development of brain oedema as well as necrosis and apoptosis of neural cells (Jakob *et al.* 2007).

In the course of SAE, microglia is also activated. Microglia cells are composed of macrophages present within the central nervous system which participate in the reparatory processes. They migrate to a damaged site, proliferate, secrete cytokines (TNF, IL-1 $\beta$  and interleukin-12) and enzymes (e.g. NOS, cyclooxygenase-2). The activated microglia is characterised by altered morphology, cytokine and chemokine secretion, nitric oxide, free oxygen radicals and metalloproteinases. These factors may have a toxic effect on neurones. Furthermore, microglia cells are engaged in tryptophan metabolism. Disturbances of tryptophan metabolism are linked with a risk of delirium syndrome development (Pandharipande *et al.* 2009). Kynurenine metabolism, which is the main tryptophan metabolism pathway, was observed in macrophages and microglia cells (Guillemin GJ *et al.* 2003). L-Kynurenine (L-KYN) is a substrate for other kynurenine pathway metabolites (kynurenines). It is transformed into four metabolites: 3-hydroxykynurenine (3-HK), anthranilic acid (ANA), quinolone acid (QUIN) and kynurenic acid (KYNA). All the enzymes necessary for the transformations of L-KYN are present in astrocytes and microglial cells (e.g. kynurenine aminotransferase (KAT)) (Guillemin *et al.* 2001). It was observed that intensification of metabolism in the kynurenine pathway is linked with an increased mortality in critical patients (Adams Wilson *et al.* 2012). Tryptophan transformation into kynurenine and quinolone acid is a “neurotoxic” pathway, while tryptophan metabolism into kynurenic acid has a “neuroprotective” effect. Due to this reason, the studies on the kynurenine pathway metabolites may provide new biomarkers of the development risk and prognosis in patients with sepsis complications arising in the central nervous system.

In the course of sepsis, mitochondria functioning is disturbed, which leads to a considerable damage of host cells. At the early stage of sepsis, the production of ATP in mitochondria decreases as a result of effect of cytokines, reactive oxygen species and nitric oxide (Azevedo 2010). Nitric oxide decreases the oxygen affinity of cytochrome c

oxidase, and by this leads to cellular apoptosis (Moncada and Balanos 2006). Mitochondria are the most important source of cellular ATP and they play a key role in calcium maintaining homeostasis and apoptosis initiation (DiMauro *et al.* 2003).

Inflammatory reactions within the nervous system disturb cellular metabolism in the mechanism of oxidative stress which develops as a result of changes in mitochondrial respiration processes (Semmler *et al.* 2007). Dysfunction of complexes of mitochondrial respiratory system was observed in the brains of animals with experimental sepsis (Comim *et al.* 2008). Dysfunctions of mononuclear cells mitochondria in peripheral blood were observed in children in septic shock (Weiss *et al.* 2015). Mononuclear cells of peripheral blood constitute at the moment an easily obtainable material for mitochondrial studies and studies on their respiratory system which may provide new data clinically useful in terms of SAE.

### Laboratory monitoring methods of SAE patients with SAE

#### EEG

Encephalography (EEG) may prove to be a useful tool in differential diagnostics of consciousness disorder in patients with infections which enables to exclude a non-convulsive epileptic state. However, in the course of SAE the following five types of records were observed of bioelectric activity of the brain in EEG (Young *et al.* 1990):

- a) normal record,
- b) theta waves,
- c) delta waves,
- d) three-phase waves,
- e) suppression.

Three-phase waves and suppression of brain bioelectric activity were observed in the course of severe sepsis-related encephalopathy, and theta waves were more frequent in a milder form of SAE.

#### Magnetic resonance imaging (MRI)

Neuroimaging, similarly to EEG, is significant mainly in differential diagnostics of SAE with pathologies of the central nervous system which may develop in the course of an infection: a stroke, cerebral sinus venous thrombosis, encephalitis, autoimmune encephalitis and PRES.

However, in 55% of patients suffering from SAE and septic shock lesions in white matter were observed in the form of hyperintense foci in the FLAIR sequence (fluid-attenuated inversion recovery) which were located in the perivascular space, which suggests the damage of the brain-blood barrier.

### Laboratory tests

High concentrations of the C-reactive protein (CRP) and procalcitonin in patients hospitalised at intensive care units correlate with the duration of the central nervous system damage both in patients with sepsis and without the infection (Mc Granne *et al.* 2011). It is interesting to observe the dependency between a high CRP concentration with the dysfunctions of autoregulation of cerebral circulation and the SAE development (Pfister *et al.* 2008). Furthermore, an impairment of reactivity of cerebral arterioles towards factors dilating their lumen was observed (Szatmari *et al.* 2010).

On the other hand, an increase of TNF- $\alpha$  concentration, the soluble TNF receptor (sTNFR), IL-6 and the IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) negatively correlated with efficiency of declarative memory (Krabbe *et al.* 2005). sTNFR concentration is an independent factor linked with the presence of delirium in patients hospitalised at intensive care units (Girard *et al.* 2012).

Additionally, an increase of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) from 20 to 300 ng/ml was connected with a decrease of the risk of delirium syndrome (OR = 0.3). A beneficial effect of MMP-9 on brain plasticity is a probable cause of this dependence (Nagy *et al.* 2006).

In various pathologies of the central nervous system (a cerebral stroke, a craniocerebral injury, postanoxic encephalopathy) the effect of S100 $\beta$  protein and neuron-specific enolase (NSE) were studied (Każmierski, Michalak *et al.* 2013).

The S100 $\beta$  protein is present in cytoplasm and astrocyte processes and its function is to bind calcium. An increase of its level in serum is observed even prior to neuronal defect or even without damaging them, yet, after an increased permeability of the blood-brain barrier. These observations lead to the S100 $\beta$  protein not only as a marker of neuronal damage, but also as a marker of the blood-brain barrier damage.

NSE is an enolase isoenzyme, i.e. a glycolysis enzyme situated in neurons and other neuroectodermal cells. An increase of concentration/activity of NSE in serum was observed in the central nervous system pathologies (a stroke, intracerebral haemorrhage, cranial-cerebral injury, postanoxic encephalopathy).

In patients suffering from sepsis, the S-100 $\beta$  concentration increased in 42% and NSE in 53% of cases. This increase correlated with a high score on the SOFA scale and mortality within 4 days after admission (Nguyen *et al.* 2006). Encephalopathy symptoms were more frequent in patients with an increased level of the S-100 $\beta$  protein, while concentrations of > 4  $\mu\text{g/l}$  were linked with a severe cerebral ischaemia or intracerebral haemorrhage; and concentrations of < 2  $\mu\text{g/l}$  — with multiple ischaemic foci caused by embolism (Nguyen *et al.* 2006).

### Therapeutic procedure in SAE

So far, no effective method of SAE treatment has been developed; therefore, the procedure with patients diagnosed with SAE consists mainly in healing the infection and maintaining homeostasis. The symptomatic therapy covers the application of sedative and analgetic medications, mainly in cases which require mechanic ventilation.

Benzodiazepines constitute a group of medications which pose numerous risks for SAE patients. It was documented that the risk of delirium increases after the application of benzodiazepines at intensive care units (Marcantonio *et al.* 1994). It was shown (Pandharipande *et al.* 2006) that administration of lorazepam is an independent factor of development of delirium symptoms in patients hospitalised at intensive care units. The use of long-acting benzodiazepines poses a greater risk of development of delirium syndrome (OR = 5.4) than in the case of short-acting agents (OR = 2.6); a similar effect is obtained with higher doses (OR = 3.3) than lower ones (OR = 2.6) (Marcantonio *et al.* 1994).

Dexmedetomidine proved to predominate over benzodiazepines. It is the agonist for adrenergic alpha-2 receptors and in the MENDS trial (the Maximising Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction trial) revealed a lower risk of development of delirium syndrome in mechanically ventilated patients (Pandharipande *et al.* 2007) than lorazepam administered in a continuous intravenous infusion. As far as pain intensification is concerned, interactivity of patients sedated with dexmedetomidine was better than of those sedated with midazolam or propofol (Jakob *et al.* 2012). However, hypotonia and bradycardia were more frequent after administration of dexmedetomidine. Due to the risk of respiratory and circulatory complications, the use of this medication was limited only to the intensive care units, under a continuous monitoring of vital parameters.

A comparison of efficacy of lorazepam and dexmedetomidine treatments was performed in sepsis patients and a longer period free from delirium symptoms as well as mortality rate drop were observed in a 28-day observation after administration of dexmedetomidine (hazard ratio = 0.3) (Pandharipande *et al.* 2010). Nevertheless, the result of this study should be interpreted taking into consideration its limitations regarding randomisation, a small studied group and also a difficult to determine unanimously mechanism of the obtained observations. They may be both a result of a favourable effect of dexmedetomidine and an unfavourable effect of benzodiazepine.

Benzodiazepines reveal an unfavourable effect on the unspecific immunological response related to neutrophil granulocytes (Finnerty *et al.* 1991) and macrophages (Kim *et al.* 2006). On the other hand, excitement of the  $\alpha$ 2-adrenergic receptors excites phagocytosis throughout macrophages which leads to an effective elimination of microorganisms (Weatherby *et al.* 2003, Miles *et al.* 1996,

Gets *et al.* 2005), with a slight effect on the activity of neutrophil granulocytes (Nishina *et al.* 1999). Furthermore, a favourable effect of dexmedetomidine may result from its ability to inhibit apoptosis in the central nervous system (Ma *et al.* 2004).

An incidental effect of drotrecogin alfa activated (Dro-tAA) on the course of sepsis was studied and its favourable effect on the central nervous system was observed, which was expressed by a drop in the S-100 $\beta$  protein concentration (Spapen *et al.* 2010). A beneficial effect of the activated protein C (APC) may result from its favourable effect on blood vessel endothelia and microcirculation. However, the PROWESS-SHOCK study did not confirm the statistically significant 28-day mortality reduction in patients in septic shock and, taking into consideration a high risk of haemorrhagic complications, this medication was withdrawn from therapy (Ranieri *et al.* 2012).

Recently, a favourable effect of intravenous immunoglobulins on the course of SAE has been considered (Esen *et al.* 2017). Among mechanisms of action of intravenous immunoglobulins which could be beneficial in the course of SAE the following should be taken into consideration:

- Inactivation of pathogenic antibodies throughout blocking their Fc fragment in the crystallisation process (Stangel and Compston, 2001);
- A blocking effect on the pro-apoptotic pathway of the first apoptosis signal receptor (receptor Fas) (Prasad *et al.* 1998);
- Regulation of complement elements (Basta *et al.* 2003);
- Effect on cytokine secretion (Crow *et al.* 2007);
- Inhibition of recruitment, rolling and adhesion of leucocytes to endothelia (Jonas *et al.* 1995) throughout inhibition of expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on endothelial cells, and by this, its reaction with selectins E and P (Jonas *et al.* 1995);
- Lymphocyte T excitement blocking (Toungouz *et al.* 1995);
- Lymphocyte and monocyte apoptosis induction (Negi *et al.* 2007).

### Summary

Sepsis-associated encephalopathy is a dysfunction of the central nervous system which develops in the course of infection both as a result of inflammatory and neurodegenerative mechanisms. The complexity of this pathology requires that a full spectrum of pathomechanisms be taken into consideration in the diagnostic process and therapeutic procedure.

### Conclusions

1. Sepsis-associated encephalopathy (SAE) should be taken into consideration among the causes of qualitative

disturbances of consciousness in patients at hospital emergency rooms and admission rooms.

2. In patients with the quantitative or qualitative disturbances of consciousness as well as cognitive and executive functions who meet the diagnostic criteria for sepsis it is possible to diagnose SAE.
3. In the differential diagnostics and monitoring the SAE patients the clinimetric methods are applied — the

scales: RASS, CAM-ICU and SOFA, as well as neurophysiological and laboratory tests.

4. Procedures with patients diagnosed with SAE consist mainly in healing the infection and maintaining homeostasis, and in the symptomatic treatment benzodiazepines should be avoided and dexmedetomidine seems to have a beneficial effect. A potentially favourable effect may be obtained with intravenous immunoglobulins. ■

## Wprowadzenie

Jakościowe zaburzenia świadomości stanowią niedoceniany, choć często występujący, problem w praktyce neurologicznej zarówno na poziomie szpitalnego oddziału ratunkowego/izby przyjęć, jak i podczas konsultacji w oddziałach chorób wewnętrznych oraz intensywnej terapii. Nierzadko są one również powodem zlecenia konsultacji psychiatrycznych. Infekcja układu oddechowego lub układu moczowego, a w końcu uogólnione zakażenie (sepsa) są częstymi przyczynami wystąpienia jakościowych zaburzeń świadomości/zespołu majaczeniowego.

Zampieri i wsp. (2011) w przeglądowym artykule poświęconym septycznej encefalopatii (SAE, *sepsis associated encephalopathy*) bardzo trafnie cytują fragment *Anny Kareniny* Lwa Tołstoja, choć w celu pełnego zilustrowania SAE należałoby przytoczyć ów literacki utwór w szerszym zakresie niż uznał to autor:

*I poczęła się miotać na postaniu. Doktor specjalista, a z nim reszta doktorów orzekli, że to gorączka połogowa, która w dziewięćdziesięciu dziewięciu wypadkach na sto kończy się śmiercią. Przez cały dzień trwała gorączka, maligna i nieprzytomność. Około północy chora leżała bez czucia i prawie bez pulsu. Z minuty na minutę, oczekiwano zgonu. Wroński pojechał do domu, rano jednak wrócił po wiadomości. Karenin spotkał go w przedpokoju i rzekł mu:*

— Niech pan zostanie, może o pana zapyta — i sam zaprowadził go do gabinetu żony.

*Nad ranem znów zaczęło się podniecenie, ożywienie i szybki bieg myśli i słów, a skończyło się to znowu utratą przytomności. Na trzeci dzień powtórzyło się to samo i doktorzy orzekli, że jest nadzieja. (Tołstoj L, *Anna Karenina*)*

Potencjalna odwracalność SAE („**jest nadzieja**” u Tołstoja) stała się najważniejszą motywacją dla niniejszego opracowania przygotowanego przez praktykujących lekarzy neurologów i lekarzy oddziału intensywnej terapii. Celem niniejszego opracowania jest przybliżenie lekarzom neurologom, psychiatrom i lekarzom praktykującym ogólnie, problematyki zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażeń.

Majaczenie w przebiegu infekcji opisał po raz pierwszy w medycznej literaturze Kingsmill Jones (1903)

i wskazywał na ten sam czynnik powodujący gorączkę i zaburzenia czynności mózgu. Obserwacje Jonesa zainicjowały badania nad zależnością między rozwijającym się stanem zapalnym a upośledzeniem czynności ośrodkowego układu nerwowego.

## Definicja

Sepsa jest zagrażającą życiu dysfunkcją narządową spowodowaną zaburzoną regulacją odpowiedzi na zakażenie. W przypadku dołączenia się zaburzeń ze strony układu krążenia, metabolicznych i na poziomie komórkowym, wiążących się z większym ryzykiem zgonu rozpoznaje się wstrząs septyczny (wytyczne *Surviving Sepsis Campaign* z 2016 roku).

SAE należy do nierzadko występujących zaburzeń czynności ośrodkowego układu nerwowego rozwijających się w przebiegu zakażenia. Jako SAE definiuje się każde zaburzenie czynności mózgu związane z sepsą (Zampieri i wsp. 2011).

## Epidemiologia

Najczęściej cytowanym artykułem dotyczącym epidemiologii sepsy pozostaje doniesienie Angusa i wsp. (2001), w którym występowanie sepsy określa się na 300/100 000 mieszkańców/rok. Według Fleischmana i wsp. (2016), analiza raportów z lat 1979–2015 wykazała, że częstość występowania sepsy wynosiła 288/100 000 mieszkańców/rok (w latach 1995–2015: 437/100 000 mieszkańców/rok), a ciężkiej sepsy 148/100 000 mieszkańców/rok (w latach 1995–2015: 270/100 000 mieszkańców/rok). Śmiertelność wynosiła 17% dla sepsy i 26% dla ciężkiej sepsy. Z powodu wprowadzenia zmian w wytycznych SCC nie są dostępne dane statystyczne uwzględniające aktualnie obowiązujące definicje. Należy dodać, że zebrane dane epidemiologiczne dotyczą sytuacji w krajach rozwiniętych.

Zespół majaczeniowy występuje w 32,3% chorych z sepsą (Salluh i wsp. 2010). W zależności od przyjętych kryteriów kwalifikacji SAE stanowi od 8 do 70% zaburzeń



świadomości wśród chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii (Sprung i wsp. 1990, Ebersoldt i wsp. 2007).

### Objawy kliniczne

Objawy SAE obejmują łagodne zaburzenia uwagi, dezorientację, pobudzenie, zaburzenia czynności poznawczych i wykonawczych, senność, aż do ciężkich zaburzeń świadomości, ze śpiączką włącznie. Zaburzenia świadomości u chorych z sepsą wskazują na złe rokowanie oraz zwiększone ryzyko zgonu.

Mogą wystąpić również objawy tylnej odwracalnej encefalopatii (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) w postaci zaburzeń widzenia, napadów padaczkowych i zaburzeń świadomości. W 23,6% przypadków chorych PRES miało związek z zakażeniem lub sepsą, a objawy PRES występowały do 30 dni od zakażenia (Bartynski i wsp. 2006).

### Rozpoznanie SAE

Sepsa rozpoznana jest na podstawie międzynarodowych wytycznych *Surviving Sepsis Campaign* 2016, a zaburzenia uwagi, dezorientacja, pobudzenie, zaburzenia czynności poznawczych i wykonawczych oraz zaburzenia świadomości wskazują na SAE. Jednakże rozpoznanie SAE dokonuje się przez wykluczenie innych przyczyn powyższych objawów, a przede wszystkim wpływu leków, chorób ośrodkowego układu nerwowego i zaburzeń elektrolitowych.

### Klinimetryczne metody oceny chorych z SAE

W ocenie klinimetrycznej chorych z SAE wykorzystuje się skalę sedacji-pobudzenia Richmond (*Richmond Agitation and Sedation Scale*, RASS, tabela 2) (Sessler i wsp. 2002).

**Tabela 1** Definicje i kryteria rozpoznania sepsy i wstrząsu septycznego

Terminy i kryteria	Dotychczasowe (1991, 2001)	Aktualne (2016)
<b>Sepsa</b>	SIRS powstały w wyniku zakażenia	Zagrażająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana zaburzoną regulacją odpowiedzi ustroju na zakażenie; odpowiedź ta powoduje uszkodzenie tkanek i narządów (odpowiada poprzedniemu pojęciu „ciężkiej sepsy”)
Ciężka sepsa	Sepsa powodująca niewydolność lub poważne zaburzenia czynności narządów (lub układów narządów → niżej); odpowiednik pojęcia „sepsa” w nowym nazewnictwie	Odpowiednikiem jest „sepsa” jw.
Kryteria rozpoznania zaburzeń czynności narządów	Używane do rozpoznania ciężkiej sepsy	Używane do rozpoznania sepsy – nagłe zwiększenie wyniku oceny w skali SOFA o $\geq 2$ pkt <sup>a</sup> , gdy występuje zakażenie lub gdy się je podejrzewa
<b>Wstrząs septyczny</b>	Postać ciężkiej sepsy z ostrą niewydolnością krążenia charakteryzującą się uporczywą hipotensją (ciśnienie tętnicze skurczowe $< 90$ mm Hg, średnie $< 65$ mm Hg lub spadek ciśnienia skurczowego o $> 40$ mm Hg) pomimo właściwej resuscytacji płynowej (wymagającą zatem stosowania leków obkurczających naczynia krwionośne)	Sepsa, w której zaburzenia ze strony układu krążenia, metaboliczne i na poziomie komórkowym są tak głębokie, że znacząco zwiększają śmiertelność; rozpoznaje się, jeśli pomimo właściwej resuscytacji utrzymuje się: 1) <b>hipotensja</b> wymagająca zastosowania leków obkurczających naczynia krwionośne do podwyższenia średniego ciśnienia tętniczego $\geq 65$ mm Hg oraz 2) <b>stężenie mleczanów</b> w surowicy $> 2$ mmol/l
Skala proponowana do wczesnego wyodrębnienia chorych zagrożonych zgonem	Nie sprecyzowano, posługiwano się zarówno kryteriami SIRS, jak i zaburzeń czynności narządów oraz obejmującymi je rozszerzonymi kryteriami rozpoznania sepsy	Ocena w skali Quick SOFA (qSOFA) – $\geq 2$ z następujących objawów: 1) zaburzenia świadomości <sup>b</sup> 2) skurczowe ciśnienie tętnicze $\leq 100$ mm Hg 3) częstotliwość oddechów $\geq 22$ /min
Określenie nasilenia reakcji zapalnej	Używane w definicji sepsy – SIRS, czyli $\geq 2$ z następujących objawów: 1) temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$ 2) częstotliwość tętna $> 90$ /min <sup>c</sup> 3) częstotliwość oddechu $> 20$ /min lub $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg 4) liczba leukocytów $> 12\ 000/\mu\text{l}$ lub $< 4000/\mu\text{l}$ , lub $> 10\%$ niedojrzałych postaci neutrofilów	Nie podano (uznano, że reakcja zapalna stanowi tylko jedną i nie najważniejszą ze składowych odpowiedzi ustroju na zakażenie; położono nacisk na zaburzenia czynności narządów, zakładając, że zwiększają one istotnie ryzyko zgonu)

<sup>a</sup> U chorych bez ostrych zaburzeń czynności narządów wynik SOFA wynosi zwykle 0.

<sup>b</sup> Wynik oceny w skali śpiączki Glasgow  $< 15$  pkt

<sup>c</sup> Może nie występować u chorych przyjmujących  $\beta$ -blokery.

$\text{PaCO}_2$  – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej, SIRS – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej

Na podstawie: *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–538 oraz *JAMA* 2016; 315: 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287

Jeśli wynik oceny w skali RASS jest większy lub równy -3 przeprowadza się ocenę według Metody Oceny Splątania na Oddziale Intensywnej Terapii (MOSOIT) (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU*) (tabela 3) (Ely i wsp. 2001, Kotfis i wsp. 2014). CAM-ICU jest najbardziej przydatną skalą w ocenie majaczenia w OIT.

Oceny wydolności narządów wewnętrznych dokonuje się na podstawie skali SOFA (*The Sequential Organ Failure Assessment score*) pozwalającej ocenić wydolność układu oddechowego, krążenia, wątroby, nerek, oraz zaburzeń w układzie krzepnięcia i w układzie nerwowym (tabela 4).

Po rozpoznaniu majaczenia należy przeanalizować jego przyczyny, inne niż sepsa w celu przeprowadzenia diagnostyki różnicowej (rycina 1).

### Patomechanizmy rozwoju septycznej encefalopatii

Mechanizmy rozwoju SAE nie zostały, jak dotąd, w pełni poznane. SAE rozwija się u chorych bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego procesem zapalnym, jednakże w jej przebiegu dochodzi do uszkodzenia bariery krew-mózg, zaburzeń czynności śródbłonnków, zaburzeń mózgowego przepływu krwi i wydzielania neuroprzekazników. Wpływ na wystąpienie objawów SAE mają również krążące mediatory zapalne, zaburzenia metabolizmu i hipoksja komórkowa, która prowadzi do upośledzenia czynności komórek nerwowych, a w końcu nawet do ich śmierci. Objawy SAE mogą wystąpić we wczesnej fazie rozwoju sepsy, ale zaburzenia czynności poznawczych mogą utrzymywać się długotrwale (Chaudhry i Kumar Duggal 2014).

**Tabela 2** Skala sedacji-pobudzenia Richmond (Sessler i wsp. 2002 za Dobrowolska i wsp. 2015)

Punktacja	Stan chorego	Opis
+4	Agresywny	Agresywny lub gwałtowny, niebezpieczny dla personelu
+3	Bardzo pobudzony	Szarpie, wyrywa rurki, cewniki, agresywny
+2	Pobudzony	Nieumyślne ruchy, nie współpracuje z respiratorem
+1	Niespokojny	Niepokój, lęk, bez agresji
<b>0</b>	<b>Czuwający i spokojny</b>	<b>Norma</b>
-1	Senny	Budzi się na stymulację głosową (otwarcie oczu > 10s)
-2	Lekka sedacja	Budzi się na stymulację głosową (otwarcie oczu < 10s)
-3	Umiarkowana sedacja	Poruszenie lub otwarcie oczu po stymulacji głosowej
-4	Głęboka sedacja	Brak reakcji na głos, poruszenie otwarcie oczu na bodziec fizyczny
-5	Bez reakcji	Brak reakcji na bodziec głosowy i fizyczny

**Tabela 3** Metoda Oceny Splątania na Oddziale Intensywnej Terapii (MOSOIT) (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit, CAM-ICU*)

Cecha	Ocena/punktacja/decyzja
<b>Cecha 1.</b> Zaburzenie lub zmienny przebieg stanu świadomości 1A: Czy stan psychiczny pacjenta zmienił się w stosunku do stanu początkowego? 1B: Czy w ciągu ostatnich 24 godzin występowały wahania stanu psychicznego pacjenta wyrażone zmianami w skali RASS, skali Glasgow lub zmianami w stosunku do wcześniejszej oceny stanu majaczeniowego?	<b>Nie</b> – brak majaczenia <b>Tak</b> – <b>cecha 2</b>
<b>Cecha 2</b> Zaburzenia koncentracji uwagi • Polecenie: „Proszę ścisnij moją dłoń kiedy usłyszysz literę A” • Przeczytaj następującą sekwencję liter:  M A Ł A C Z A R N A lub A B R A K A D A B R A  Błędy: brak ściskania dłoni na literę „A” i ściskanie dłoni na literę inną niż „A” Jeśli pacjent nie jest w stanie wykonać testu ze słowami pokaż obrazki.	<b>0–2</b> błędy – brak majaczenia  <b>&gt; 2</b> błędy – <b>cecha 3</b>
<b>Cecha 3.</b> Zmiana stanu świadomości Ocena w skali RASS	<b>RASS &gt; 0</b> – majaczenie <b>RASS = 0</b> – <b>cecha 4</b>
<b>Cecha 4.</b> Zaburzenia toku myślenia • Zadawać poniższe pytania – odpowiedzi: Tak/Nie 1. Czy kamień będzie pływał po wodzie? 2. Czy ryby są w morzu? 3. Czy jeden kilogram waży więcej niż dwa kilogramy? 4. Czy do wbicia gwoździa można użyć młotka? • Badający pokazuje dwa palce i wypowiada polecenie: „Proszę pokazać mi tyle palców, ile ja pokazuję” Następnie, nie pokazując palców, badający wypowiada polecenie: „Teraz proszę zrobić to samo drugą ręką”	1 punkt za każdą prawidłową odpowiedź (maksymalnie 4)  <b>0–1</b> błąd – brak majaczenia <b>&gt; 1</b> błąd – <b>majaczenie</b>

**Tabela 4** Schemat oceny w skali SOFA.  $P_aO_2$  – ciśnienie parcjale tlenu [mm Hg],  $FiO_2$  – odsetek tlenu we wdychanym powietrzu [%],  $SaO_2$  – saturacja tlenu [%]

SOFA	0	1	2	3	4
<b>Wydolność oddechowa</b>	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Stosunek $P_aO_2$ / $FiO_2$ [mm Hg] lub $SaO_2$ / $FiO_2$ [%]		221–301	142–220	67–141 + respiratoroterapia	< 67 + respiratoroterapia
<b>Układ krzepnięcia</b>					
Liczba płytek krwi [ $10^3$ /mm <sup>3</sup> ]	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Wydolność wątroby</b>					
Stężenie bilirubiny [mg/dl]	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	> 12,0
<b>Wydolność układu sercowo-naczyniowego</b>					
Podciśnienie ortostatyczne	Nie występuje	MAP < 70 mm Hg	Dopamina ≤ 5 lub dobutamina (w jakiegokolwiek dawce)	Dopamina > 5 Noradrenalina ≤ 0,1 [μg/kg/min]	Dopamina > 15 Noradrenalina > 0,1 [μg/kg/min]
<b>OUN</b>					
Skala GCS	15	13–14	10–12	6–9	< 6
<b>Wydolność nerek</b>					
Stężenie kreatyniny [mg/dl] lub diureza [ml/d]	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 < 500	> 5,0 < 200

<b>T</b>	<b>Toksyny:</b> zastoinowa niewydolność krążenia, wstrząs, odwodnienie, leki, nowa niewydolność narządowa (wątroby, nerek)
<b>H</b>	<b>Hipoksemia</b>
<b>I</b>	<b>Infekcje:</b> sepsa, zapalenie, unieruchomienie, nowa infekcja szpitalna?
<b>N</b>	<b>Niefarmakologiczne interwencje:</b> wczesne uruchomienie/wczesne ćwiczenia, aparat słuchowy, okulary, orientacja w przestrzeni i czasie, higiena snu, muzyka, kontrola hałasu
<b>K</b>	<b>K+</b> oraz inne zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne

**Rycina 1.** Mnemotechniczna metoda analizy przyczyn majaczenia (modyfikacja własna na podstawie algorytmu prezentowanego na [www.proicu.pl](http://www.proicu.pl) – „Myśl o majaczeniu”)

Powstające w przebiegu sepsy mediatory zapalenia – cytokiny i chemokiny, takie jak czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor*, TNF- $\alpha$ ), interleukina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), transformujący czynnik wzrostu beta (*transforming growth factor beta*, TGF  $\beta$ ) i białko chemotaktyczne monocytów 1 (*monocyte chemoattractant protein 1*, MCP1) modyfikują ekspresję receptorów glutaminianu – AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) i NMDA (*N-methyl-D-aspartate receptors*) (Stellwagen i Malenka 2006). Ostatnio wykazano w badaniach doświadczalnych (Zhang i wsp. 2017), że w przebiegu sepsy

dochodzi do zmniejszenia ekspresji receptorów NMDA w obrębie hipokampu, co ma znaczenie dla rozwoju czynności poznawczych. Jednocześnie zastosowanie koagonisty receptorów NMDA, jakim jest D-seryna, wpływa korzystnie na czynności poznawcze i strukturę hipokampu w warunkach doświadczalnej sepsy (Lauro i wsp. 2014, Zhang i wsp. 2017).

Mediatory zapalenia mogą również, a wśród nich zwłaszcza IL-1 $\beta$ , powodować pobudzenie mikrogleju, które obserwowane jest w bardzo wczesnych stadiach rozwoju SAE. TNF- $\alpha$  indukuje rozwój nacieków neutrofilii, apoptozę komórek nerwowych i rozwój obrzęku mózgu w wyniku pobudzenia ekspresji akwaporyny 4, która jest kanałem wodnym występującym w astrocytach i komórkach wyściółki (Alexander i wsp. 2008). Z kolei IL-6 przez pobudzenie aktywności cyklooksygenazy 2 w komórkach glejowych i stymulację produkcji prostaglandyn, a zwłaszcza prostaglandyny E2, wpływa na aktywację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i wywołuje wzrost temperatury ciała i zaburzenia zachowania (Ikeda i wsp. 2005). Aktywowany jest również układ dopełniacza, który pobudza indukowalną postać syntazy tlenu azotu (iNOS) i ekspresję akwaporyny 4, prowadząc do rozwoju obrzęku mózgu oraz martwicy i apoptozy komórek nerwowych (Jakob i wsp. 2007).

W przebiegu SAE dochodzi również do aktywacji mikrogleju. Komórki mikrogleju stanowią makrofagi występujące na terenie ośrodkowego układu nerwowego, które uczestniczą w procesach naprawczych. Migrują one do miejsca uszkodzenia, proliferują, wydzielają cytokiny (TNF, IL-1 $\beta$  oraz interleukinę 12) oraz enzymy (np. syntazę tlenu azotu, cyklooksygenazę 2).

Aktywowany mikroglej cechuje się zmienioną morfologią, wydzielaniem cytokin i chemokin, tlenku azotu, wolnych rodników tlenowych oraz metaloproteinaz. Czynniki te mogą wywoływać toksyczny wpływ na neurony. Ponadto, komórki mikrogleju zaangażowane są w metabolizm tryptofanu. Zaburzenia przemiany tryptofanu związane są z ryzykiem rozwoju zespołu majaczeniowego (Pandharipande i wsp. 2009). Przemianę kinureniny, będącą głównym szlakiem przemian tryptofanu wykazano w makrofagach i komórkach mikrogleju (Guillemin GJ i wsp. 2003). L-Kinurenina (L-KYN) jest substratem dla innych metabolitów (kinurenin) szlaku kinureniny. Przekształcana jest ona do czterech metabolitów: 3-hydroksykinureniny (3-HK), kwasu antranilowego (ANA), kwasu chinolinowego (QUIN) oraz kwasu kinureninowego (KYNA). Wszystkie enzymy niezbędne do przeprowadzenia przemian L-KYN występują w astrocytach i komórkach mikrogleju (np. aminotransferaza kinureniny [KAT]) (Guillemin i wsp. 2001). Wykazano, że nasilenie przemiany w szlaku kinureniny związane jest ze zwiększoną śmiertelnością u chorych w stanie krytycznym (Adams Wilson i wsp. 2012). Przemiana tryptofanu w kinureninę i kwas chinolinowy jest szlakiem „neurotoksycznym”, podczas gdy metabolizm tryptofanu do kwasu kinureninowego ma wpływ „neurorotekcyjny”. Z tego powodu badania nad metabolitami szlaku kinureniny dostarczyć mogą nowych biomarkerów ryzyka rozwoju i rokowania u chorych z powikłaniami sepsy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

W przebiegu sepsy dochodzi do zaburzeń czynności mitochondriów prowadzących do znacznego uszkodzenia komórek gospodarza. We wczesnej fazie rozwoju sepsy w następstwie wpływu cytokin, reaktywnych form tlenu i tlenku azotu zmniejsza się produkcja ATP w mitochondriach (Azevedo 2010). Tlenek azotu zmniejsza powinowactwo oksydazy cytochromu c do tlenu, a przez to prowadzi do apoptozy komórek (Moncada i Balanos 2006). Mitochondria są najistotniejszym źródłem komórkowego ATP i odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy wapnia oraz w inicjacji apoptozy (DiMauro i wsp. 2003).

Reakcje zapalne w obrębie układu nerwowego zaburzają metabolizm komórkowy w mechanizmie stresu oksydacyjnego, który rozwija się w następstwie zmian procesów oddychania mitochondrialnego (Semmler i wsp. 2007). Nieprawidłową czynność kompleksów mitochondrialnego układu oddechowego obserwowano w mózgach zwierząt z doświadczalną sepsą (Comim i wsp. 2008). Zaburzenia czynności mitochondriów jednojądrzastych komórek krwi obwodowej obserwowano u dzieci we wstrząsie septycznym (Weiss i wsp. 2015). Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej stanowią obecnie łatwo pozyskiwalny materiał do badań mitochondrialnych i badania ich układu oddechowego dostarczyć mogą nowych danych, użytecznych klinicznie w przypadkach SAE.

## Pracowniane metody monitorowania chorych z SAE

### EEG

Badanie elektroencefalograficzne (EEG) może stanowić pomocne narzędzie w diagnostyce różnicowej zaburzeń świadomości u chorych z zakażeniami, pozwalając na wykluczenie niedrgawkowego stanu padaczkowego. Natomiast w przebiegu SAE obserwowano (Young i wsp. 1990) pięć typów zapisów czynności bioelektrycznej mózgu w EEG:

- a) zapis prawidłowy,
- b) fale theta,
- c) fale delta,
- d) fale trójfazowe,
- e) zahamowanie.

Fale trójfazowe i zahamowanie czynności bioelektrycznej mózgu obserwowano w przebiegu encefalopatii związanej z ciężką sepsą, a fale theta częściej występowały w łagodniejszej postaci SAE.

### Tomografia jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*)

Neuroobrazowanie, podobnie jak badanie EEG, ma znaczenie przede wszystkim w diagnostyce różnicowej SAE z patologiami ośrodkowego układu nerwowego, które mogą rozwinąć się w przebiegu zakażenia: udar mózgu, zakrzepica zatok żylnych mózgowia, zapalenie mózgu, autoimmunologiczne zapalenia mózgu i PRES.

U chorych z SAE i wstrząsem septycznym obserwowano natomiast (Sharshar i wsp. 2007) w 55% przypadków zmiany w istocie białej o charakterze ognisk hiperintensywnych w sekwencji FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), które lokalizowały się okołonaczyniowo, co wskazuje na uszkodzenie bariery krew-mózg.

### Badania laboratoryjne

Wysokie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz prokalcytoniny u chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii korelują z czasem trwania uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego zarówno u chorych z sepsą, jak i bez zakażenia (McGranne i wsp. 2011). Interesująca jest obserwacja zależności między wysokim stężeniem CRP z zaburzeniami autoregulacji krążenia mózgowego i rozwojem SAE (Pfister i wsp. 2008). Ponadto obserwowano upośledzenie reaktywności tętniczek mózgowia na czynniki o działaniu rozszerzającym ich światło (Szatmari i wsp. 2010).

Z kolei zwiększenie stężenia TNF- $\alpha$ , jego rozpuszczalnego receptora (*soluble TNF receptor*, sTNFR), IL-6 oraz antagonisty receptora IL-1 (*IL-1 receptor antagonist*, IL-1RA) ujemnie korelowały z wydolnością pamięci deklaratywnej (Krabbe i wsp. 2005). Stężenie sTNFR jest niezależnym czynnikiem związanym z występowaniem

zespołu majaczeniowego u chorych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii (Girard i wsp. 2012).

Ponadto zwiększenie stężenia metaloproteinazy macierzy 9 (*matrix metalloproteinase 9*, MMP-9) z 20 do 300 ng/ml było związane ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju zespołu majaczeniowego (OR = 0,3). Prawdopodobną przyczyną tej zależności jest korzystny wpływ MMP-9 na plastyczność mózgu (Nagy i wsp. 2006).

W wielu patologiach ośrodkowego układu nerwowego (udar mózgu, uraz czaszkowo-mózgowy, encefalopatia postanoksemiczna) badano znaczenie białka S100β i enolazy specyficznej dla neuronów (NSE) (Każmierski i wsp. 2013).

Białko S100β występuje w cytoplazmie i wypustkach astrocytów, a jego zadaniem jest wiązanie wapnia. Zwiększenie jego stężenia w surowicy obserwowane jest nawet przed wystąpieniem uszkodzenia neuronów lub nawet bez ich uszkodzenia, ale po zwiększeniu przepuszczalności bariery krew-mózg. Obserwacje te wskazują na białko S100β nie tylko jako na marker uszkodzenia neuronalnego, ale również jako na marker uszkodzenia bariery krew-mózg.

NSE jest izoenzymem enolazy, enzymu glikolizy zlokalizowanym w neuronach i innych komórkach neuroektodermalnych. Zwiększenie stężenia/aktywności NSE w surowicy stwierdzano w patologiach ośrodkowego układu nerwowego (udar niedokrwieny, krwotok śródmózgowy, uraz czaszkowo-mózgowy, encefalopatia postanoksemiczna). Warunkiem uwolnienia NSE do krążenia jest uszkodzenie bariery krew-mózg.

U chorych z sepsą stężenie S-100β wzrastało w 42%, a NSE w 53% przypadków, i wzrost ten korelował z wysoką punktacją w skali SOFA i zgonem w ciągu 4 dni od przyjęcia (Nguyen i wsp. 2006). Objawy encefalopatii występowały częściej u chorych z podwyższonym stężeniem białka S100 β, przy czym stężenia > 4 μg/l były związane z ciężkim niedokrwieniem mózgu lub krwotokiem śródmózgowym, a stężenia < 2 μg/l – z mnogimi ogniskami niedokrwienymi spowodowanymi zatorowością (Nguyen i wsp. 2006).

### Postępowanie terapeutyczne w SAE

Jak dotąd, nie opracowano skutecznej metody leczenia SAE, dlatego postępowanie z chorymi, u których ją rozpoznano, polega przede wszystkim na leczeniu zakażenia i utrzymywaniu homeostazy.

W leczeniu objawowym stosowane są leki sedatywne i analgetyczne, zwłaszcza w przypadkach wymagających mechanicznej wentylacji.

Benzodiazepiny są grupą leków, które stwarzają różne zagrożenia dla chorych z SAE. Udokumentowano zwiększenie ryzyka zespołu majaczeniowego po zastosowaniu benzodiazepin w oddziałach intensywnej terapii (Marcantonio i wsp. 1994). Wykazano

(Pandharipande i wsp. 2006), że podanie lorazepamu jest niezależnym czynnikiem wystąpienia zespołu majaczeniowego u osób hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii. Zastosowanie długo działających benzodiazepin stwarza większe ryzyko wystąpienia zespołu majaczeniowego (OR = 5,4) niż preparaty krótko działające (OR = 2,6), podobny efekt wywołują wyższe dawki (OR = 3,3) niż dawki niższe (OR = 2,6) (Marcantonio i wsp. 1994).

Wyższosc nad benzodiazepinami wykazała w badaniach klinicznych deksmedetomidyna. Jest ona agonistą receptorów α2-adrenergicznych, który w badaniu MENDS (*The Maximizing Efficacy of Targeted Sedation and Reducing Neurological Dysfunction trial*) wykazał mniejsze ryzyko wystąpienia zespołu majaczeniowego u chorych wentylowanych mechanicznie (Pandharipande i wsp. 2007) niż lorazepam podawany w ciągłym wlewie dożylnym. Interaktywnosc chorych sedowanych deksmedetomidyną, w zakresie podawania nasilenia bólu, była lepsza niż po sedacji midazolamem lub propofolem (Jakob i wsp. 2012). Jednakże hipotonia i bradykardia były częściej obserwowane po podaniu deksmedetomidyny. W związku z ryzykiem wystąpienia powikłań oddechowych i krążeniowych stosowanie tego leku zostało ograniczone do oddziałów intensywnej terapii, pod kontrolą ciągłego monitorowania parametrów życiowych.

U chorych z sepsą przeprowadzono porównanie skuteczności leczenia lorazepamem i deksmedetomidyną uzyskując dłuższy czas bez objawów zespołu majaczeniowego i zmniejszenie śmiertelności w 28-dniowej obserwacji po podaniu deksmedetomidyny (*hazard ratio* = 0,3) (Pandharipande i wsp. 2010). Wyniki tego badania należy jednak interpretować uwzględniając jego ograniczenia związane z randomizacją, małą grupą badaną, a także trudnym do jednoznacznego rozstrzygnięcia mechanizmem uzyskanych obserwacji. Mogą być one bowiem zarówno następstwem korzystnego wpływu deksmedetomidyny, jak i niekorzystnego wpływu benzodiazepiny.

Benzodiazepiny wykazują niekorzystny wpływ na nieswoistą odpowiedź immunologiczną związaną z granulocytami obojętnochłonnymi (Finnerty i wsp. 1991) i makrofagami (Kim i wsp. 2006). Z kolei pobudzenie receptorów α2-adrenergicznych pobudza fagocytozę przez makrofagi, prowadząc do skutecznej eliminacji drobnoustrojów, (Weatherby i wsp. 2003, Miles i wsp. 1996, Gets i wsp. 2005), przy niewielkim wpływie na aktywnosc granulocytów obojętnochłonnych (Nishina i wsp. 1999). Ponadto korzystny wpływ deksmedetomidyny wynikać może z jej właściwości hamowania apoptozy w ośrodkowym układzie nerwowym (Ma i wsp. 2004).

Badano incydentalnie wpływ rekombinowanej aktywowanej postaci białka C (*drotrecogin alfa activated*, DrotAA) na przebieg sepsy i odnotowano korzystny jej wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, który wyrażał

się obniżeniem stężenia białka S-100 $\beta$  (Spapen i wsp. 2010). Korzystny wpływ aktywowanej postaci białka C (APC) wynikać może z jego korzystnego oddziaływania na śródbłónki naczyń krwionośnych i mikrokrążenie. Badanie PROWESS-SHOCK nie potwierdziło jednak istotnej statystycznie redukcji śmiertelności 28-dniowej u chorych we wstrząsie septycznym i biorąc po uwagę wysokie ryzyko powikłań krwotocznych lek ten został wycofany z terapii (Ranieri i wsp. 2012).

Ostatnio rozważany jest korzystny wpływ dożylnych immunoglobulin na przebieg SAE (Esen i wsp. 2017). Wśród mechanizmów działania dożylnych immunoglobulin, które mogłyby mieć korzystny wpływ na przebieg SAE, uwzględnić należy:

- unieczynnianie patogennych przeciwciał przez blokowanie ich fragmentu Fc w procesie krystalizacji (Stangel i Compston, 2001),
- blokujący wpływ na drogę proapoptotyczną zależną od receptora Fas (ang. first apoptosis signal receptor) (Prasad i wsp. 1998),
- regulację składowych dopełniacza (Basta i wsp. 2003),
- wpływ na wydzielanie cytokin (Crow i wsp. 2007),
- hamowanie rekrutacji, toczenia się i przylegania leukocytów do śródbłonek (Jonas i wsp. 1995), przez zahamowanie ekspresji cząsteczki adhezyjnej ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) na komórkach śródbłonek, a przez to jej oddziaływanie z selektynami E i P (Jonas i wsp. 1995),
- hamowanie pobudzania limfocytów T (Toungouz i wsp. 1995),
- indukowanie apoptozy limfocytów i monocytów (Negi i wsp. 2007).

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: All the authors made a sizeable contribution to the preparation of this work / Wszyscy autorzy wnieśli zasadniczy wkład w przygotowanie pracy.

## References / Piśmiennictwo

1. Adams Wilson JR, Morandi A, Girard TD, Thompson JL, Boomershine CS, Shintani AK *et al.* The association of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism with acute

## Podsumowanie

Septyczna encefalopatia jest zaburzeniem czynności ośrodkowego układu nerwowego rozwijającym się w przebiegu zakażenia zarówno w następstwie mechanizmów zapalnych, jak i neurodegeneracyjnych. Złożoność tej patologii wymaga uwzględnienia pełnego spektrum patomechanizmów w procesie diagnostycznym i postępowaniu leczniczym.

## Wnioski

1. Septyczna encefalopatia (SAE) powinna być uwzględniana wśród przyczyn jakościowych zaburzeń świadomości u chorych w szpitalnych oddziałach ratunkowych i izbach przyjęć.
2. U chorych z ilościowymi lub jakościowymi zaburzeniami świadomości, czynności poznawczych i wykonawczych, którzy spełniają kryteria diagnostyczne sepsy możliwe jest rozpoznanie SAE.
3. W diagnostyce różnicowej i monitorowaniu chorych z SAE wykorzystywane są metody klinimetryczne – skale RASS, CAM-ICU i SOFA, badania neurofizjologiczne, i laboratoryjne.
4. Postępowanie z chorymi, u których rozpoznano SAE przede wszystkim polega na leczeniu zakażenia i utrzymaniu homeostazy, a w leczeniu objawowym unikać należy benzodiazepin, a korzystne działanie wydaje się mieć deksmedetomidyna. Potencjalnie korzystne może być zastosowanie dożylnych immunoglobulin. ■

brain dysfunction during critical illness. *Crit Care Med* 2012; 40: 835–841.

2. Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, Hensley L, Quigg RJ. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochemistry International* 2008; 52 (3): 447–456.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–1310.
4. Azevedo LCP. Mitochondrial dysfunction during sepsis. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders: Drug Targets* 2010; 10 (3): 214–223.
5. Bartyński WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome In Infection, Sepsis, And Shock. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27: 2179–2190.
6. Basta M., Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi L *et al.* F(ab)-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med.* 2003; 4: 431–438.

7. Chaudhry N, Kumar Duggal A. Sepsis Associated Encephalopathy. *Advances in Medicine* 2014, Article ID 762320, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/762320>.
8. Comim CM, Rezin GT, Scaini G, Di-Pietro PB, Cardoso MR, Petronilho FC *et al.* Mitochondrial respiratory chain and creatine kinase activities in rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Mitochondrion* 2008; 8: 313–318.
9. Crow AR, Song S, Semple JW, Freedman J, Lazarus AH. A role for IL-1 receptor antagonist or other cytokines in the acute therapeutic effects of IVIG? *Blood* 2007; 109: 155–158.
10. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656–2668.
11. Dobrowolska E, Woron J, Zorska J, Jakowicka-Wordliczek J, Serednicki W, Wordliczek J. Analgesodacja i leczenie bólu u dorosłego pacjenta po urazie w warunkach oddziały intensywnej terapii. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2015; 9: 334–344.
12. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-Associated Delirium. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 941–950.
13. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L *et al.* Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286(21): 2703–2710.
14. Esen F, Ozcan PE, Tuzun E, Boone MD. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in septic encephalopathy. *Rev Neurosci* 2017; pii: /j/revneuro.ahead-of-print/revneuro-2017-0065/revneuro-2017-0065.xml. doi: 10.1515/revneuro-2017-0065. [Epub ahead of print]
15. Finnerty M, Marczynski TJ, Amirault HJ, Urbancic M, Andersen BR. Benzodiazepines inhibit neutrophil chemotaxis and superoxide production in a stimulus dependent manner; PK-11195 antagonizes these effects. *Immunopharmacology* 1991; 22: 185–193.
16. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P *et al.* International Forum of Acute Care Trialists „Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations.” *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 259–272.
17. Gets J, Monroy FP. Effects of alpha- and beta-adrenergic agonists on *Toxoplasma gondii* infection in murine macrophages. *J Parasitol* 2005, 91: 193–195.
18. Girard TD, Ware LB, Bernard GR, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK *et al.* Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1965–1973.
19. Guillemin GJ, Kerr SJ, Smythe GA, Smith DG, Kapoor V, Armati PJ *et al.* Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection. *J Neurochem* 2001; 78: 842–853.
20. Guillemin GJ, Smith DG, Smythe GA, Armati PJ, Brew BJ. Expression of the kynurenine pathway enzymes in human microglia and macrophages. *Adv Exp Med Biol* 2003; 527: 105–112.
21. Ikeda-Matsuo Y, Ikegaya Y, Matsuki N, Uematsu S, Akira S, Sasaki Y. Microglia-specific expression of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 contributes to lipopolysaccharide induced prostaglandin E2 production. *J Neurochem* 2005; 94 (6): 1546–1558.
22. Jacob A, Hensley LK, Safratowich BD, Quigg RJ, Alexander JJ. The role of the complement cascade in endotoxin induced septic encephalopathy. *Laboratory Investigation* 2007; 87 (12): 1186–1194.
23. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ *et al.* Dexmedetomidine for Long-Term Sedation Investigators. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012; 307(11): 1151–1160.
24. Jonas E, Dwenger A, Jonas M. Chemiluminescence response and adherence of neutrophils to cultured endothelial cells – influence of immunoglobulin G. *J Biolumin Chemilumin* 1995; 10, 169–173.
25. Jones K. Delirium In Febrile Conditions. *Dublin Journal of Medical Science*. 1903; 115: 420–422.
26. Kazmierski R, Michalak S, Wencel-Warot A, Nowinski WL. Serum tight-junction proteins predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. *Neurology* 2012; 79 (16): 1677–1685.
27. Kim SN, Son SC, Lee SM, Kim CS, Yoo DG, Lee SK, Hur GM, Park JB, Jeon BH: Midazolam inhibits proinflammatory mediators in the lipopolysaccharide-activated macrophage. *Anesthesiology* 2006, 105: 105–110.
28. Kotfis K, Biernawska J, Zegan-Barańska M, Żukowski M, Potemkowski A, Rymaszewska J. Metoda oceny splątania na Oddziale Intensywnej Terapii (CAM-ICU). Pełny podręcznik szkoleniowy. 2014. [http://proicu.pl/images/pdf/CAM-ICU\\_Training\\_Manual\\_Polish\\_Nov2015.pdf](http://proicu.pl/images/pdf/CAM-ICU_Training_Manual_Polish_Nov2015.pdf).
29. Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun*. 2005; 19: 453–460.
30. Lauro C, Catalano M, Di Paolo E, Chece G, de Costanzo I, Trettel F *et al.* Fractalkine/CX3CL1 engages different neuroprotective responses upon selective glutamate receptor overactivation. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 472. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00472>
31. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Medicine* 2003; 31 (4): 1250–1256.
32. Ma D, Hossain M, Rajakumaraswamy N, Arshad M, Sanders RD, Franks NP. i wsp. Dexmedetomidine Produces Its Neuroprotective Effect Via The Alpha 2A-Adrenoceptor Subtype. *Eur J Pharmacol*. 2004;502:87–97.
33. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L *et al.* The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272(19): 1518–1522.
34. McGrane S, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Woodworth A, Ely W *et al.* Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15: R78.
35. Miles BA, Lafuse WP, Zwilling BS: Binding of alpha-adrenergic receptors stimulates the anti-mycobacterial activity of murine peritoneal macrophages. *J Neuroimmunol* 1996, 71: 19–24.
36. Moncada S, Bolanos JP. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration, *J Neurochem* 2006; 97 (6): 1676–1689.
37. Nagy V, Bozdagi O, Matynia A, Balcerzyk M, Okulski P, Dzwonek J *et al.* Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *J Neurosci*. 2006; 26: 1923–1934.
38. Negi VS, Elluru S, Sibéris S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD *et al.* Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007; 27: 233–245.
39. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S *et al.* Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury

- in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(7):1967–1974.
40. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H *et al.* The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1999; 88: 452–458.
  41. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS *et al.* Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21–26.
  42. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR *et al.* Effect Of Sedation With Dexmedetomidine Vs Lorazepam On Acute Brain Dysfunction In Mechanically Ventilated Patients: The MENDS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2007; 298: 2644–2653.
  43. Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK *et al.* Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1886–1892.
  44. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, Mcgrane S, Thompson JL, Shintani AK *et al.* Effect Of Dexmedetomidine Versus Lorazepam On Outcome In Patients With Sepsis: An A Priori-Designed Analysis Of The MENDS Randomized Controlled Trial. *Crit Care*. 2010; 14: R38, doi: 10.1186/cc8916.
  45. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Ruegg S, Strebel SP *et al.* Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008; 12: R63.
  46. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G *et al.* Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998; 161: 3781–3790.
  47. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012; 366(22): 2055–2064.
  48. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS *et al.* Delirium Epidemiology In Critical Care (DECCA): An International Study. *Crit Care* 2010; 14: R210.
  49. Semmler A, Frisch C, Debeir T, Ramanathan M, Okulla T, Klockgether T *et al.* Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp Neurol* 2007; 204: 733–740.
  50. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA *et al.* The Richmond Agitation Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1338–1344.
  51. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O *et al.* Brain Lesions In Septic Shock: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 798–806.
  52. Sonneviller R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D *et al.* Understanding brain dysfunction in sepsis. *Annals of Intensive Care* 2013 May 29; 3(1): 15. doi: 10.1186/2110-5820-3-15.
  53. Spapen H, Nguyen DN, Troubleyn J, Huyghens L, Schietecatte J. Drotrecogin alfa (activated) may attenuate severe sepsis-associated encephalopathy in clinical septic shock. *Crit Care* 2010; 14(2): R54. doi: 10.1186/cc8947. Epub 2010 Apr 7.
  54. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN *et al.* Impact Of Encephalopathy On Mortality In The Sepsis Syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med* 1990; 18: 801–806.
  55. Stangel M, Compston A. Polyclonal immunoglobulins (IVIg) modulate nitric oxide production and microglial functions in vitro via Fc receptors. *J Neuroimmunol* 2001; 112: 63–71.
  56. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- $\alpha$ . *Nature* 2006; 440 (7087): 1054–1059.
  57. Szatmari S, Vegh T, Csomos A, Hallay J, Takacs I, Molnar C *et al.* Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit Care* 2010; 14: R50.
  58. Tołstoj L. Anna Karenina. Tłum. K. Iłhakowiczówna. Znak 2012.
  59. Toungouz M, Denys CH, De Groote D, Dupont E. In vitro inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-6 production by intravenous immunoglobulins. *Br J Haematol* 1995; 89: 698–703.
  60. Weatherby KE, Zwilling BS, Lafuse WP. Resistance of macrophages to *Mycobacterium avium* is induced by alpha2-adrenergic stimulation. *Infect Immun* 2003; 71: 22–29.
  61. Weiss SLI, Selak MA, Tuluc F, Perales Villarroel J, Nadkarni VM, Deutschman CS *et al.* Mitochondrial dysfunction in peripheral blood mononuclear cells in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2015 Jan; 16(1): e4-e12. doi: 10.1097/PCC.0000000000000277.
  62. Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The Encephalopathy Associated With Septic Illness. *Clin Invest Med* 1990; 13: 297–304.
  63. Zampieri FG, Park M, Machado FS, Pontes Azevedo LC. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. *Clinics* 2011; 66(10): 1825–1831.
  64. Zhang S, Wang X, Ai S, Ouyang W, Le Y, Tong J. Sepsis-induced selective loss of NMDA receptors modulates hippocampal neuropathology in surviving septic mice. *PLoS One*. 2017 Nov 27;12(11):e0188273. doi: 10.1371/journal.pone.0188273.