

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

FACULTY OF MEDICINE

Department VIII-NEUROSCIENCES

RALUCA-ELISABETA STAICU



PHD THESIS

**ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS AND CLINICAL RISK
FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF DELIRIUM AND
POSTOPERATIVE COGNITIVE IMPAIREMENT IN CARDIAC
SURGERY**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

Prof. Univ. Dr. ELENA-CECILIA ROȘCA

Timișoara

2025

CONTENTS

LIST OF PUBLISHED ARTICLES V

LIST OF FIGURES VI

LIST OF TABLES VII

INTRODUCTION1

I.GENERAL PART6

Chapter 1. Systemic inflammatory response syndrome and the compartment model6

1.1. Post-surgical systemic inflammatory response syndrome9

1.2. Systemic inflammatory response syndrome. Particularities in cardiac surgery.....16

1.3. The neuroinflammation model in cardiac surgery18

Chapter 2. Postoperative delirium and cognitive impairment in cardiac surgery.....22

2.1. Tests used to assess delirium and cognitive impairment ... 23

2.2. Clinical factors and their impact on the prevalence of POD and POCD in cardiac surgery28

2.3 Inflammatory biomarkers correlated with POD and POCD...32

II. SPECIAL PART41

1. Study objectives41

I. Experimental Part42

I.1.Study design and ethical issues43

I.2. Study population: inclusion and exclusion criteria43

I.3 Data collection45

I.4 Surgical procedures and anesthesia47

I.5. Postoperative care and measurement of inflammatory biomarkers.....48

I.6. Postoperative cognitive assessment.....50

I 7. Statistical analysis52

II. Research results56

II.1 Patient selection and prevalence of cognitive complications 56

II.2 Patient demographic and clinical characteristics	56
II.3. Postoperative changes in inflammatory markers in the whole cohort	58
II.4. Correlation between inflammatory biomarkers and the occurrence of POD/POCD	58
II.5. Comparative analysis: patients with pd/pocd vs. Without pd/pocd	61
II.5.1 Pre-operative demographic and clinical factors:.....	63
II.5.2 Intra-operative factors:	65
II.5.3 Postoperative factors:	68
II.5.4 Inflammatory and tissue injury biomarkers	70
II.5.5 Variables without significant differences:.....	75
II.6. Multivariate analysis of predictors for POD/POCD	76
II.7 Postoperative neuropsychological assessment	79
III. Discussions	80
III.1. Postoperative inflammatory response and its association with POD/POCD	80
III.1.1 Role of interleukin-6 (IL-6)	81
III.1.2 Role of c reactive protein (CRP).....	82
III.1.3. Role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)	83
III.1.4. Role of systemic inflammatory composite indices (SII and SIRI)	84
III.2. Link between early delirium and subsequent cognitive dysfunction	86
III.3 Clinical and perioperative factors associated with the risk of POD/POCD	87
III.3.1 Corticosteroid therapy	87
III.3.2 Impact of prolonged mechanical ventilation and vasopressor support	88
III.3.3. Association with blood transfusions	89
III.3.4 Significance of lactate dehydrogenase (ldh)	91
III.3.5 Role of renal function and metabolic factors	92
III.3.6 Role of education level and impact on outcomes.....	93
III.4. Integration of results in the context of other postoperative complications	93
III.4.1 Postoperative atrial fibrillation	94
III.4.2. Severe systemic inflammation and pulmonary	

complications (epnc/ecmo) after cardiac surgery.....	111
III.5 Clinical and prognostic implications	115
III.6 Future research directions	117
III.7 Methodological considerations	118
III.8 Methodological and conceptual advantages	120
CONCLUSIONS	122
IV. Conclusions and personal contributions	124
1. General background and synthesis of result.....	124
2. Original contributions and scientific significance of the research	126
2.1 Systematic implementation of preoperative cognitive assessment:	126
2.2. Analysis of a large and serial panel of inflammatory biomarkers:	127
2.3. Integrative perspective on postoperative complications:	128
2.4. Methodological rationale and critical analysis:.....	128
3. Clinical implications and perspectives	129
4. Future research directions.....	131
5. Concluding remarks	132
BIBLIOGRAPHY	133
ANNEXES.....	I

A B S T R A C T

- I. INTRODUCTION**
- II. OBJECTIVE OF THE STUDY**
- III. STUDY DESIGN**
- IV. RESULTS**
- V. CONCLUSIONS**
- VI. PERSONAL CONTRIBUTIONS**

I. INTRODUCTION

The conceptual evolution of inflammation goes through complex stages, from the empirical descriptions of ancient medicine to the molecular elucidations offered by contemporary biomedical sciences. Inflammation, defined as an immune response essential to restore tissue integrity, can however become pathologic, especially in the context of chronic or postoperative inflammation. The present work investigates the

relationship between the systemic inflammatory response and the occurrence of neurological complications, in particular delirium and postoperative cognitive dysfunction (POD/POCD), in patients undergoing open-heart surgery. The central hypothesis holds that these manifestations are mediated by inflammatory processes that cause changes in the Blood-Brain Barrier (BBB) and affect the central nervous system. The increased prevalence of these complications, particularly in elderly patients, has significant implications on prognosis, mortality, length of hospitalization and quality of life. Early identification of risk factors and implementation of multidisciplinary prevention strategies are essential and have the potential to reduce the incidence of these conditions by up to 30%.

II. OBJECTIVES OF THE STUDY

The primary aim of the study is to prospectively assess the association between the magnitude of postoperative systemic inflammatory response and the occurrence of POD and POCD in patients undergoing elective open-heart cardiac surgery.

Specific research objectives:

1. To quantify the postoperative systemic inflammatory response by serial measurement of a panel of selected biomarkers represented by: Systemic Immune-Inflammatory Index (SII),

Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) and Interleukin-17A (IL-17A).

2. To determine the predictive value of the preoperative levels and early postoperative dynamics of these biomarkers for the risk of developing POD (assessed by CAM-ICU scale) and POCD (assessed by cognitive screening tests - MMSE, MoCA) in the first postoperative days and at 3 months.

3. To analyze the correlation between specific preoperative and intraoperative clinical risk factors and the levels of postoperative inflammatory biomarkers, investigating their potential combined effect on patients' susceptibility to develop POD and POCD.

By achieving these objectives, the research aims to contribute to a better understanding of the pathophysiologic mechanisms linking systemic inflammation to acute and persistent brain dysfunction after cardiac surgery.

The results could inform the development of improved strategies for risk stratification, monitoring and, potentially, prevention or management of these common neurologic complications.

III. STUDY DESIGN

We conducted an observational, prospective, cohort, single-center, single-center, observational study in the Clinical Department of Anesthesia and Intensive Care of the Institute of

Cardiovascular Diseases of Timisoara. The patient inclusion period ran from February 15, 2024 to September 1, 2024. The study included adult patients scheduled for elective open-heart elective cardiac surgery.

The research project received the approval of the Scientific Research Ethics Committee of the Institute of Cardiovascular Diseases of Timisoara (protocol code 2098/16 March 2022) and the Ethics Committee of the Victor Babes University of Medicine and Pharmacy Timisoara (protocol code 91/29 April 2022). All study participants signed a written informed consent prior to enrollment and performance of any study-specific procedure.

After establishing inclusion and exclusion criteria for patients in the study, we performed preoperative, intraoperative and postoperative data collection.

Biologic collections to assess the inflammatory response (SII, SIRI, NLR, CRP) were performed at predetermined intervals (24h and 48h postoperatively). Plasma samples for determination of interleukins (IL-6, IL-17A) were collected in tubes with anticoagulant and centrifugation and storage was performed according to standardized recommendations to ensure the molecular stability of the analytes and the accuracy of the results obtained by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Patients were systematically monitored postoperatively for the

occurrence of both POD and POCD.

Assessment of postoperative delirium (POD):

- Assessments were performed twice daily (morning and evening) by trained anesthesiologists or residents as part of routine clinical assessment in.

- Sedation/agitation level was assessed daily using the RASS scale. Patients with RASS score -4 or -5 (coma/deep sedation) were not evaluable for POD.

- For evaluable patients (RASS score \geq -3), the presence of delirium was determined using the validated CAM-ICU tool.

- CAM-ICU monitoring began on the day of extubation and continued daily for up to 7 days postoperatively or until discharge from the ICU/hospital, whichever occurred first.

Assessment of postoperative cognitive dysfunction (POCD):

- POCD was assessed by a cognitive screening approach using MMSE and MoCA tests.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel software (version 2021) for data management and JASP statistical program (version 0.19.2).

We performed (a) Descriptive Statistics, (b) Inferential Statistics, (c) Correlation Analysis, (d) Regression Analysis, (e) Repeated

Comparisons, (f) Significance Threshold and Effect Size, (g) Multiple Comparisons Correlations, (h) Sensitivity Analysis.

IV. RESULTS

We statistically analyzed the correlations between inflammatory biomarkers and the occurrence of POD/POCD in the entire cohort revealing a significant systemic inflammatory response in the postoperative period. Further to identify factors associated with the development of postoperative cognitive complications, we compared the characteristics of patients who presented with the composite outcome of POD/POCD (Group 1, N = 22) with those who did not present with these complications (Group 2, N = 66). In calculating the results we took into account:

- Preoperative demographic and clinical factors
- Intraoperative factors
- Postoperative factors
- Inflammatory and tissue injury biomarkers

Results obtained after assay of inflammatory biomarkers.

Confirming the hypothesis, we observed a robust systemic inflammatory response after cardiac surgery, characterized by marked increases in postoperative levels of CRP, IL-6 and NLR in the entire cohort. This finding emphasizes the magnitude of

surgical stress and consistent activation of inflammatory pathways. In contrast to IL-6, CRP and NLR, SII and SIRI indices did not show significant differences between the study groups nor significant correlations with the occurrence of POD or DCP in our study. These results suggest that, in the context of our study, SII and SIRI may have limited utility in predicting these neurocognitive complications.

Link between early delirium and later cognitive dysfunction

The strong positive correlation observed between the onset of PD at 48 hours and early cognitive dysfunction at 96 hours, as assessed by MMSE and MoCA, emphasizes the close temporal relationship between these two neurocognitive phenomena in our cohort of patients undergoing cardiac surgery.

Clinical and perioperative factors associated with the risk of POD/POCD

In addition to biomarkers, our study confirmed or revealed significant associations between POD/POCD and a number of clinical and procedural factors represented by:

- Corticosteroid therapy
- Impact of prolonged mechanical ventilation and vasopressor support
- Association with blood transfusions
- The significance of lactate dehydrogenase (LDH)
- Role of renal function and metabolic factors

- Role of education level and impact on outcomes
- Postoperative atrial fibrillation
- Severe systemic inflammation and pulmonary complications (EPNC/ECMO) after cardiac surgery.

V. CONCLUSIONS

The research confirms a significant cumulative incidence of POD/POCD of 25.0% in the monitored in-hospital period, as well as a notable rate of persistence of cognitive dysfunction at 3 months in more than 40% of initially affected patients, emphasizing the clinical impact of these complications. Risk factor analysis identified statistically significant associations between the occurrence of POD/POCD and advanced age, impaired preoperative renal function, prolonged duration of extracorporeal circulation, prolonged duration of postoperative mechanical ventilation, prolonged vasopressor support requirements and blood transfusion administration. The postoperative systemic inflammatory response also plays an important role; significantly higher levels of IL-6 (at 48h), CRP (at 48h) and NLR (at 24h and 48h), together with the tissue injury markers LDH and CK, were associated with the development of POD/POCD. In contrast, in the study cohort, the composite inflammatory indices SII and SIRI, as well as IL-17A,

did not demonstrate a statistically significant association with these outcomes. Taken together, the results reinforce the multifactorial nature of POD/POCD after cardiac surgery, resulting from a complex interplay between individual patient vulnerability, procedural stress specific to the intervention, and the magnitude of the acute postoperative inflammatory response.

VI.PERSONAL CONTRIBUTIONS

Systematic implementation of preoperative cognitive assessment- the first published prospective study in Romania to systematically incorporate preoperative cognitive screening (MMSE and Mini-Cog) not only as an exclusion criterion, but also as a component of risk assessment for neurocognitive complications post cardiac surgery.

Analysis of a large and serialized panel of inflammatory biomarkers- unlike many previous studies that focused on 1-2 markers, the present research evaluated a large panel (IL-6, IL-17A, CRP, NLR, SII, SIRI) at multiple time points (preoperatively, 24h, 48h postoperatively). This multi-marker and dynamic approach provides a more nuanced and comprehensive insight into the complexity of the individual

systemic inflammatory response to cardiac surgical insult. My personal contribution consists of the reasoned selection of this panel, the logistical coordination of sample collection and processing (in collaboration with the laboratory), and the comparative analysis of the dynamics of these markers.

Integrative Perspective on Postoperative Complications- The thesis is not strictly limited to POD/POCD, but integrates data and insights from the author's related research on postoperative atrial fibrillation and severe noncardiogenic pulmonary edema (NCPE)/use of ECMO in the Discussion section. These issues are addressed because of the statistically significant correlations obtained from the study, which provide valuable insights into the underlying causes and potential solutions.

Methodological rigor and critical appraisal- The contribution of the paper also lies in the application of a prospective design, the use of internationally standardized and validated instruments (CAM-ICU, MoCA) and the exclusion of patients with significant preoperative inflammation to increase the homogeneity of the cohort and the clarity of the results on acute inflammation.

In conclusion, this PhD thesis contributes to our understanding of the complex role of systemic inflammation and clinical factors in the development of neurocognitive complications after cardiac

surgery in a specific national context. By implementing a rigorous prospective methodology, including preoperative cognitive assessment and monitoring of an extensive panel of biomarkers, the study provides original data and confirms the importance of a multifactorial approach in the prediction and management of POD/POCD.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VIII-NEUROȘTIINȚE**

RALUCA-ELISABETA STAICU



TEZĂ DE DOCTORAT

**ROLUL BIOMARKERILOR INFLAMATORI ȘI AL FACTORILOR DE
RISC CLINIC ÎN APARIȚIA DELIRIUMULUI ȘI A TULBURĂRIILOR
COGNITIVE POSTOPERATORII ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. ELENA-CECILIA ROȘCA

Timișoara

2025

CUPRINS

LISTA ARTICOLELOR PUBLICATE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LISTA FIGURILOR	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
LISTA TABELELOR	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
INTRODUCERE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

I. PARTEA GENERALĂ	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 1. SINDROMUL DE RĂSPUNS INFLAMATOR SISTEMIC ȘI MODELUL COMPARTIMENTAL	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
1.1. SINDROMUL DE RĂSPUNS INFLAMATOR SISTEMIC POST CHIRURGICAL	9
1.2. SINDROMUL DE RĂSPUNS INFLAMATOR SISTEMIC. PARTICULARITĂȚI ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ	Error! Bookmark not defined.
1.3. MODELUL NEUROINFLAMATIEI ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 2. DELIRIUMUL ȘI TULBURĂRILE COGNITIVE POSTOPERATOR ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ	22
2.1. TESTE UTILIZATE PENTRU EVALUAREA DELIRIUMULUI ȘI A TULBURĂRILOR COGNITIVE	Error! Bookmark not defined.
2.2. FACTORII CLINICI ȘI IMPACTUL LOR ASUPRA PREVALENȚEI DP ȘI DCP ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ	Error! Bookmark not defined.
2.3. BIOMARKERI INFLAMATORII CORELAȚI CU DP ȘI DCP	Error! Bookmark not defined.
II. PARTEA SPECIALĂ	Error! Bookmark not defined.
1. OBIECTIVELE STUDIULUI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
I. PARTEA EXPERIMENTALA	42
1.1. Designul Studiului și Aspecte Etice ...	Error! Bookmark not defined.
1.2. Populația Studiată: Criterii de Includere și Excludere	Error! Bookmark not defined.
1.3. Colectarea Datelor	Error! Bookmark not defined.
1.4. Procedurile chirurgicale și anestezia. ..	Error! Bookmark not defined.
1.5. Îngrijirea postoperatorie și măsurarea biomarkerilor inflamatori	Error! Bookmark not defined.
1.6. Evaluarea Cognitiva Postoperatorie.	50
1.7. Analiza statistică	52
II. REZULTATELE CERCETĂRII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
II.1. Selecția pacienților și prevalența complicațiilor cognitive	Error! Bookmark not defined.

II.2. Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților	Error! Bookmark not defined.
II.3. Modificări postoperatorii ale markerilor inflamatori în întreaga cohortă	Error! Bookmark not defined.
II.4. Corelația dintre biomarkerii inflamatori și apariția DP/DCP	Error! Bookmark not defined.
II.5. Analiza comparativă: pacienți cu DP/DCP vs. fără DP/DCP	61
II.5.1. Factori demografici și clinici preoperatori:	63
II.5.2. Factori intraoperatori:	65
II.5.3. Factori postoperatori:	68
II.5.4. Biomarkeri inflamatori și de leziune tisulară	70
II.5.5. Variabile fără diferențe semnificative:	75
II.6. Analiza multivariabilă a predictorilor pentru DP/DCP	76
II.7. Evaluarea neuropsihologică postoperatorie	79
III. DISCUȚII	80
III.1. Răspunsul inflamator postoperator și asocierea cu DP/DCP	80
III.1.1. Rolul Interleukinei-6 (IL-6)	81
III.1.2. Rolul Proteinei C Reactive (PCR)	82
III.1.3. Rolul raportului neutrofile/limfocite (RNL)	83
III.1.4. Rolul indicilor inflamatori sistemici compoziți (SII și SIRI)	84
III.2. Legătura dintre deliriumul precoce și disfuncția cognitivă ulterioară	86
III.3. Factori clinici și perioperatori asociați cu riscul de DP/DCP	87
III.3.1. Terapia corticosteroidă	87
III.3.2. Impactul ventilației mecanice prelungite și al suportului vasopresor	88
III.3.3. Asocierea cu transfuziile de sânge	89
III.3.4. Semnificația lactat dehidrogenazei (LDH)	91
III.3.5. Rolul funcției renale și al factorilor metabolici	92
III.3.6. Rolul nivelului de educație și impactul asupra rezultatelor	93
III.4. Integrarea rezultatelor în contextul altor complicații postoperatorii	93
III.4.1. Fibrilația atrială postoperatorie	94
III.4.2. Inflamația sistemică severă și complicațiile pulmonare (EPNC/ECMO) post chirurgie cardiacă.	Error! Bookmark not defined.
III.5. Implicații clinice și prognostice.	Error! Bookmark not defined.
III.6. Direcții viitoare de cercetare	Error! Bookmark not defined.
III.7. Considerații metodologice	Error! Bookmark not defined.
III.8. Avantajele metodologice și conceptuale	Error! Bookmark not defined.
CONCLUZII	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

IV. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE ..	Error! Bookmark not defined.
1. CONTEXT GENERAL ȘI SINTEZA REZULTATELOR.....	124
2. CONTRIBUȚII ORIGINALE ȘI SEMNIFICAȚIA ȘTIINȚIFICĂ A CERCETĂRII	126
II.1. Implementarea sistematică a evaluării cognitive preoperatorii:	126
II.2. Analiza unui panel extins și serial de biomarkeri inflamatori:	127
II.3. Perspectiva integratoare asupra complicațiilor postoperatorii:	128
II.4. Rigoare metodologică și analiză critică:.....	128
3. IMPLICAȚII CLINICE ȘI PERSPECTIVE	129
4. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	131
5. REMARCI FINALE	132
BIBLIOGRAFIE	133
ANEXE	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

REZUMAT

- I. INTRODUCERE**
- II. OBIECTIVUL STUDIULUI**
- III. DESIGNUL STUDIULUI**
- IV. REZULTATE**
- V. CONCLUZII**
- VI. CONTRIBUTII PERSONALE**

I. INTRODUCERE

Evoluția conceptuală a inflamației parcurge etape complexe, de la descrierile empirice ale medicinei antice până la elucidările moleculare oferite de științele biomedicale contemporane. Inflamația, definită ca un răspuns imun esențial pentru restabilirea integrității tisulare, poate deveni însă patologică, mai ales în contextul inflamației cronice sau postoperatorii. Lucrarea de față investighează relația dintre răspunsul inflamator sistemic și apariția complicațiilor neurologice, în special deliriumul și disfuncțiile cognitive postoperatorii (DP/DCP), la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pe cord deschis. Ipoteza centrală susține că aceste manifestări sunt mediate de procese inflamatorii care determina

modificari la nivelul Barierei Hemato-Encefalice (BHE) si afectează sistemul nervos central. Prevalența crescută a acestor complicații, în special la pacienții vârstnici, are implicații semnificative asupra prognosticului, mortalității, duratei spitalizării și calității vieții. Identificarea precoce a factorilor de risc și implementarea unor strategii de prevenție multidisciplinare sunt esențiale, având potențialul de a reduce cu până la 30% incidența acestor afecțiuni.

II. OBIECTIVELE STUDIULUI

Scopul principal al studiului este reprezentat de evaluarea prospectivă a asocierii dintre amplasarea răspunsului inflamator sistemic postoperator și apariția DP și a DCP la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace electiv pe cord deschis.

Obiectivele specifice ale cercetării:

1. Cuantificarea răspunsului inflamator sistemic postoperator prin măsurarea seriata a unui panel de biomarkeri selectați reprezentați de: Indicele Imuno-Inflamator systemic (SII), Indicele de Raspuns Inflamator Sistemic (SIRI), Raportul

Neutrofile/Limfocite (RNL), Proteina C-Reactiva (PCR), Interleukina 6 (IL-6) și Interleukina-17A (IL-17A).

2. Determinarea valorii predictive a nivelurilor preoperatorii și a dinamicii postoperatorii timpurii a acestor biomarkeri pentru riscul de dezvoltare a DP (evaluat prin scala CAM-ICU) și DCP (evaluat prin teste de screening cognitiv - MMSE, MoCA) în primele zile postoperator și la 3 luni.

3. Analiza corelației dintre anumiți factori de risc clinici preoperatori și intraoperatori și nivelurile biomarkerilor inflamatori postoperatori, investigând potențialul lor efect combinat asupra susceptibilității pacienților la dezvoltarea DP și DCP.

Prin atingerea acestor obiective, cercetarea își propune să contribuie la o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice care leagă inflamația sistemică de disfuncția cerebrală acută și persistentă după chirurgia cardiacă.

Rezultatele ar putea fundamenta dezvoltarea unor strategii îmbunătățite de stratificare a riscului, monitorizare și, potențial, de prevenție sau management al acestor complicații neurologice.

III. DESIGNUL STUDIULUI

Am realizat un studiu observațional, prospectiv, de cohortă, monocentric, desfășurat în cadrul Secției Clinice de Anestezie și Terapie Intensivă (A.T.I) a Institutul de Boli Cardiovasculare din Timișoara. Perioada de includere a pacienților s-a desfășurat între 15 februarie 2024 și până la 1 septembrie 2024. Studiul a inclus pacienți adulți programați pentru intervenții chirurgicale cardiace electiv pe cord deschis.

Proiectul de cercetare a primit aprobarea Comisiei de Etică a Cercetării Științifice din cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare din Timișoara (cod protocol 2098/16 martie 2022) și a Comitetului de Etică al Universității de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara (cod protocol 91/29 aprilie 2022). Toți participanții la studiu au semnat un consimțământ informat scris înainte de înrolare și de efectuarea oricărei proceduri specifice studiului.

În urma stabilirii criteriilor de includere și excludere a pacienților în studiu am efectuat colectarea datelor preoperatorii, intra și postoperatorii.

Recoltările biologice pentru evaluarea răspunsului inflamator (SII, SIRI, RNL, PCR) au fost efectuate la intervale prestabilite (24h și 48h postoperator). Probele de plasmă pentru dozarea interleukinelor (IL-6, IL-17A) au fost colectate în tuburi cu anticoagulant iar centrifugarea și stocarea s-a efectuat conform recomandărilor standardizate, pentru a asigura stabilitatea moleculară a analitelor și acuratețea rezultatelor obținute prin metode imunoenzimice (ELISA).

Pacienții au fost monitorizați sistematic postoperator pentru a observa apariția atât a DP, cât și a DCP.

Evaluarea deliriumului postoperator (DP):

- Evaluările au fost efectuate de două ori pe zi (dimineața și seara) de către medici anesteziști sau rezidenți instruiți, ca parte a evaluării clinice de rutină în A.T.I.
- Nivelul de sedare/agitație a fost evaluat zilnic utilizând scala RASS. Pacienții cu scor RASS -4 sau -5 (comă/sedare profundă) nu au fost evaluabili pentru DP.
- Pentru pacienții evaluabili (scor RASS \geq -3), prezența deliriumului a fost determinată utilizând instrumentul validat CAM-ICU.

- Monitorizarea CAM-ICU a început în ziua extubării și a continuat zilnic, timp de până la 7 zile postoperator sau până la externarea din ATI/spital, oricare a survenit prima.

Evaluarea disfuncției cognitive postoperatorii (DCP):

- DCP a fost evaluată printr-o abordare de screening cognitiv, utilizând testele MMSE și MoCA.

Analiza statistică

Analiza statistică a fost efectuată utilizând software-ul Microsoft Excel (versiunea 2021) pentru managementul datelor și programul statistic JASP (versiunea 0.19.2).

Am efectuat: (a) Statistica Descriptivă, (b) Statistica Inferențială, (c) Analiza de corelație, (d) Analiza de regresie, (e) Comparații repetate, (f) Pragul de Semnificație și Mărimea Efectului, (g) Corecții pentru Comparații Multiple, (h) Analize de Sensibilitate.

IV. REZULTATE

S-au analizat statistic corelațiile între biomarkerii inflamatori și apariția DP/DCP la nivelul întregii cohorte relevându-se un răspuns inflamator sistemic semnificativ în

perioada postoperatorie. Ulterior pentru a identifica factorii asociați cu dezvoltarea complicațiilor cognitive postoperatorii, am comparat caracteristicile pacienților care au prezentat rezultatul compozit DP/DCP (Grupul 1, N = 22) cu ale celor care nu au prezentat aceste complicații (Grupul 2, N = 66). În calcularea rezultatelor s-a ținut cont de :

- Factorii demografici și clinici preoperatori
- Factorii intraoperatori
- Factori postoperatori
- Biomarkeri inflamatori și de leziune tisulară

Rezultatele obținute în urma dozării biomarkerilor inflamatori.

Confirmând ipoteza, am observat un răspuns inflamator sistemic robust după chirurgia cardiacă, caracterizat prin creșteri marcate ale nivelurilor postoperatorii de PCR, IL-6 și RNL în întreaga cohortă. Această constatare subliniază amploarea stresului chirurgical și activarea consistentă a căilor inflamatorii. În contrast cu IL-6, PCR și RNL , indicii SII și SIRI nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile studiate și nici corelații semnificative cu apariția DP sau DCP în studiul nostru. Aceste rezultate sugerează că, în contextul studiului nostru, SII și SIRI ar putea avea o utilitate limitată în predicția acestor complicații neurocognitive.

Legătura dintre deliriumul precoc și disfuncția cognitivă ulterioară

Corelația pozitivă puternică observată între apariția DP la 48 de ore și disfuncția cognitivă timpurie la 96 de ore, evaluată prin MMSE și MoCA , evidențiază relația temporală strânsă dintre aceste două fenomene neurocognitive în cohorta noastră de pacienți supuși chirurgiei cardiace.

Factori clinici și perioperatori asociați cu riscul de DP/DCP

Pe lângă biomarkeri, studiul nostru a confirmat sau a evidențiat asocieri semnificative între DP/DCP și o serie de factori clinici și procedurali reprezentați de:

- Terapia corticosteroidă
- Impactul ventilației mecanice prelungite și al suportului vasopresor
- Asocierea cu transfuziile de sânge
- Semnificația lactat dehidrogenazei (LDH)
- Rolul funcției renale și al factorilor metabolici
- Rolul nivelului de educație și impactul asupra rezultatelor
- Fibrilația atrială postoperatorie
- Inflamația sistemică severă și complicațiile pulmonare (EPNC/ECMO) post chirurgie cardiacă

V. CONCLUZII

Cercetarea confirmă o incidență cumulativă semnificativă a DP/DCP de 25.0% în perioada intraspitalicească monitorizată, precum și o rată notabilă de persistență a disfuncției cognitive la 3 luni la peste 40% dintre pacienții afectați inițial, subliniind impactul clinic al acestor complicații. Analiza factorilor de risc a identificat asocieri statistic semnificative între apariția DP/DCP și vârsta înaintată, funcția renală preoperatorie alterată, durata prelungită a circulației extracorporeale, durata extinsă a ventilației mecanice postoperatorii, necesarul prelungit de suport vasopresor și administrarea de transfuzii sanguine. De asemenea, răspunsul inflamator sistemic postoperator joacă un rol important; niveluri semnificativ mai ridicate ale IL-6 (la 48h), PCR (la 48h) și RNL (la 24h și 48h), alături de markerii de leziune tisulară LDH și CK, au fost asociate cu dezvoltarea DP/DCP. În contrast, în cohorta studiată, indicii inflamatori compoziți SII și SIRI, precum și IL-17A, nu au demonstrat o asociere statistic semnificativă cu aceste rezultate. În ansamblu, rezultatele consolidează natura multifactorială a DP/DCP după chirurgia cardiacă, aceasta rezultând dintr-o interacțiune complexă între vulnerabilitatea individuală a pacientului, stresul procedural specific intervenției și amplasarea răspunsului inflamator acut postoperator.

VI.CONTRIBUȚII PERSONALE

Implementarea sistematică a evaluării cognitive preoperatorii- primul studiu prospectiv publicat din România care a încorporat în mod sistematic screeningul cognitiv preoperator (MMSE și Mini-Cog) nu doar ca un criteriu de excludere, ci și ca o componentă a evaluării riscului pentru complicații neurocognitive post-chirurgie cardiacă.

Analiza unui panel extins și seriat de biomarkeri inflamatori- spre deosebire de multe studii anterioare care s-au concentrat pe 1-2 markeri, prezenta cercetare a evaluat un panel larg (IL-6, IL-17A, PCR, RNL, SII, SIRI) la momente multiple (preoperator, 24h, 48h postoperator). Această abordare multi-marker și dinamică oferă o imagine mai nuanțată și cuprinzătoare asupra complexității răspunsului inflamator sistemic individual la agresiunea chirurgicală cardiacă. Contribuția personală constă în selecția argumentată a acestui panel, coordonarea logistică a recoltării și procesării probelor (în colaborare cu laboratorul) și analiza comparativă a dinamicii acestor markeri.

Perspectiva integratoare asupra complicațiilor postoperatorii- Teza nu se limitează strict la DP/DCP, ci integrează în secțiunea de **Discuții** date și perspective din cercetări conexe ale autorului referitoare la fibrilația atrială postoperatorie și edemul pulmonar noncardiogenic sever

(EPNC)/utilizarea ECMO.

Rigoare metodologică și analiză critică- Contribuția lucrării rezidă și în aplicarea unui design prospectiv, utilizarea unor instrumente standardizate și validate internațional (CAM-ICU, MoCA) și excluderea pacienților cu inflamație preoperatorie semnificativă pentru a crește omogenitatea coortei și claritatea rezultatelor privind inflamația acută.

În concluzie, prezenta teză de doctorat contribuie la înțelegerea rolului complex al inflamației sistemice și al factorilor clinici în dezvoltarea complicațiilor neurocognitive după chirurgia cardiacă, într-un context specific național. Prin implementarea unei metodologii prospective riguroase, incluzând evaluarea cognitivă preoperatorie și monitorizarea unui panel extins de biomarkeri, studiul oferă date originale și confirmă importanța unei abordări multifactoriale în predicția și managementul DP/DCP.

