

Des pathologies encéphaliques à connaître — L'encéphalopathie associée au sepsis et ses diagnostics différentiels

Important cerebral diseases — Encephalopathy associated with sepsis, and its differential diagnosis

A. Checinski · A. Polito · S. Siami · T. Sharshar

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Le sepsis se complique fréquemment d'une altération de la vigilance, de la conscience et du comportement que l'on dénomme habituellement encéphalopathie septique (ES). Ce terme peut être remplacé par celui anglo-saxon de delirium [1]. Par définition, elle n'est pas consécutive à une atteinte infectieuse directe du système nerveux central (SNC) [2], impliquant que celle-ci soit improbable ou ait été exclue. De même, il est impératif d'éliminer tous les facteurs pouvant être responsables d'une dysfonction cérébrale chez le patient septique ; en particulier, les traitements potentiellement neurotoxiques et les troubles métaboliques. L'ES est souvent révélatrice d'un sepsis non contrôlé [3]. Elle est un facteur pronostique indépendant non seulement de morbidité et de mortalité, mais aussi d'altération cognitive au long cours chez les patients septiques, ce qui souligne l'importance de sa détection et du traitement de ses causes.

Seule la compréhension de sa physiopathologie complexe permettrait de développer des traitements spécifiques. Cependant, malgré son importance en termes d'incidence, de pronostic à court et à long terme (altérations cognitives), sa physiopathologie demeure mal connue, bien que certains de ses mécanismes aient pu être récemment mis à jour.

Mécanismes

Complexe neurovasculaire

Nous pensons que le *primum movens* de l'ES est l'activation endothéliale et l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui en résulte. Elle permet le passage au sein du parenchyme cérébral de facteurs neurotoxiques, notamment de médiateurs pro-inflammatoires. Il a été montré que les lipopolysaccharides (LPS) et les cytokines pro-inflammatoires promouvaient l'expression par les cellules endothéliales du CD 40 de l'E-selectin, du V-CAM1 et des E-CAM1, et activaient à la fois la voie de L'ikB- α /nuclear factor κ B et la synthèse de cyclo-oxygénase endothéliale-2 [4–6]. Le LPS induit aussi l'expression par les cellules endothéliales de récepteurs à l'interleukine-1 (IL-1) et au *tumor necrosis factor α* (TNF α), la synthèse d'IL-1- β , TNF α et d'IL-6, et l'activation des *nitric oxyde synthase* endothéliales et inductibles [7,8].

En plus de contribuer au passage intraparenchymateux de cytokines pro-inflammatoires et d'oxyde nitrique (NO), l'activation endothéliale participe à la dysfonction du SNC en compromettant la microcirculation cérébrale, et en altérant les échanges d'oxygène et de métabolites et de nutriments au travers de la BHE.

Les effets du sepsis sur le débit sanguin cérébral (DSC) et son autorégulation sont controversés. Ainsi, diverses études expérimentales ou humaines ont-elles trouvé un DSC augmenté, inchangé ou diminué [9], ainsi qu'une autorégulation préservée ou altérée [9]. Il a cependant été rapporté que le delirium chez les patients septiques serait plutôt associé à une perturbation de l'autorégulation qu'à une baisse du DSC ou de l'oxygénation tissulaire [10]. Toutefois, une étude neuropathologique de patients décédés de choc septique a révélé des lésions ischémiques dans les territoires jonctionnels qui sont sensibles aux baisses du DSC. Outre l'ischémie, l'atteinte microcirculatoire peut induire des hémorragies également provoquées par les

A. Checinski · A. Polito · T. Sharshar (✉)
Réanimation médicale, CHU R. Poincaré,
104 boulevard Raymond-Poincaré,
92380 GARCHES
e-mail : tarek.sharshar@rpc.aphp.fr

S. Siami
Réanimation Polyvalente,
Centre Hospitalier du Sud Essonne,
26 Avenue Charles de Gaulle,
91150 Etampes

troubles de la coagulation. Ainsi, l'étude citée ci-dessus a-t-elle objectivé des hémorragies cérébrales dans 9 % des cas ? Si celles-ci étaient toujours associées à des troubles de la coagulation, les résultats des tests d'hémostase, le taux de plaquettes et la fréquence de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) étaient comparables entre les groupes de patients ayant et n'ayant pas d'hémorragies intracérébrales [11], suggérant l'importance pathogénique du dysfonctionnement microcirculatoire.

L'autre conséquence majeure de l'activation endothéliale est l'altération de la BHE. Elle a été mise en évidence à l'aide des techniques de colorations, de migrations granulocytaires, de microscopie électronique [12,13] et de neuro-imagerie [14] dans divers modèles expérimentaux de choc septique. Elle résulterait de l'activation du complément ou du TNF α , puisqu'il a été montré que leur inhibition réduisait l'inflammation et l'œdème cérébral [15,16]. Le glutamate jouerait également un rôle dans l'hyperperméabilité de la BHE [17]. L'IRM a confirmé ce phénomène en montrant chez des patients en choc septique des anomalies de la substance blanche (leucoencéphalopathie) localisées ou diffuses en rapport avec un œdème vasogénique [18]. Des lésions de *posterior reversible encephalopathy syndrome* (PRES) syndrome, impliquant également la BHE, ont été rapportées chez des patients septiques [19].

Dysfonction intracellulaire

Le passage de facteurs neurotoxiques et l'altération des flux d'oxygène, de nutriments et de métabolites affectent l'activité et la viabilité des cellules cérébrales. Une dysfonction mitochondriale [20] et le stress oxydatif [21] en sont les effets cellulaires précoces qui intéressent la glie et les neurones : ils sont observés plus particulièrement dans l'hippocampe et le cortex cérébral [20,21]. Les facteurs en cause sont le NO, les cytokines pro-inflammatoires, l'hypoxémie et l'hyperglycémie. La diminution de facteurs anti-oxydants (*heat shock protein*, ascorbate) [22] et le déséquilibre d'activité de la superoxyde-dismutase et de la catalase [21] favorisent la production de radicaux libres. L'altération de la chaîne respiratoire et le stress oxydatif sont une étape entre les survenues d'une hyperexpression d'iNOS dans les noyaux cardiovasculaires bulbaires et d'une hypotension artérielle chez des rats endotoxiques [23]. Il est à signaler que des études n'ont pas mis en évidence de diminution de la production d'énergie au cours du sepsis [24].

La conséquence majeure du stress oxydatif est l'apoptose rapportée aussi bien dans des études animales [25,26] qu'humaines [27]. Chez le rat septique, l'apoptose neuronale impliquait la voie cytochrome C-dépendante ainsi qu'un déséquilibre entre facteurs proapoptotiques (bcl-2)

et facteurs antiapoptotiques (Bax) intracellulaires [25,26]. Dans l'étude humaine, l'intensité de l'apoptose était corrélée avec l'expression endothéliale d'iNOS [27]. Les autres facteurs proapoptotiques pouvant être incriminés sont le glutamate [28], le TNF α et le glucose. Il est intéressant de noter que le recyclage et l'export stimulés par le glutamate de l'ascorbate par les astrocytes sont inhibés au cours du sepsis [29–31] et que les niveaux d'ascorbate plasmatiques et dans le liquide céphalorachidien sont diminués dans l'ES.

Le rôle proapoptotique du TNF α est illustré par le cas rapporté de leucoencéphalopathie nécrotique multifocale [32]. Celle-ci se caractérise par des lésions apoptotiques et inflammatoires dans les pédoncules et par une réponse inflammatoire systémique excessive. Il n'a cependant pas été observé de corrélation significative entre l'expression du TNF α et la mort neuronale chez les patients décédés de choc septique [27]. Enfin, l'hyperglycémie augmente la vulnérabilité microgliale à la toxicité induite par les LPS [33]. L'apoptose neuronale ne doit cependant pas être considérée comme entièrement délétère, puisqu'elle semble favoriser la plasticité cérébrale.

Hypothèse microgliale

L'hyperactivation microgliale par diminution de l'inhibition cholinergique est un mécanisme récemment proposé pour expliquer le delirium au cours du sepsis [34]. En effet, l'hyperactivation microgliale est incriminée dans les pathologies neuro-inflammatoires et neurodégénératives. Des études neuropathologiques de patients décédés de choc septique ont mis en évidence que les cellules microgliales étaient soit activées, soit apoptotiques [35,11]. De surcroît, les cellules microgliales peuvent aussi libérer du glutamate [36]. Cependant, les relations entre neurones et cellules microgliales sont si complexes et intriquées que l'effet résultant de l'activation des cellules microgliales peut être neurotoxique ou neuroprotecteur. En outre, on ignore si l'apoptose microgliale est un phénomène adaptatif, négligeable ou délétère. Il a été montré que l'apoptose astrocytaire pouvait être un mécanisme physiologique d'élimination des astrocytes en excès ayant proliféré au sein de certains types de lésion cérébrale [37]. Cela pourrait être le cas de la microglie. Rappelons que le NO et les cytokines pro-inflammatoires activent les cellules microgliales et qu'*in vitro* l'hyperglycémie favorise le stress oxydatif microglial [33,38].

Altération de la neurotransmission

La conséquence ultime de ces processus [39,40] est une altération de la neurotransmission qui rend compte des troubles de la conscience et de la vigilance [39]. Il existe au cours du

sepsis expérimental une altération de la neurotransmission cholinergique [40], bêta-adrénérique, gabaergique et sérotoninergique [40–42]. Ces anomalies prédominent dans le cortex et l'hippocampe [43], qui est impliqué dans l'émotion, la mémoire et le comportement. La synthèse des neurotransmetteurs est aussi perturbée par le passage dans le parenchyme cérébral d'acides aminés neurotoxiques (c'est-à-dire d'ammonium, de tyrosine, de tryptophane et de phénylalanine) du fait d'une augmentation de leur taux plasmatique secondairement à la dysfonction hépatique et à la lyse musculaire [45]. Leur effet neurotoxique pourrait être potentialisé par la diminution des taux sériques des acides aminés branchés [45].

À ce jour, il est impossible d'affirmer lequel de ces mécanismes est prépondérant. Notre scénario débute par une activation endothéliale responsable de trouble microcirculatoire et d'une altération de la BHE qui facilite le passage de médiateurs neurotoxiques, notamment inflammatoires, et conséquemment favorise une souffrance cellulaire et l'altération de la neurotransmission. Les troubles microcirculatoires, les désordres métaboliques ou d'autres facteurs neurotoxiques peuvent contribuer à l'encéphalopathie. Enfin, les troubles hémodynamiques et de l'hémostase, l'hypoxie peuvent causer des lésions cérébrales ou aggraver les processus neuro-inflammatoires.

Diagnostic et pronostic

L'ES se caractérise cliniquement par des altérations de la vigilance allant des troubles du sommeil jusqu'au coma et de la conscience allant d'altérations subtiles de l'attention jusqu'au delirium ou au coma. Le syndrome confusionnel ou le delirium sont les manifestations les plus fréquentes. Ils comportent de manière fluctuante une désorientation temporo-spatiale, une inversion du rythme nyctéméral, une désorganisation de la pensée et des troubles de la pensée auxquels peuvent s'ajouter des hallucinations.

Elle est souvent accompagnée de modification de l'activité motrice qui va de l'agitation à l'hypoactivité [2]. Il est important de signaler que la forme hypoactive du delirium est la plus fréquente, indiquant qu'un patient calme ne doit pas être considéré comme non confus. Les phases d'agitation et de somnolence peuvent alterner. D'autres signes moteurs, plus rares, peuvent aussi être observés comme la rigidité paratonique, un astérisis, un tremblement et des myoclonies multifocales.

L'activité électrique cérébrale est perturbée. En fonction de sa sévérité, le sepsis peut induire des rythmes θ ou δ prédominants, des ondes triphasiques et des tracés de suppressions (*burst suppression*) [47]. Des décharges périodiques ou des crises non convulsives peuvent être observées au cours d'EEG continu de patients septiques [46]. Il est

aussi responsable de la modification des temps de latence et des amplitudes mesurés lors de l'examen des potentiels évoqués somatosensitifs (PESS) [48,49]. Les taux plasmatiques des protéines NSE et S-100 β sont augmentés au cours de l'ES [49], mais sans corrélation avec la sévérité clinique et électroencéphalographique de l'encéphalopathie [50,51].

Comme mentionné précédemment l'IRM peut retrouver des infarctus cérébraux, des aspects compatibles avec un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRESS) ou une leucoencéphalopathie focale ou diffuse [17,18]. Cependant, l'IRM peut ne pas détecter certaines lésions qui ont été trouvées lors des examens anatomopathologiques des patients décédés de choc septique, telles que des hémorragies en rapport avec une CIVD, des microabcès ou une leucoencéphalopathie nécrosante multifocale [11].

Le sepsis est une cause d'agitation [52] et de délire [53]. Un tiers des patients septiques ont un score de Glasgow inférieur à 12. L'ES est un facteur indépendant de mauvais pronostic du sepsis. Ainsi, le taux de mortalité atteint-t-il 63 % quand le score de Glasgow est inférieur à 8/15 et 67 % quand l'EEG objective un tracé de *burst suppression* [54]. Le taux de mortalité serait corrélé au taux plasmatique des marqueurs biologiques, bien qu'il n'existe pas de corrélation entre ceux-ci et la sévérité clinique ou électroencéphalographique [9].

Le pronostic à long terme de l'ES n'a pas été étudié en tant que tel. Cependant, l'étude de Hopkins et al. sur des patients ayant présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (dans la plupart des cas, d'origine septique) [55] montre un déclin des fonctions supérieures à un an. Par ailleurs, 78 % de ces patients présentaient une atteinte d'au moins une fonction cognitive à cette date. D'autres études montrent une association entre le delirium en réanimation (d'origine le plus souvent septique) et la survenue à distance d'une atrophie cérébrale et d'un déclin cognitif [56,57].

Approche diagnostique

En réanimation, toute dysfonction cérébrale doit être détectée, ses causes élucidées et un traitement proposé aussi souvent que possible.

Détection

La détection de l'ES est basée sur l'évaluation quotidienne de l'état neurologique du patient [2,9]. Elle peut s'appuyer sur des scores cliniques validés permettant de détecter l'agitation, le delirium et le coma. Le Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) [58] ou le ICU Delirium Screening Checklist (ICU DSC) [59] peuvent être employés pour la détection du delirium. On peut utiliser le Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) ou le score

Assessment to Intensive Care Environment (ATICE) [60] pour l'évaluation de la vigilance et de l'agitation.

Toute modification de l'état de conscience et de la vigilance impose un examen neurologique exhaustif, à la recherche de signe de localisation, de mouvements anormaux et d'un syndrome méningé. En cas de déficit focal, il convient de réaliser une imagerie cérébrale. En cas de convulsions (ce qui inclut les myoclonies palpébrales), il convient en plus de l'imagerie de compléter le bilan par un EEG et une ponction lombaire en cas de raideur méningée. Tout état neurologique inexplicé fera discuter ces investigations neuroradiologiques et neurophysiologiques.

Ces recommandations valent pour tous les patients, bien que la sensibilité de l'examen neurologique soit limitée par la sédation. Toute modification de l'état neurologique non expliquée par une modification de traitement sédatif, la survenue d'une raideur méningée, de signes neurologiques focaux ou encore de convulsions doit faire discuter des investigations complémentaires. L'étude des PESS ou des biomarqueurs ont été proposés pour aider à la détection des dysfonctions cérébrales chez le patient septique sédaté, car ils ne sont pas modifiés par les hypnotiques et les analgésiques [48]. Cependant, ils sont de réalisation et d'interprétation difficile en réanimation

L'intérêt de l'index bispectral (BIS) reste controversé chez les patients en état critique [61].

La mesure des marqueurs sériques (NSE et protéine S-100 β) est de réalisation facile. Cependant, leur sensibilité et leur spécificité pour la détection de L'ES sont insuffisamment démontrées pour en recommander l'usage systématique [62].

Enfin, ni les examens d'imagerie cérébrale ni l'analyse du liquide céphalorachidien ne peuvent être considérés comme des examens de dépistage, mais seulement comme des examens de diagnostic.

Examens complémentaires

Outre les indications précédemment décrites, une imagerie cérébrale et un EEG, éventuellement une PL, seront discutés devant tout état neurologique inexplicé. Nous préférons l'IRM au scanner, car il est plus informatif, permettant d'identifier un accident ischémique précoce, des lésions de la substance blanche ou des altérations de la BHE. Bien entendu, l'indication à la réalisation d'un examen d'imagerie cérébrale doit être soigneusement posée en fonction du bénéfice attendu et du risque liée au transport.

Les examens biologiques standard sont systématiques afin d'éliminer un désordre métabolique. Les prescriptions médicales doivent être examinées scrupuleusement, à la recherche de traitements neurotoxiques qui doivent être arrêtés ou adaptés aux fonctions hépatiques et rénales.

Outre le diagnostic étiologique, l'évaluation de la nature et de l'étendue des lésions cérébrales peut avoir un impact direct sur le traitement comme par exemple l'arrêt des anticoagulants en cas de découverte d'un AVC hémorragique.

Il est important de souligner ici que l'encéphalopathie est souvent un phénomène multifactoriel, et que l'identification d'une cause potentielle ne doit pas en soi arrêter la démarche diagnostique. Enfin, la prudence est requise avant d'attribuer une encéphalopathie à un syndrome de sevrage médicamenteux ou alcoolique. En effet, ce dernier ne survient que chez 5 % des patients alcoolodépendants hospitalisés, en général dans les 48–72 heures suivant leur dernier verre. Il est caractérisé par agitation psychomotrice associée à des zoopsies et des signes dysautonomiques (fièvre, tachycardie, hypertension...)

Nous insistons sur l'adage que la persistance ou la récurrence de l'encéphalopathie peut être le symptôme d'un sepsis non contrôlé ou d'un abcès profond.

Traitement et perspectives thérapeutiques

En l'absence de thérapeutique spécifique, le traitement de l'ES repose d'une part sur le traitement de la cause, à savoir le sepsis et d'autre part sur la prise en charge des défaillances d'organe ainsi que des désordres métaboliques.

Par ailleurs, toutes les stratégies thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité dans la prévention du delirium doivent être employées.

Il s'agit à la fois de mesures non pharmacologiques permettant d'assurer le confort physique et psychologique du patient et la kinésithérapie.

Les mesures pharmacologiques reposent sur la limitation de l'administration de traitements neurotoxiques, d'une part, et sur la prise en charge de la douleur et de troubles du sommeil, d'autre part. Les traitements doivent être titrés en fonction d'objectifs prédéfinis.

Certains traitements couramment prescrits chez les patients septiques tels que l'insuline, les corticostéroïdes ou encore la protéine C activée pourraient avoir un effet direct sur les principaux mécanismes physiopathologiques de l'ES que sont l'altération de la BHE, l'inflammation cérébrale, le stress oxydatif et l'apoptose neuronale [63–66]. Il n'existe cependant pas de démonstration clinique de leur efficacité sur la réduction de l'incidence ou de la sévérité de l'ES.

L'altération de la BHE et l'activation de la NOS inducible sont les principales cibles des études thérapeutiques expérimentales. La perméabilité de la BHE serait améliorée par l'administration de *serum amyloid protein*, de magnésium [70,71], de rilusole [17,72], d'inhibiteurs calciques ou encore la chélation de cytokines circulantes [73]. Le rilusole et le sylimarin agissent également sur le stress oxydatif [20,72]. Il a été montré que l'inhibition de l'iNOS dans un modèle de rat septique permettait de diminuer l'apoptose

neuronale induite par le LPS [67]. Cependant, d'autres études n'ont pas montré de bénéfice de cette stratégie en termes d'amélioration de la conscience, voire qu'elle pouvait aggraver l'ischémie cérébrale [68] ou encore la mortalité de cause cardiovasculaire [69].

Bien que la démonstration de leur efficacité n'ait pas été faite, d'autres pistes thérapeutiques sont à envisager, comme la modulation des voies de signalisation cérébrale en particulier de la voie cholinergique en raison de son potentiel effet sur l'activation microgliale [34].

Conclusion

L'ES est une complication fréquente et grave du sepsis. Son diagnostic est donc crucial. Elle implique à la fois des processus inflammatoires et non inflammatoires qui affectent toutes les cellules cérébrales et sont responsables d'altération de la BHE, de dysfonction du métabolisme cellulaire et de mort cellulaire aboutissant à une altération de la neurotransmission.

Son diagnostic repose sur l'examen neurologique qui détermine les investigations complémentaires spécifiques à réaliser. Il s'agit essentiellement de l'électroencéphalogramme, de l'imagerie cérébrale et plus rarement de l'analyse du liquide céphalorachidien. Il faut systématiquement rechercher un trouble métabolique et l'administration de traitement neurotoxique. Cependant, les mécanismes responsables d'encéphalopathie sont multiples et fréquemment intriqués de sorte que la découverte d'une cause potentielle ne doit pas limiter la recherche d'autres causes. L'ES est très souvent un marqueur d'un mauvais contrôle du sepsis.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, et al (2007) Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 33:1726–31
- Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D (2007) Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med* 33:941–50
- Bolton CF, Young GB, Zochodne DW (1993) The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 33:94–100
- Omari KM, Dorovini-Zis K (1993) CD40 expressed by human brain endothelial cells regulates CD4+ T cell adhesion to endothelium. *J Neuroimmunol* 134:166–78
- Hess DC, Bhutwala T, Sheppard JC, et al (1994) ICAM-1 expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett* 168:201–04
- Hess DC, Thompson Y, Sprinkle A, et al (1996) E-selectin expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett* 13:37–40
- Freyer D, Manz R, Ziegenhorn A, et al (1999) Cerebral endothelial cells release TNF-alpha after stimulation with cell walls of *Streptococcus pneumoniae* and regulate inducible nitric oxide synthase and ICAM-1 expression via autocrine loops. *J Immunol* 1:4308–14
- Vallieres L, Rivest S (1997) Regulation of the genes encoding interleukin-6, its receptor, and gp130 in the rat brain in response to the immune activator lipopolysaccharide and the proinflammatory cytokine interleukin-1 beta. *J Neurochem* 69(4):1668–83
- Siami S, Annane D, Sharshar T (2008) The encephalopathy in sepsis. *Crit Care Clin* 24:67–82
- Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, et al (2008) Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 12:R63
- Sharshar T, Annane D, de la Grandmaison G, et al (2004) The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 14:21–33
- Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, et al (1999) Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci (Lond)* 96:461–6
- Handa O, Stephen J, Cepinskas G (2008) Role of eNOS-derived nitric oxide (NO) in activation and dysfunction of cerebrovascular endothelial cells during early onsets of sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 22:22
- Bozza FA, Garteiser P, Oliveira MF, et al (2010) Sepsis-associated encephalopathy: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab* 30(2):440–8
- Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, et al (2010) Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis. *Crit Care* 13(1):R12
- Bi XL, Yang JY, Dong YX, et al (2005) Resveratrol inhibits nitric oxide and TNF-alpha production by lipopolysaccharide-activated microglia. *Int Immunopharmacol* 5(1):185–93
- Toklu HZ, Uysal MK, Kabasakal L, et al (2008) The effects of riluzole on neurological, brain biochemical, and histological changes in early and late term of sepsis in rats. *J Surg Res* 9:9
- Sharshar T, Carlier R, Bernard F, et al (2007) Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med* 33:798–806
- Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al (2006) Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:2179–90
- d'Avila JC, Santiago AP, Amancio RT, et al (2008) Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction. *Crit Care Med* 36:1925–32
- Barichello T, Fortunato JJ, Vitali AM, et al (2006) Oxidative variables in the rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation. *Crit Care Med* 34:886–9
- Christians ES, Yan LJ, Benjamin IJ (2002) Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Crit Care Med* 30:S43–50
- Chan JY, Chang AY, Wang LL, et al (2007) Protein kinase C-dependent mitochondrial translocation of proapoptotic protein Bax on activation of inducible nitric-oxide synthase in rostral ventrolateral medulla mediates cardiovascular depression during experimental endotoxemia. *Mol Pharmacol* 71:1129–39
- Hotchkiss RS, Karl IE (1992) Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 267:1503–10
- Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, et al (2004) Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death survival in sepsis. *Crit Care Med* 32:1764–70
- Semmler A, Okulla T, Sastre M, et al (2005) Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chem Neuroanat* 30:144–157
- Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al (2003) Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 362:1799–805

28. Villmann C, Becker CM (2007) On the hypes and falls in neuroprotection: targeting the NMDA receptor. *Neuroscientist* 13:594–615
29. Wilson JX, Dragan M (2005) Sepsis inhibits recycling and glutamate-stimulated export of ascorbate by astrocytes. *Free Radic Biol Med* 39:990–8
30. Korcok J, Wu F, Tyml K, et al (2002) Sepsis inhibits reduction of dehydroascorbic acid and accumulation of ascorbate in astroglial cultures: intracellular ascorbate depletion increases nitric oxide synthase induction and glutamate uptake inhibition. *J Neurochem* 81:185–93
31. Voigt K, Kontush A, Stuerenburg HJ, et al (2002) Decreased plasma and cerebrospinal fluid ascorbate levels in patients with septic encephalopathy. *Free Radic Res* 36:735–9
32. Sharshar T, Gray F, Poron F, et al (2002) Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit Care Med* 30(10):2371–5
33. Wang JY, Yang JM, Tao PL, et al (2001) Synergistic apoptosis induced by bacterial endotoxin lipopolysaccharide and high glucose in rat microglia. *Neurosci Lett* 304:177–80
34. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P (2010) Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 375(9716):773–5
35. Lemstra AW, Groen in't Woud JC, Hoozemans JJ, et al (2007) Microglia activation in sepsis: a case-control study. *J Neuroinflammation* 4:4
36. Brown GC, Bal-Price A (2003) Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol* 27:325–55
37. Petitto CK, Olarte JP, Roberts B, et al (1998) Selective glial vulnerability following transient global ischemia in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 57(3):231–8
38. Tsuruta R, Fujita M, Ono T, et al (2010) Hyperglycemia enhances excessive superoxide anion radical generation, oxidative stress, early inflammation, and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats. *Brain Res* 1309:155–63
39. Hellstrom IC, Danik M, Luheshi GN, et al (2005) Chronic LPS exposure produces changes in intrinsic membrane properties and a sustained IL-beta-dependent increase in gabaergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus* 15:656–64
40. Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, et al (2006) Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:5219–23
41. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK (2001) Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* 22(2):115–26
42. Semmler A, Frisch C, Debeir T, et al (2007) Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp Neurol* 204:733–40
43. Kadoi Y, Saito S (1996) An alteration in the gamma-aminobutyric acid receptor system in experimentally induced septic shock in rats. *Crit Care Med* 24:298–305
44. Kadoi Y, Saito S, Kunimoto F, et al (1996) Impairment of the brain beta-adrenergic system during experimental endotoxemia. *J Surg Res* 61:496–502
45. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, et al (2002) Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 28:293–8
46. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, et al (1992) The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 9:145–52
47. Oddo M, Carrera E, Claassen J (2009) Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 37(6):2051–6
48. Zauner C, Gendo A, Kramer L, et al (2002) Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathways in septic patients. *Crit Care Med* 30:1136–9
49. Zauner C, Gendo A, Kramer L, et al (2000) Metabolic encephalopathy in critically ill patients suffering from septic or nonseptic multiple organ failure. *Crit Care Med* 28:1310–5
50. Nguyen DN, Spapen H, Su F, et al (2006) 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* 34:1967–74
51. Piazza O, Russo E, Cotena S, et al (2007) Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *Br J Anaesth* 99:518–21
52. Jaber S, Chanques G, Altairac C, et al (2005) A prospective study of agitation in a medical-surgical ICU: incidence, risk factors, and outcomes. *Chest* 128:2749–57
53. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291(14):1753–62
54. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, et al (1996) The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 275:470–3
55. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al (1999) Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 160:50–6
56. Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK (2006) Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Brain Inj* 20(3):263–71
57. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, et al (2010) Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 38(7):1513–20
58. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al (2001) Delirium in mechanically ventilated patients. Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA* 286:2703–10
59. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, et al (2001) Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 27:859–64
60. de Jonghe B, Cook D, Griffith L, et al (2003) Adaptation to the Intensive Care Environment (ATICE): development and validation of a new sedation assessment instrument. *Crit Care Med* 31:2344–54
61. Ely EW, Truman B, Manzi DJ, et al (2004) Consciousness monitoring in ventilated patients: bispectral EEG monitors arousal not delirium. *Intensive Care Med* 30:1537–43
62. Pandharipande P, Banerjee A, McGrane S, et al (2010) Liberation and animation for ventilated ICU patients: the ABCDE bundle for the back-end of critical care. *Crit Care* 14(3):157
63. Neyrinck AP, Liu KD, Howard JP, et al (2009) Protective mechanisms of activated protein C in severe inflammatory disorders. *Br J Pharmacol* 158(4):1034–47
64. Dal-Pizzol F, Ritter C, Cassol-Jr OJ, et al (2010) Oxidative mechanisms of brain dysfunction during sepsis. *Neurochem Res* 35(1):1–12
65. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, et al (2004) The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol* 75(3):413–21
66. Annane D (2005) Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 11(5):449–53
67. Veszelka S, Urbanyi Z, Pazmany T, et al (2003) Human serum amyloid P component attenuates the bacterial lipopolysaccharide-induced increase in blood-brain barrier permeability in mice. *Neurosci Lett* 352:57–60

68. Esen F, Erdem T, Aktan D, et al (2005) Effect of magnesium sulfate administration on blood-brain barrier in a rat model of intraperitoneal sepsis: a randomized controlled experimental study. *Crit Care* 9:R18–23
69. Toklu HZ, Tunali Akbay T, Velioglu-Ogunc A, et al (2008) Silymarin, the antioxidant component of *Silybum marianum*, prevents sepsis-induced acute lung and brain injury. *J Surg Res* 145:214–22
70. Wratten ML (2008) Therapeutic approaches to reduce systemic inflammation in septic-associated neurologic complications. *Eur J Anaesthesiol* 42:1–7
71. Kadoi Y, Goto F (2004) Selective inducible nitric oxide inhibition can restore hemodynamics, but does not improve neurological dysfunction in experimentally-induced septic shock in rats. *Anesth Analg* 99:212–20
72. Li H, Forstermann U (2000) Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 190:244–54
73. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30