

---

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

# Axa intestin-creier: Disfuncția cognitivă și tulburările afective la pacienții cu boli inflamatorii intestinale cronice

---

Doctorand: **Oliviu Florențiu SÂRB**

---

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Alina-Ioana TANȚĂU**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



## CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

<b>INTRODUCERE.....</b>	<b>1</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>5</b>
1. Bolile inflamatorii intestinale .....	7
1.1. Definiție.....	7
1.2. Epidemiologie .....	8
1.3. Factori de risc.....	8
1.4. Fiziopatologie.....	10
1.5. Manifestări clinice .....	11
1.6. Diagnostic.....	12
1.7. Tratament.....	13
2. Axa intestin-creier .....	14
3. Disfuncția cognitivă și demența .....	16
4. Stresul, depresia și tulburarea anxioasă .....	18
5.... Biomarkeri predictori ai disfuncției cognitive asociate bolilor inflamatorii intestinale.....	20
6. Efectul pandemiei COVID-19 asupra pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	24
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ .....</b>	<b>27</b>
7. Scop și obiective .....	29
8. Metodologie generală.....	30

---

9. Studiul 1. Efectul pandemiei COVID-19 asupra sănătății mentale a pacienților diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale .....	33
9.1. Introducere .....	33
9.2. Obiective .....	33
9.3. Material și metodă.....	34
9.4. Rezultate .....	38
9.5. Discuții .....	46
9.6. Concluzii.....	48
10. Studiul 2. Corelații clinico-biologice între biomarkerii din sânge și teste cognitive la pacienți cu boli inflamatorii intestinale .....	49
10.1. Introducere .....	49
10.2. Obiective .....	49
10.3. Material și metodă.....	50
10.4. Rezultate .....	58
10.5. Discuții .....	76
10.6. Concluzii.....	78
11. Studiul 3. Screening-ul tulburării anxioase, depresive și de stres la pacienții cu boli inflamatorii intestinale .....	81
11.1. Introducere .....	81
11.2. Obiective .....	82
11.3. Material și metodă.....	82
11.4. Rezultate .....	84

11.5. Discuții.....	104
11.6. Concluzii .....	107
12. Discuții generale.....	109
13. Concluzii generale .....	111
14. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale.....	113
<b>REFERINȚE .....</b>	<b>115</b>

**Cuvinte cheie: Boli inflamatorii intestinale; Boala Crohn; Colită ulcerativă; Disfuncție cognitivă; Depresie; Anxietate; Stres; Axa intestin-creier; COVID-19;**

## LISTA DE PUBLICAȚII

1. Sarb O-F, Sarb A-D, Iacobescu M, Vlad I-M, Milaciu M-V, Ciurmarnean L, et al. From gut to brain: Uncovering potential serum biomarkers connecting inflammatory bowel diseases to neurodegenerative diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(11):5676. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25115676>. ISI Factor de impact 5.7 Q1 (cuprins în stadiul actual al cunoașterii)
2. Sarb OF, Vacaras V, Sarb A, Iacobescu M, Tantau A-I. Cognitive dysfunction and affective mood disorder screening in patients with chronic inflammatory bowel disease: Protocol for a prospective case-control study. JMIR Res Protoc [Internet]. 2023;12:e50546. Available from: <http://dx.doi.org/10.2196/50546>. ISI Factor de impact 1.7 Q3 (cuprins în protocolul de cercetare)
3. Sarb O-F, Vacaras V, Filip V-P, Sarb A-D, Zaharie R-D, Draghici N, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases. J Med Life [Internet]. 2023;16(12):1864–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.25122/jml-2023-0475>. BDI, indexat PubMed (cuprins în studiul 1)
4. Sârb O-F, Iacobescu M, Soporan A-M, Mureșan X-M, Sârb A-D, Stănculescu R, et al. Brain-gut interplay: Cognitive performance and biomarker correlations in IBD patients. J Clin Med [Internet]. 2025;14(7):2293. Available from:

<http://dx.doi.org/10.3390/jcm14072293>. ISI Factor de impact 3.0 Q1 (cuprins în studiul 2)

## INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale sunt afecțiuni autoimune cu o incidență în creștere, reprezentând o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, inclusiv în România. Deși disfuncția cognitivă nu este recunoscută în prezent ca o complicație extraintestinală a acestor boli, numeroase studii sugerează o legătură între inflamația intestinală cronică și afectarea funcției cognitive. Ipoteza centrală a tezei este că există factori biologici, inclusiv biomarkeri inflamatori, care pot prezice apariția disfuncției cognitive în această categorie de pacienți. Această idee se bazează pe date recente din literatură, care sugerează că inflamația sistemică și disbioza intestinală joacă un rol esențial în neurodegenerare, respectiv în demență. Rezultatele acestor studii au fost prezentate în cadrul zilelor UMF Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca (prezentare protocol și rezultate parțiale studiu, 2022) și a simpozionului Abordarea multidisciplinara în bolile inflamatorii intestinale (Cluj-Napoca, mai 2023 și mai 2025), al 15-lea Simpozion al Bolilor Inflamatorii intestinale (prezentare de tip poster, septembrie 2023) și a Congresului Național de Gastroenterologie și Hepatologie (prezentare de tip poster, Cluj-Napoca, 2024).

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În ultimele decenii, tot mai multe studii au evidențiat o legătură între bolile inflamatorii intestinale și disfuncția cognitivă, sugerând că inflamația cronică de la nivel intestinal poate avea efecte neuroinflamatorii. Mecanismele implicate includ inflamația sistemică, disbioza intestinală, disfuncția barierei hematoencefalice și alterările axei intestin-creier. Date emergente sugerează că biomarkerii inflamatori, neurotrofici și ai stresului oxidativ pot juca un rol important în predicția riscului de disfuncție cognitivă la pacienții cu BII. Cu toate acestea, deși există dovezi promițătoare privind rolul inflamației și biomarkerilor serici în disfuncția cognitivă la pacienții cu BII, datele actuale sunt limitate, iar mecanismele exacte rămân insuficient elucidate. Astfel, sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica impactul acestor factori și pentru a dezvolta strategii eficiente de prevenție și tratament.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

Partea personală a acestei teze include trei studii prospective, de tip caz-martor, analitice și observaționale. Pacienții au fost recrutați din Institutul de Gastroenterologie

și Hepatologie “Octavian Fodor” Cluj-Napoca, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca și Spitalul CF Cluj-Napoca. Studiile efectuate s-au desfășurat conform Declarației de la Helsinki și toate au primit aprobare din partea comisiei de etică locală a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România, numărul 52/28 februarie 2020. Partea practică a cercetării a primit finanțare din partea Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” din Cluj Napoca prin granturile pentru proiecte de cercetare doctorală numărul 881/46/12 Ianuarie 2022 și numărul 772/37/11 Ianuarie 2021.

## **Studiul 1. Efectul pandemiei COVID-19 asupra sănătății mentale a pacienților diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale**

### **Ipoteza de lucru**

Scopul studiului a fost de a evidenția care a fost efectul pandemiei COVID-19 asupra sănătății mentale a pacienților diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale.

### **Material și metodă**

Acest studiu prospectiv observațional a inclus 94 de pacienți cu boli inflamatorii intestinale și 101 martori. Analiza statistică a fost efectuată în MedCalc și Microsoft Excel.

### **Rezultate și discuții**

Rezultatele studiului au arătat că infecția COVID-19 a fost mai frecventă la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, dar nu au prezentat forme mai severe comparativ cu populația martor. Pacienții tratați cu aminosalicilați au avut cel mai mare risc relativ de dezvoltare a bolii COVID-19. De asemenea aceștia au avut rate mai mari de vaccinare. Sănătatea generală, mentală și calitatea somnului au fost de asemenea mai afectate la acest grup de pacienți. Nervozitatea, anxietatea și lipsa de motivație au fost de asemenea mult mai prezente în perioada pandemică, comparativ cu lotul martor.

### **Concluzii**

Studiul sugerează că starea generală și mentală a pacienților cu boli inflamatorii intestinale a fost afectată mai sever de către pandemia COVID-19, dar nu au prezentat forme mai severe de boală COVID-19. Aceștia au prezentat și rate mai mari de vaccinare, fiind mai prudenți la posibilul efect letal al virusului.

## **Studiul 2. Corelații clinico-biologice între biomarkerii din sânge și teste cognitive**

### **Ipoteza de lucru**

Scopul acestui studiu este de a evalua prevalența disfuncției cognitive asociată bolilor inflamatorii intestinale și identificarea unui biomarker din sânge cu potențial de diagnosticare precoce a tulburării cognitive.

### **Material și metodă**

Acest studiu a inclus 21 pacienți aflați în perioada de remisiune cu boală Crohn, 34 pacienți aflați în perioada de remisiune cu colită ulcerativă și 35 de pacienți în grupul de control. Analiza statistică a fost efectuată în R commander, MedCalc și Microsoft Excel.

### **Rezultate și discuții**

Rezultatele acestui studiu arată că disfuncția cognitivă este mai frecventă la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, în special la cei cu boală Crohn, fiind prezentă la 66% din aceștia, în timp ce, la cei cu colită ulcerativă procentul a fost de 47% iar la martori doar 25%. Domeniul cognitiv cel mai afectat a fost memoria. Nivelurile serice de amiloid și homocisteină au fost mai crescute la cei cu boli inflamatorii intestinale, pe când nivelul de BDNF a fost mai scăzut. Există o corelație slabă între nivelul scăzut de BDNF, nivelul crescut de SAA și scorul cognitiv MoCA. La analiza scorurilor cognitive la 1 an, s-a observat o scădere în rândul tuturor grupurilor, dar fără diferențe semnificative. Analiza curbelor ROC efectuată pentru a evalua acuratețea diagnostică individuală a BDNF, SAA și HCY în identificarea disfuncției cognitive a relevat valori ale ariei de sub curbă pentru toți cei trei biomarkeri între 0.5 și 0.6, indicând o capacitate discriminativă slabă.

### **Concluzii**

Acest studiu a demonstrat că disfuncția cognitivă este mai prezentă la pacienții cu boli inflamatorii intestinale. Nivelurile mai scăzute de BDNF și cele mai ridicate de SAA sugerează o posibilă legătură între inflamația sistemică și declinul cognitiv în IBD, în special la pacienții cu CU. Biomarkerii din sânge nu prezintă acuratețe diagnostică suficient de puternică, testele cognitive rămânând de neînlocuit la acest moment.

## **Studiul 3. Screening-ul tulburării anxioase, depresive și de stres la pacienții cu boli inflamatorii intestinale**

### **Ipoteza de lucru**

Acest studiu își propune să evalueze prezența tulburării de stres, anxioase și depresive la pacienții cu boală Crohn, colită ulcerativă, comparativ cu grupul martor.

### **Material și metodă**

Studiul a inclus 55 pacienți cu boală Crohn, 90 pacienți cu colită ulcerativă și 155 pacienți din grupul martor. Analiza statistică a fost efectuată în MedCalc și SPSS.

### **Rezultate și discuții**

Studiul a arătat că riscul de tulburare depresivă a fost semnificativ crescut ( $RR=1.54$ ,  $p<0.01$ ), indicând o probabilitate cu 54% mai mare ca pacienții cu BC și CU să prezinte depresie comparativ cu persoanele sănătoase. Riscul de tulburare de stres a fost și mai pronunțat ( $RR=2.1$ ,  $p<0.01$ ), sugerând că pacienții cu BC și CU au de peste două ori mai multe șanse de a dezvolta stres sever față de grupul de control. Riscul de tulburare anxioasă este mai mare la cei cu boli inflamatorii intestinale dar nu a atins semnificația statistică ( $RR=1.17$ ,  $p=0.1$ ). Dintre factorii de risc modificabili, calitatea somnului a fost un puternic determinant al scorurilor de stres, depresie și anxietate.

### **Concluzii**

Acest studiu oferă o nouă imagine asupra prevalenței tulburării de stres, a depresiei și anxietății la pacienții cu boli inflamatorii, care sunt mai frecvente la această populație. Calitatea somnului este un predictor important care ar putea fi util pentru studii intervenționale.

## CONCLUZII GENERALE

1. Am observat o scădere a calității vieții pacienților cu boli inflamatorii intestinale, cauzată de pandemia COVID-19.
2. Pacienții cu boli inflamatorii intestinale s-au știut feri mai bine de virus și au avut rate mai mari de vaccinări anti-COVID.
3. Am observat scăderea semnificativă a funcției cognitive la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, comparativ cu populația martor.
4. Biomarkerii serici pot fi utili pentru efectuarea unui screening al tulburărilor cognitive, dar rămân inferiori testelor cognitive.
5. Amiloidul seric A și BDNF se corelează într-o măsură restrânsă cu scorul cognitiv MoCA.
6. Domeniul cognitiv cel mai afectat la pacienții cu boli inflamatorii intestinale este memoria de scurtă durată.
7. Am observat o frecvență crescută a tulburării anxioase, depresive și de stres la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, comparativ cu populația martor.
8. Am observat că pacienții aflați în perioada de remisiune a bolii inflamatorii intestinale prezintă nivele mai crescute de stres, depresie și anxietate, dar rezultatele fiind nesemnificativ statistic diferite față de populația martor.

## ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Caracterul original și inovativ al acestei teze este în primul rând efectuarea unui studiu de screening a disfuncției cognitive, tulburării de stres, anxietate și a depresiei dar și a calității vieții, precum și a unor parametri de moleculari studiați pe populația din România.

În ceea ce privește primul studiu referitor la evaluarea calității vieții și efectul pandemiei asupra pacienților cu boli inflamatorii intestinale, principala inovație este corelarea unei patologii cronice al cărei impact asupra calității vieții și a funcției afective este binecunoscut și intens studiat de această pandemie, unică în ultima sută de ani.

Datorită elementelor aduse de pandemia COVID-19 în viața oamenilor, am obținut un studiu original, am validat un chestionar util, relevant și am dovedit necesitatea implementării unor astfel de chestionare precoce în perioadele de alertă. Studiul al doilea a prezentat un caracter original și inovativ prin utilizarea unor biomarkeri serici ca posibili factori predictori ai scăderii funcției cognitive. Acest set de biomarkeri reprezintă o inovație în literatură. De asemenea, este primul studiu din România prin care s-a efectuat screening-ul tulburării cognitive la pacienți diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale.

Prin studiul al treilea, legat și de studiul al doilea, am dus noi contribuții la capitolul screening-ului tulburării afective, a depresiei și a stresului prin utilizarea unui chestionar rapid, eficient, care poate fi administrat atât în format fizic dar și on-line, fiind de utilitate mare mai ales în epoca în care multe servicii medicale on-site sunt înlocuite de servicii de telemedicină.

---

PhD THESIS ABSTRACT

# Gut-brain axis: Cognitive dysfunction and affective mood disorders in patients with chronic inflammatory bowel diseases

---

PhD student: **Oliviu Florențiu SÂRB**

---

PhD supervisor: **Prof. Dr. Alina-Ioana TANȚĂU**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE .....</b>	<b>5</b>
1. Inflammatory bowel diseases .....	7
1.1. Definition .....	7
1.2. Epidemiology .....	8
1.3. Risk factors.....	8
1.4. Pathophysiology .....	10
1.5. Clinical manifestations .....	11
1.6. Diagnosis.....	12
1.7. Treatment .....	13
2. Gut-brain axis.....	14
3. Cognitive dysfunction and dementia .....	16
4. Stress, depression and anxious disorder .....	18
5. Predictive biomarkers of cognitive impairment associated to inflammatory bowel diseases.....	20
6. COVID-19 pandemic effect over the patients with inflammatory bowel diseases.....	24
<b>PERSONAL CONTRIBUTION .....</b>	<b>27</b>
7. Aim and objectives.....	29
8. General methods .....	30

9. Study 1. The effect of the COVID-19 pandemic on the mental health of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases .....	33
9.1. Introduction .....	33
9.2. Objectives.....	33
9.3. Material and methods.....	34
9.4. Results .....	38
9.5. Discussions .....	46
9.6. Conclusions .....	48
10. Study 2. Clinical and Biological Correlations Between Blood Biomarkers and Cognitive Tests .....	49
10.1. Introduction .....	49
10.2. Objectives.....	49
10.3. Material and methods.....	50
10.4. Results .....	58
10.5. Discussions .....	76
10.6. Conclusions .....	78
11. Studiul 3. Study 3: Screening for Anxiety, Depression, and Stress Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Diseases .....	81
11.1. Introduction .....	81
11.2. Objectives.....	82
11.3. Material and methods.....	82

11.4. Results.....	84
11.5. Discussion .....	104
11.6. Conclusions .....	107
12. General discussions .....	109
13. General conclusions.....	111
14. The originality and innovative contributions of the thesis .....	113
<b>REFERENCES .....</b>	<b>115</b>

**Keywords: Inflammatory bowel diseases; Crohn Disease; Ulcerative colitis; Cognitive dysfunction; Depression; Anxiety; Stress; Gut-brain axis; COVID-19;**

## PUBLICATION LIST

5. Sarb O-F, Sarb A-D, Iacobescu M, Vlad I-M, Milaciu M-V, Ciurmarnean L, et al. From gut to brain: Uncovering potential serum biomarkers connecting inflammatory bowel diseases to neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(11):5676. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25115676>. ISI Impact factor 5.7 Q1 (contained in current state of knowledge)
6. Sarb OF, Vacaras V, Sarb A, Iacobescu M, Tantau A-I. Cognitive dysfunction and affective mood disorder screening in patients with chronic inflammatory bowel disease: Protocol for a prospective case-control study. *JMIR Res Protoc* [Internet]. 2023;12:e50546. Available from: <http://dx.doi.org/10.2196/50546>. ISI Impact factor 1.7 Q3 (contained în research protocol)
7. Sarb O-F, Vacaras V, Filip V-P, Sarb A-D, Zaharie R-D, Draghici N, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases. *J Med Life* [Internet]. 2023;16(12):1864–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.25122/jml-2023-0475>. BDI, PubMed (contained in study 1)
8. Sărb O-F, Iacobescu M, Soporan A-M, Mureșan X-M, Sărb A-D, Stănciulescu R, et al. Brain-gut interplay: Cognitive performance and biomarker correlations in

IBD patients. J Clin Med [Internet]. 2025;14(7):2293. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14072293>. ISI Impact factor 3.0 Q1 (contained in study 2)

## INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases are autoimmune conditions with a growing incidence, representing a major cause of morbidity and mortality, including in Romania. Although cognitive dysfunction isn't currently recognized as an extraintestinal complication of these diseases, numerous studies suggest a link between chronic intestinal inflammation and impaired cognitive function.

The central hypothesis of this thesis is that there are biological factors, including inflammatory biomarkers, that can predict the onset of cognitive dysfunction in this category of patients. This idea is based on recent data from the literature suggesting that systemic inflammation and intestinal dysbiosis play an essential role in neurodegeneration and dementia, respectively. The results of these studies were presented at the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Days in Cluj-Napoca (protocol presentation and partial study results, 2022) and the Symposium on Multidisciplinary Approach in Inflammatory Bowel Diseases (Cluj-Napoca, May 2023 and May 2025), the 15th Symposium of Inflammatory Bowel Diseases (poster presentation, September 2023), and the National Congress of Gastroenterology and Hepatology (poster presentation, Cluj-Napoca, 2024).

## CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Over the last few decades, an increasing number of studies have highlighted a connection between inflammatory bowel diseases and cognitive dysfunction, suggesting that chronic intestinal inflammation can have neuroinflammatory effects. The mechanisms involved include systemic inflammation, intestinal dysbiosis, blood-brain barrier dysfunction, and alterations of the gut-brain axis. Emerging data suggest that inflammatory, neurotrophic, and oxidative stress biomarkers may play an important role in predicting the risk of cognitive dysfunction in IBD patients. However, while there is promising evidence regarding the role of inflammation and serum biomarkers in cognitive dysfunction in IBD patients, current data are limited, and the exact mechanisms remain insufficiently understood. Therefore, further studies are needed to clarify the impact of these factors and to develop effective prevention and treatment strategies.

## PERSONAL CONTRIBUTION

The personal part of this thesis includes three prospective, case-control, analytical, and observational studies. Patients were recruited from the "Octavian Fodor" Institute of Gastroenterology and Hepatology in Cluj-Napoca, the Cluj-Napoca County Clinical Emergency Hospital, and the CF Cluj-Napoca Hospital.

The studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and all received approval from the local ethics committee of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy in Cluj-Napoca, Romania, under number 52/February 28, 2020. The practical part of the research received funding from the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy in Cluj-Napoca through doctoral research project grants number 881/46/January 12, 2022, and number 772/37/January 11, 2021.

### **Study 1. The effect of the COVID-19 pandemic on the mental health of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases**

#### **Working Hypothesis**

The aim of the study was to highlight the effect of the COVID-19 pandemic on the mental health of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases.

#### **Material and Method**

This prospective observational study included 94 patients with inflammatory bowel diseases and 101 controls. Statistical analysis was performed using MedCalc and Microsoft Excel.

#### **Results and Discussion**

The study results showed that COVID-19 infection was more frequent in patients with inflammatory bowel diseases, but they did not present with more severe forms of the disease compared to the control population. Patients treated with aminosalicylates had the highest relative risk of developing COVID-19. They also had higher vaccination rates. General health, mental health, and sleep quality were also more affected in this group of patients. Nervousness, anxiety, and lack of motivation were also much more present during the pandemic period compared to the control group.

#### **Conclusions**

The study suggests that the general and mental health of patients with inflammatory bowel diseases was more severely affected by the COVID-19 pandemic, but they did not present with more severe forms of COVID-19. They also showed higher vaccination rates, being more cautious about the virus's potential lethal effect.

### **Study 2. Clinical and Biological Correlations Between Blood Biomarkers and Cognitive Tests**

#### **Working Hypothesis**

The purpose of this study is to evaluate the prevalence of cognitive dysfunction associated with inflammatory bowel diseases and to identify a blood biomarker with the potential for early diagnosis of cognitive impairment.

### **Material and Method**

This study included 21 patients with Crohn's disease in remission, 34 patients with ulcerative colitis in remission, and 35 patients in the control group. Statistical analysis was performed using R commander, MedCalc, and Microsoft Excel.

### **Results and Discussion**

The results of this study show that cognitive dysfunction is more frequent in patients with inflammatory bowel diseases, especially those with Crohn's disease, being present in 66% of them. The percentage was 47% for those with ulcerative colitis and only 25% for the controls. The most affected cognitive domain was memory. Serum levels of amyloid and homocysteine were higher in those with inflammatory bowel diseases, while the BDNF level was lower. There is a weak correlation between low BDNF levels, high SAA levels, and the MoCA cognitive score. When analyzing cognitive scores at 1 year, a decrease was observed across all groups, but without significant differences. ROC curve analysis performed to evaluate the individual diagnostic accuracy of BDNF, SAA, and HCY in identifying cognitive dysfunction revealed values for the area under the curve for all three biomarkers between 0.5 and 0.6, indicating a poor discriminatory capacity.

### **Conclusions**

This study demonstrated that cognitive dysfunction is more present in patients with inflammatory bowel diseases. Lower levels of BDNF and higher levels of SAA suggest a possible link between systemic inflammation and cognitive decline in IBD, especially in patients with UC. Blood biomarkers do not have strong enough diagnostic accuracy, and cognitive tests remain irreplaceable at this time.

## **Study 3. Screening for Anxiety, Depression, and Stress Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Diseases**

### **Working Hypothesis**

This study aims to evaluate the presence of stress, anxiety, and depressive disorders in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis, compared to a control group.

### **Material and Method**

The study included 55 patients with Crohn's disease, 90 patients with ulcerative colitis, and 155 patients in the control group. Statistical analysis was performed using MedCalc and SPSS.

### **Results and Discussion**

The study showed that the risk of a depressive disorder was significantly increased (RR=1.54,  $p<0.01$ ), indicating a 54% higher probability of patients with CD and UC having depression compared to healthy individuals. The risk of a stress disorder was

even more pronounced (RR=2.1,  $p<0.01$ ), suggesting that patients with CD and UC are more than twice as likely to develop severe stress than the control group. The risk of an anxiety disorder is higher in those with inflammatory bowel diseases, but it did not reach statistical significance (RR=1.17,  $p=0.1$ ). Among the modifiable risk factors, sleep quality was a strong determinant of stress, depression, and anxiety scores.

### **Conclusions**

This study provides new insights into the prevalence of stress, depression, and anxiety disorders in patients with inflammatory diseases, which are more frequent in this population. Sleep quality is an important predictor that could be useful for interventional studies.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

1. The quality of life for patients with inflammatory bowel diseases decreased due to the COVID-19 pandemic.
2. Patients with inflammatory bowel diseases were better at protecting themselves from the virus and had higher rates of COVID-19 vaccination.
3. A significant decrease in cognitive function was observed in patients with inflammatory bowel diseases compared to the control group.
4. Serum biomarkers can be useful for screening cognitive disorders, but they remain inferior to cognitive tests.
5. Serum amyloid A and BDNF correlate to a limited extent with the MoCA cognitive score.
6. The cognitive domain most affected in patients with inflammatory bowel diseases is short-term memory.
7. An increased frequency of anxiety, depression, and stress disorders was observed in patients with inflammatory bowel diseases compared to the control group.
8. Patients in remission from inflammatory bowel disease showed higher levels of stress, depression, and anxiety, but the results were not statistically significant compared to the control group.

## **THE ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS**

The original and innovative nature of this thesis lies primarily in conducting a screening study for cognitive dysfunction, stress, anxiety, and depression, as well as quality of life, using molecular parameters in the Romanian population.

Regarding the first study, which evaluated the quality of life and the effect of the pandemic on inflammatory bowel disease patients, the main innovation is the correlation of a chronic pathology—whose impact on quality of life and affective function is well-known and intensely studied—with this pandemic, which is unique in the last one hundred years.

Thanks to the elements brought into people's lives by the COVID-19 pandemic, we obtained an original study, validated a useful and relevant questionnaire, and demonstrated the need for the early implementation of such questionnaires during times of alert. The second study was original and innovative through the use of serum biomarkers as possible predictive factors for cognitive decline. This set of biomarkers represents an innovation in the literature. It is also the first study in Romania to screen for cognitive impairment in patients diagnosed with inflammatory bowel diseases.

Through the third study, which is also linked to the second, we made new contributions to the screening of affective disorder, depression, and stress by using a fast, efficient questionnaire that can be administered in both physical and online formats. This is highly useful, especially in an era where many on-site medical services are being replaced by telemedicine services.