

Maciej Michał Kowalik

ROLA WYKRZEPANIA ŚRÓDNACZYNIOWEGO W PATOMECHANIZMIE USZKODZENIA MÓZGU I WPŁYW NA PRZEBIEG KLINICZNY W ROPNYM ZAPALENIU OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Klinika Chorób Zakaźnych, Instytut Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik Kliniki: Hanna Trocha

Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (rzom) przebiega często z objawami zapalenia mózgu, prowadząc do ciężkich, nierzadko trwałych powikłań neurologicznych. Uszkodzenie tkanki mózgowej następuje wskutek reakcji zapalnej i niedotlenienia, wywołanego zakrzepicą korową i obrzękiem mózgu. W pracy omówiono znaczenie wykrzepiania śródnaczyńniowego dla przebiegu rzom w oparciu o piśmiennictwo z ostatnich 40 lat.

Słowa kluczowe: ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół wykrzepiania śródnaczyńniowego, rokowanie

Key words: purulent meningitis, disseminated intravascular coagulation, prognosis

WSTĘP

Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (rzom) o etiologii bakteryjnej jest zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego (oun), toczącym się przede wszystkim w obrębie opony miękkiej oraz przestrzeni podpajęczynówkowej, często zajmując naczynia mózgowia i tkankę mózgową. Wywoływane jest przez szczepy: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, rzadziej: *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, gronkowce koagulazo-dodatnie, paciorkowce grupy serologicznej B (*Streptococcus agalactiae*, *Str. suis*) oraz inne (1). Jeszcze kilkadziesiąt lat temu, śmiertelność w epidemicznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, wywołanym przez szczepy *Neisseria meningitidis*, wynosiła 70-90 %, zaś w przypadkach wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae* do 95%, a nawet – 100%. Śmiertelność w ostatnich 20 latach w przypadkach wywołanych przez *H. influenzae* wynosiła 3 do 7%, przez *N. meningitidis* 4 do 14%, a w przypadkach wywołanych przez *S. pneumoniae* 18 do 29 % (1-3). Biorąc pod uwagę około dwukrotnie wyższy od śmiertelności odsetek trwałych powikłań neurologicznych, wyniki leczenia rzom są nadal niesatysfakcjonujące.

OBRAZ KLINICZNY ROPNEGO ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Rozpoznanie rzom ustalane jest w oparciu o obraz kliniczny oraz wyniki badań dodatkowych, z których najistotniejsze znaczenie ma badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr) (4). W obrazie klinicznym rzom dominują objawy zespołu oponowego. Gdy proces zapalny obejmuje tkankę mózgową i naczynia mózgowe, dołączają się: zaburzenia świadomości, objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu (napady padaczkowe, ubytkowe objawy neurologiczne), uszkodzenia nerwów czaszkowych. Przy zajęciu struktur mózgu odpowiedzialnych za równowagę regulacji humoralnej dochodzi do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, takich jak moczówka prosta, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Wystąpienie objawów ogniskowego uszkodzenia mózgu we wczesnym okresie choroby, traktowane jest jako czynnik niekorzystny rokowniczo (5,6). Objawy ogniskowe opisywano w 28%, a napady padaczkowe w ok. 21-23 % przypadków rzom (6). Obecność ogniskowych objawów ubytkowych wymaga diagnostyki obrazowej w celu wykluczenia ropnia mózgu lub ognisk zawałowych bądź krwotocznych o innej przyczynie (5). Utrzymujące się powyżej 2-3 tygodni objawy kliniczne okresu późnego rzom są w dużej mierze następstwem nieodwracalnych zmian organicznych, zachodzących w mózgu we wczesnym okresie choroby i objawiają się wyniszczeniem, trwałymi ubytkami neurologicznymi, uszkodzeniem narządu słuchu, upośledzeniem funkcji intelektualnych, afatycznymi zaburzeniami mowy, zespołem otepiennym, padaczką (6-8). Zgony występujące w pierwszych dniach rzom są spowodowane najczęściej wstrząsem septycznym, obrzękiem i śmiercią mózgu i są obserwowane obecnie, w dobie rozwiniętych metod intensywnej terapii, stosunkowo rzadko (7,9). Zgony w przebiegu rzom po okresie leczenia dłuższym niż 2 tygodnie najczęściej spowodowane są ciężkimi zaburzeniami, wtórnymi do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu oraz zakażeniami wewnątrzszpitalnymi (6).

MECHANIZMY USZKODZENIA NEURONÓW

Funkcjonalne i strukturalne uszkodzenie tkanki mózgowej w rzom warunkowane jest głównie reakcją zapalną i zaburzeniami krążenia mózgowego (7,10,11). Obumieranie neuronów oraz mikrogleju w bakteryjnych zakażeniach oun następuje na skutek apoptozy na drodze aktywacji kaspaz (zakażenia wywołane przez *Salmonella*, *Shigella* oraz paciorkowce grupy B) lub, jak to jest w przypadku zakażeń wywołanych przez *Streptococcus pneumoniae*, na drodze uwalniania czynnika bezpośrednio indukującego apoptozę (AIF – *apoptosis-inducing factor*) z mitochondriów neuronów (10). Inną przyczyną uszkodzenia mózgu w rzom jest niedotlenienie będące skutkiem hipoperfuzji i obrzęku mózgu.

Hipoperfuzja mózgu jest wywołana spadkiem mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (MCP) oraz zaburzeniami autoregulacji przepływu mózgowego krwi. W warunkach prawidłowych mózgowy przepływ krwi pozostaje w dużej mierze niezmienny w zakresie średniego ciśnienia tętniczego krwi (SCT) wynoszącym 60-170 mmHg (autoregulacja) i zależy od mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (MCP). Mózgowe ciśnienie perfuzyjne równe jest różnicy średniego ciśnienia tętniczego (SCT) i ciśnienia śródczaszkowego (CS), według wzoru: $MCP = SCT - CS$. W przebiegu rzom autoregulacja mózgowego krążenia krwi ulega zachwianiu (12). Jednocześnie mogą występować obszary niedokrwienia i przekrwie-

nia (5). W takiej sytuacji obniżenie średniego ciśnienia tętniczego może prowadzić do obniżenia przepływu mózgowego i niedokrwienia mózgu. Z kolei wzrost SCT może prowadzić, poprzez wzrost objętości krwi wewnątrzczaszkowej, do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Głębsze zaburzenia świadomości korelowały z większym napływem krwi, czyli większymi zaburzeniami autoregulacji przepływu mózgowego, choć nie wykazano bezpośredniej zależności pomiędzy spadkiem mózgowego ciśnienia perfuzyjnego i spadkiem przepływu mózgowego. Gdy jednak mózgowo-ciepne ciśnienie perfuzyjne ulegnie krytycznemu obniżeniu, spadek przepływu mózgowego prowadzi do niedotlenienia tkanki mózgowo-rodzeniowej i zaburzeń metabolicznych, nasilających obrzęk mózgu, prowadząc do przesunięć tkanki mózgowo-rodzeniowej w obrębie jamy czaszki i do wgłobienia struktur mózgu: zakrętu hipokampa pod sierp mózgu oraz migdałków mózgu do otworu potylicznego większego.

Patomechanizm zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego w rzom obejmuje: obrzęk tkanki mózgowo-rodzeniowej (naczyniopochodny, cytotoksyczny, śródmiąższowy), zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rodzeniowego, wzrost objętości krwi w jamie czaszki. Ilościowy udział poszczególnych czynników w podwyższeniu ciśnienia śródczaszkowego jest trudny do określenia. Nasilone cechy obrzęku stwierdza się w znacznym odsetku u pacjentów zmarłych w ostrym okresie rzom. Ocena ciśnienia śródczaszkowego metodami nieinwazyjnymi nie jest prosta. Rutynowo stosowana jest ocena dna oczu oraz badanie CT, choć autorzy z Klinikum Grosshadern w Monachium zwrócili uwagę na niedostateczną czułość tej techniki w diagnozowaniu podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego (12). Naczyniopochodny obrzęk mózgu uwarunkowany jest wzrostem przepuszczalności śródbłonna naczyń mózgowo-rodzeniowych, przenikaniem do przestrzeni pozakomórkowej wody i elektrolitów oraz białek osocza (8,13). Obrzęk cytotoksyczny zależy od mediatorów reakcji zapalnej, takich jak metabolity kwasu arachidonowego i innych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz wolne rodniki tlenowe (8). Prowadzi to do wzrostu wewnątrzkomórkowej zawartości wody, zwiększenia zużycia glukozy i wzmożonej produkcji mleczanów. Wzrost ciśnienia śródczaszkowego jest również skutkiem obrzęku śródmiąższowego, będącego następstwem upośledzenia odpływu lub resorpcji płynu mózgowo-rodzeniowego, co w konsekwencji prowadzi do gromadzenia się wody i sodu w przestrzeni wewnątrz- i pozakomórkowej (6,8).

REAKCJA ZAPALNA I WYKRZEPIANIE ŚRÓDNACZYNIOWE

Bakterie wywołujące rzom docierają do przestrzeni podpajęczynówkowej zwykle drogą rozsiewu hematogennego z ogniska pierwotnego zakażenia. Często udaje się wyhodować bakterie zarówno z płynu mózgowo-rodzeniowego jak i krwi. Zmiany zapalne w pmr są indukowane głównie przez składniki ściany komórkowej bakterii. Wykazano, że stosując glukokortykoidy przed podaniem pierwszej dawki antybiotyku, można było zapobiec nasileniu reakcji zapalnej (12).

Często w rzom stwierdza się równocześnie cechy posocznicy, ciężkiej posocznicy lub wstrząsu septycznego, z zespołem wykrzepiania śródnaczyniowego i niewydolności narządowej (9). Do niedotlenienia tkanek we wstrząsie septycznym dochodzi na skutek spadku przepływu w krążeniu włośniczkowym wywołanego obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, zakrzepicą i ewentualnym skurczem naczyń.

Te same mechanizmy mają wpływ na uszkodzenie tkanki mózgowo-rodzeniowej w bakteryjnym

zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Zapalenie naczyń mózgowych jest istotnym elementem patomechanizmu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W początkowym okresie rzom w obrębie mózgu obserwowane były: obszary przekrwienia, podwyższona przepuszczalność włośniczek, powodowana rozszczelnieniem międzykomórkowych złączy śródbłonka (t.zw. „tight junctions”), wzmożone występowanie pęcherzyków pinocytarnych w obrębie komórek śródbłonka, obrzęk komórek śródbłonka, nacieki granulocytarne podprzydankowe oraz w obrębie przydanki mniejszych i średnich tętnic opony miękkiej (5). W naczyniach żylnych nacieki granulocytarne mogą występować w obrębie całej ściany naczynia z towarzyszącymi im świeżymi ogniskami zakrzepowymi.

Produkty bakteryjne (fragmenty ściany komórkowej – w tym peptydoglikany, kwas rybitolo-fosforanowo-teicholowy, lipopolisacharydy) inicjują uwolnienie mediatorów reakcji zapalnej, takich jak: kwas arachidonowy i jego metabolity (prostaglandyny, leukotrieny), cytokiny (interleukiny 1, 2, 6, 10, *tumor necrosis factor* – TNF i in.), wolne rodniki, bradykinina, układ dopełniacza i in. Mediatory te uszkadzają śródbłonek. Uszkodzenie śródbłonka naczyń mózgowych prowadzi do odsłonięcia włókien kolagenu macierzy międzykomórkowej i czynnika tkankowego, co sprzyja adhezji i agregacji płytek, oraz aktywuje osoczowe reakcje wykrzepiania, tzw. kaskadę krzepnięcia. Uogólniona aktywacja wykrzepiania prowadzi do odkładania złożeń fibryny w krążeniu włośniczkowym, wywołując upośledzenie perfuzji i niewydolność narządową. W publikacjach poglądowych poświęconych patomechanizmowi ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, procesy zakrzepowe są wymieniane jako współodpowiedzialne za zaburzenia hemodynamiczne krążenia mózgowego oraz niedokrwienie i uszkodzenie mózgu (5,8,9).

Również prace eksperymentalne na zwierzętach wskazują na istotną rolę wykrzepiania śródnaczyniowego w patomechanizmie uszkodzenia mózgu w zakażeniach wywołanych *S. pneumoniae*. Choć zjawisko wykrzepiania śródnaczyniowego występuje u ok. 40% pacjentów z rzom, jest niewiele prac oceniających wpływ zespołu DIC na przebieg kliniczny i zejście choroby (14,15). *Auburtin* określił iloraz szans zgonu dla pacjentów z ciężkim, pneumokokowym rzom i liczbą płytek (PLT) < 100.000/ μ L OR=32,7 (p=0,0032) (7). *Winkler* przedstawił podwyższoną aktywność aktywatorów fibrynolizy w korelacji z przebiegiem klinicznym rzom na niewielkich grupach osób (16).

Skutkiem zapalenia oraz zakrzepicy naczyń mózgowych są zawały niedokrwienne mózgu, niekiedy ulegające ukrwotocznieniu (6). Obecność zwężeń dużych tętnic mózgowych oraz większych ognisk zawałowych można wykazać przy użyciu technik obrazujących (przezczaszkowe usg met. Dopplera, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, angiografia tętnic mózgowych). W tych przypadkach występują ubytkowe objawy neurologiczne, a przebieg jest cięższy i rokowanie gorsze (5,11). *Pfister* i jego zespół przeprowadzili badania angiograficzne u 27 pacjentów z rzom, u których stwierdzano objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu klinicznie i/lub w badaniu tomokomputerowym. U 31% pacjentów stwierdzono wielorakie zaburzenia naczyniowe i hemodynamiczne: zwężenia dużych naczyń tętniczych podstawy mózgu, zatory bakteryjne średnich i małych tętnic w przypadkach z współistniejącym zapaleniem wsierdza, zaburzenia w mikrokrążeniu przejawiające się wydłużeniem czasu krążenia tętniczego i ogniskowe opóźnienie odpływu środka kontrastującego, żylną zakrzepicę korową (5). Ogniskowa zakrzepica większych naczyń może objawiać się neurologicznymi ubytkowymi objawami ogniskowymi, napadami padaczkowymi i zmianami niedokrwinnymi w TK, jednak nie znajduje odzwierciedle-

nia w większej aktywacji układu krzepnięcia. Prawdopodobnie za jej wystąpienie odpowiedzialna jest miażdżyca. Bezpośrednie obrazowanie rozsianej zakrzepicy na poziomie małych naczyń czy mikrokrażenia pozostaje poza możliwościami rozdzielczości technik radiologicznych. Wydłużony czas krążenia kontrastu w badaniach angiograficznych, podobnie jak spadek prędkości przepływu krwi lub wzrost wskaźnika pulsacji w tętnicy mózgu środkowej w badaniu dopplerowskim, korelujące z ciężkim stanem neurologicznym, są tylko pośrednim dowodem istniejących zaburzeń na poziomie mikrokrażenia (5,11). Wymaga precyzyjnej oceny, na ile rozsiane wykrzepianie, obejmujące krążenie włóścikowe, odpowiedzialne jest za zaburzenia perfuzji mózgowej, zakrzepicę korową oraz rozsiane, drobnoogniskowe uszkodzenie mózgu. Brak jest doniesień oceniających wpływ zaburzeń krzepnięcia na przebieg choroby w pierwszym tygodniu, z użyciem następujących parametrów klinicznych: neurologiczne ogniskowe objawy ubytkowe, napady padaczkowe, zmiany typu niedokrwiennego w TK (5-7).

W diagnozowaniu, występujących w rzom, procesów zakrzepowych na poziomie mikrokrażenia bardziej przydatne mogą być metody laboratoryjne. Wśród wielu parametrów laboratoryjnych stosowanych do diagnostyki zespołu wykrzepiania śródnaczyniowego wymienić należy: liczbę PLT, wskaźnik protrombiny, fibrynogen, d-dimery, antytrombinę III, białka C i S. Badanie liczby PLT jest jednym z najprostszych do wykonania (i najtańszych) badań laboratoryjnych, dostępnym powszechnie już na początkowym etapie diagnostyki. Na aktywację wykrzepiania wskazuje zarówno ostra nad- jak i małopłytkowość oraz znaczny spadek liczby PLT w krótkim okresie czasu. Fibrynogen stanowi podstawowy substrat końcowej osoczowej reakcji wykrzepiania. Jego poziom we krwi jest wynikiem intensywnej syntezy i uwalniania z jednej strony, a zużyciem z drugiej. Dlatego sam poziom tego białka we krwi niewiele mówi o dynamice reakcji wykrzepiania. Ocena rozsialego wykrzepiania śródnaczyniowego jest stosunkowo trudna i wymaga kompleksowej diagnostyki laboratoryjnej. W rutynowej diagnostyce DIC używane są ponadto oznaczenia kompleksu protrombiny (czas i wskaźnik protrombinowy, INR), d-dimery i rzadziej poziomu antytrombiny III oraz białek C i S. Zaawansowany DIC pod postacią skazy krwotocznej ze zużycia, jest nietrudny do rozpoznania w oparciu o charakterystyczny obraz kliniczny („*purpura fulminans*” ze zmianami zatorowymi i krwotocznymi), jednak wdrożenie leczenia na tym etapie jest znacznie mniej skuteczne.

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE. LEKI PRZECIWKRZEPLIWE – POTENCJALNA SZANSA?

Pojawiło się szereg prac poświęconych znalezieniu nowych sposobów terapii skojarzonej, uwzględniającej różne czynniki złożonego patomechanizmu rzom. Spośród wielu propozycji leczenia wspomagającego, najbardziej powszechne jest stosowanie dexamethasonu. Choć jest ono szeroko dyskutowane i znajduje wielu przeciwników, to jednak za tą formą leczenia przemawiają zarówno dane eksperymentalne i coraz liczniejsze prace kliniczne, z czego wynikają oficjalne zalecenia amerykańskiego towarzystwa chorób zakaźnych z 2004 r. (5,17).

Poszukiwania innych form leczenia wspomagającego dotyczyły m.in.: stosowania dożylnego i dokanalowego surowic, przeciwciał monoklonalnych p/TNF α i p/IL-1, niesterydowych leków p/zapalnych (indometacyna, diclofenac, oxyndanac), pentoxyfiliny, heparyny

ny, inhibitorów kaspaz (3,10). Prace kliniczne nad stosowaniem leków niesterydowych przeciwzapalnych były prowadzone m.in. w USA i Polsce. Wydaje się, że działanie tych leków może mieć wpływ na aktywację płytkową i przebieg reakcji wykrzepiania. Na przełomie lat 60-ych i 70-ych podkreślano rolę antykoagulantów w leczeniu DIC, m.in. w zespole Waterhouse-Friderichsena (W-F). Co prawda, autorzy prac dotyczących meningokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych z zespołem W-F wykazują, że wyniki leczenia są m.in. uzależnione od stopnia nasilenia DIC, ale rzadko przenoszą te wnioski na przypadki o innej etiologii, gdzie nasilenie procesów wykrzepiania śródnaczyniowego jest mniejsze (1).

W kontekście przedstawionych danych wydaje się, że leki wpływające na hemostazę mogą w przyszłości znaleźć zastosowanie w leczeniu wspomagającym rzom. Jako potencjalnych beneficjentów takiej terapii należałoby wskazać pacjentów z głębokimi zaburzeniami świadomości i/lub z aktywacją układu krzepnięcia, u których ryzyko poważnych powikłań neurologicznych lub zgonu jest istotnie wyższe. Spośród znanych dzisiaj grup leków wpływających na hemostazę wymienić można: inhibitory osoczowej kaskady krzepnięcia (heparyna, antytrombina III, białko C), aktywatory układu fibrynolizy (tkankowy aktywator plasminogenu tPA, urokinaza, streptokinaza), leki hamujące agregację płytkową (niesterydowe przeciwzapalne, pentoxyfilina, clopidogrel i in.), leki poprawiające perfuzję naczyniową (dextran 40.000, polocaina, piracetam). W wyborze leków wpływających na hemostazę, powinno być uwzględnione potencjalne ryzyko krwawień, szczególnie z przewodu pokarmowego, rosnące przy jednoczesnym stosowaniu glikokortykoidów oraz krwawień do oun. Doniesień o zastosowaniu klinicznym w rzom ww. leków jest niewiele. Niektórzy autorzy uważają, że stosowanie leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z rzom powinno być stosowane w udokumentowanych procesach zakrzepowych, takich jak zakrzepica zatok żylnych, z najwyższą ostrożnością (9).

W pracach poglądowych dotyczących patogenezy rzom leczenie przeciwkrzepliwe jest omawiane rzadko. Spotykane doniesienia poświęcone są użyciu heparyn – zarówno u dorosłych jak i u dzieci (3,19). Wyniki nie są jednoznaczne i trudno je porównywać, gdyż dotyczą różnych etiologii i najczęściej brak w nich oceny obiektywnych parametrów hemostazy oraz jednolitych kryteriów oceny zejścia. Najczęściej wyniki leczenia oceniano obniżeniem śmiertelności (3).

Cechy wykrzepiania śródnaczyniowego w pneumokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i rolę zakrzepicy naczyń mózgowych podkreślał *MacFarlane*, który w 1977 r. podjął kontrowersyjną próbę stosowania heparyny we wlewie dożylnym w leczeniu pacjentów z pneumokokowym, ciężkim zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w Zarii, w Nigerii (19). Spośród 7 pacjentów leczonych heparyną, 4 zmarło. Badanie obejmowało niewielką grupę chorych, a przyczyny zgonu nie były weryfikowane autopsyjnie. Zostało to wykorzystane jako argument przeciwko stosowaniu leczenia przeciwkrzepliwego w leczeniu rzom. *Winkler* w swojej pracy z 1994r. przedstawia wyniki stosowania heparyny u 40 pacjentów z usznopochodnym ropnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, leczonych operacyjnie (20). Zwraca on uwagę na rolę chirurgicznego usunięcia pierwotnego ogniska ropnego w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych wychodzących z obrębu jamy nosowo-gardłowej i uszu. Jednocześnie sugeruje istotną rolę terapii przeciwkrzepliwej we wczesnym okresie choroby w celu zapobieżeniu powikłaniom zakrzepowym. Za użyciem heparyn przemawiają też wyniki prac eksperymentalnych. *Weber* w 1997 r.

w badaniach na zwierzętach wykazał, że heparyna hamuje we wczesnym okresie ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych rozwój przekrwienia, wzrost ciśnienia śródczaszkowego, narastanie obrzęku mózgu, napływu granulocytów do PMR. Ostatnie doniesienia *Winklera* dotyczące roli układu fibrynolitycznego w uszkodzeniu bariery krew-mózg stawiają pod znakiem zapytania celowość ewentualnego użycia leków aktywujących fibrynolizę (16). Postulowana przez niego rola tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz urokinazy, nasilających zmiany zapalne i uszkodzenie bariery krew-mózg, może przysłużyć nieco funkcję ochronną tych czynników przed zakrzepicą. Obserwacja ta wymaga dalszych badań.

WNIOSKI

Konieczne jest przeprowadzenie należytej oceny częstości występowania zespołu DIC oraz istniejących zależności pomiędzy toczącymi się procesami wykrzepiania, a stanem klinicznym i rokowaniem w ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych. Dane te, dotąd mało poznane, są konieczne do stworzenia ewentualnych nowych strategii zastosowania leków wpływających na hemostazę w leczeniu wspomagającym w rzom. Mogłoby to przyczynić się do poprawy rokowania w tej chorobie.

MM Kowalik

INFLUENCE OF INTRAVASCULAR COAGULATION ON BRAIN INJURY AND CLINICAL COURSE IN PURULENT MENINGITIS

SUMMARY

Purulent meningitis (PM), depending on etiology, is associated by up to 30-40 % risk of severe neurological complications and death. Neuronal death occurs frequently as a result of toxin-induced apoptosis and hypoxia. Hypoxia is the result of cerebral edema and hypoperfusion. The former being the reason for, the later the result of elevation of intracranial pressure. Hypoperfusion additionally results from loss of autoregulation of cerebral perfusion and disseminated intravascular coagulation (DIC), causing thrombosis. Spare works in human-beings announce a frequency of DIC of ca 40 % in PM. The influence of DIC on prognosis remains unsatisfactory explained. Uncommon are also reports on use of anticoagulants, most often heparins, in PM, but they indicate a possible benefit. It is necessary to conduct epidemiological studies evaluating and staging DIC in patients with PM as well as multivariate analysis to determine its influence on outcome. Drugs of anticoagulant action should be considered for improvement the efficacy of supportive therapy, because this could be of benefit for outcome in PM.

PIŚMIENNICTWO

1. Tunkel A, Scheld M. Acute Meningitis. W: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Wyd. 4. Churchill Livingstone; 1995:831-865.
2. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, i in. Ropne, bakteryjne zapalenia opon i mózgu (RBZOM) w latach 1983-1999 w materiale własnym. *Przeł Epidemiol* 2000;54 (Supl. 2):8-9.
3. Rodriguez-Vigil Lorenzo E, Antuna Garcia M, Menendez M, i in. Clinical-therapeutical correlations in meningococcal infection: prophylactic heparin therapy. *Ann Esp Pediatr*. 1981;15 (4):343-348.

4. Janeczko J. Neuroinfekcje. *Przegl Epidemiol* 2000;54 (Supl. 3):172.
5. Pfister H, Borasio G, Dirnagl U, i in. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 1992;42:1497-1504.
6. Trocha H. „Zagadnienie występowania napadów padaczkowych w przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych w aspekcie rozwoju u tych chorych późnej padaczki. Praca na stopień doktora n. med. Gdańsk AMG 1980.
7. Auburtin M, Porcher R, Bruneel F, i in. Pneumococcal meningitis in the intensive care unit: prognostic factors of clinical outcome in a series of 80 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 713-717.
8. Janeczko J, Olejnik Z, Przyjalkowski W, i in. Leczenie ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. *Przegl Epidemiol* 2000;54 (Supl. 3):182-187.
9. Pfister H, Feiden W, Einhaeupl K. Spectrum of Complications During Bacterial Meningitis in Adults. Results of a Prospective Clinical Study. *Arch Neurol* 1993;50:575-581.
10. Braun J, Novak R, Murray P, i in. Apoptosis-Inducing Factor Mediates Microglial and Neuronal Apoptosis Caused by Pneumococcus. *J Infect Dis* 2001;184:1300-1309.
11. Muller M, Merkelbach S, Hermes M, i in. Relationship between short-term outcome and occurrence of cerebral artery stenosis in survivors of bacterial meningitis. *J Neurol* 1998;245 (2): 87-92.
12. Winkler F, Kastenbauer S, Yousry T, i in. Discrepancies between brain CT imaging and severely raised intracranial pressure proven by ventriculostomy in adults with pneumococcal meningitis. *J Neurol* 2002;249 (9):1292-1297.
13. Garlicki A, Podsiadło-Kleinrok B, Kleinrok K, i in. Regionalna perfuzja mózgu w badaniu dynamiczną tomografią komputerową, a obraz psychoneurologiczny i wskaźniki stanu zapalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z ropnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. *Przegl Epidemiol* 2000;54:13-14.
14. Kowalik M, Smiatacz T, Trocha H, i in. Ocena liczby płytek krwi w ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. *Przegl Epidemiol* 2000;54 (supl. 2):14-15.
15. Van Deuren M, Neeleman C, Van't Hek L, i in. A normal platelet count at admission in acute meningococcal disease does not exclude a fulminant course. *Intensive Care Med* 1998;24: 157-161.
16. Winkler F, Kastenbauer S, Koedel U, i in. Increased serum concentrations of tissue plasminogen activator correlate with an adverse clinical outcome in patients with bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73 (4):456.
17. Tunkel A, Hartman B, Kaplan S, i in. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284.
18. Tuomanen E, Hengstler B, Rich R, i in. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in the therapy for experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1987;155 (5):985-990.
19. MacFarlane J, Cleland P, Attai E, i in. Failure of heparin to alter the outcome of pneumococcal meningitis. *B M J* 1977;2;6101:1522.
20. Winkler J, Bogdhan U, Becker G, i in. Surgical intervention and heparin-anticoagulation improve prognosis of rhinogenic/otogenic and posttraumatic meningitis. *Acta Neurol Scand* 1994;89 (4):293-298.

Otrzymano: 03.11.2005 r.

Adres autora:

Dr n. med. Maciej Michał Kowalik
Klinika Chorób Zakaźnych, Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
e-mail: mkowalik@amg.gda.pl