

Lucjan Kepa, Barbara Oczko – Grzesik, Dariusz Błędowski

OCENA AKTYWNOŚCI KINAZY KREATYNOWEJ (CK) W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM I W SUROWICY CHORYCH Z ROPNYMI, BAKTERYJNYMI ZAPALENIAMI OPON I MÓZGU

Oddział Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu
przy Klinice Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu
Kierownik Kliniki: Jerzy Kozielski

Przedstawiono wyniki oznaczeń aktywności kinazy kreatynowej (CK) w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. Zwrócono uwagę na przydatność oznaczania tego parametru w płynie mózgowo-rdzeniowym jako jednego z elementów oceny ciężkości stanu klinicznego chorego. Uzyskane wyniki wydają się ponadto wskazywać na pewne znaczenie prognostyczne aktywności CK w płynie mózgowo-rdzeniowym w bakteryjnych zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego.

Słowa kluczowe: kinaza kreatynowa, płyn mózgowo-rdzeniowy, ropne, bakteryjne zapalenia opon i mózgu

Key words: creatine kinase, cerebrospinal fluid, purulent, bacterial meningoencephalitis

WSTĘP

Bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nadal stanowią istotny problem współczesnej medycyny. Pomimo postępów farmakoterapii i intensywnej opieki medycznej, bakteryjne, ropne zapalenia opon i mózgu pozostają chorobami o niepewnym rokowaniu i stosunkowo wysokiej śmiertelności; w wielu przypadkach dochodzi do wystąpienia trwałych, neurologicznych następstw pochorobowych (1). Wyniki rutynowo wykonywanych badań płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr), tzn. pleocytoza i cytogram, stężenia białka, glukozy i chlorków, wydają się nie zawsze w pełni odzwierciedlać rzeczywiste natężenie procesu zapalnego tkanki mózgowej w tych chorobach (2,3).

Celem pracy była próba oceny przydatności oznaczania aktywności enzymu, kinazy kreatynowej (CK) w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy chorych, w diagnostyce ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono u 18 chorych leczonych w Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu w latach 2003 – 2005. W grupie tej było 11 mężczyzn (61,1%) i 7 kobiet (38,9%). Najmłodszy chory miał 18 lat, najstarszy – 69; średnia wieku wynosiła około 45 lat. Wszyscy chorzy byli kierowani do Oddziału z podejrzeniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Na podstawie wyniku badania pmr w każdym przypadku postawiono rozpoznanie ropnego, bakteryjnego zapalenia opon i mózgu. Wśród czynników etiologicznych neuroinfekcji stwierdzano: *Streptococcus pneumoniae* (7 przyp., 38,89%), *Neisseria meningitidis* (4 przyp., 22,22%); u pozostałych 7 chorych (38,89%) nie udało się ustalić czynnika przyczynowego zapalenia opon i mózgu.

Ze względu na ciężkość stanu klinicznego, ocenianego w dniu przyjęcia do Oddziału, chorzy zostali podzieleni na dwie grupy:

- grupa I – 10 chorych w stanie bardzo ciężkim (6 mężczyzn i 4 kobiety; średnia wieku około 50 lat), u których występowały zaburzenia świadomości, objawy ogniskowego uszkodzenia OUN, drgawki uogólnione (w okresie bezpośrednio poprzedzającym hospitalizację i w jej trakcie); liczba punktów w skali śpiączkowej Glasgow (GCS) nie przekraczała 5, czynniki etiologiczne zapalenia opon i mózgu: *Streptococcus pneumoniae* (4 przyp.), *Neisseria meningitidis* (2 przyp.), w pozostałych 4 przypadkach etiologii nie ustalono.

- grupa II – 8 chorych w stanie średnio-ciężkim i lekkim (5 mężczyzn i 3 kobiety; średnia wieku około 39 lat), u których nie występowały istotne zaburzenia świadomości, nie obserwowano objawów ogniskowego uszkodzenia OUN ani drgawek; liczba punktów w skali GCS przekraczała 6, czynniki etiologiczne zapalenia opon i mózgu: *Streptococcus pneumoniae* (3 przyp.), *Neisseria meningitidis* (2 przyp.), w pozostałych 3 przypadkach etiologii nie ustalono.

U wszystkich chorych w dniu przyjęcia do Oddziału wykonywano nakłucie lędźwiowe i badanie pmr, które obejmowało oznaczanie pleocytozy i cytogramu, stężenia białka, glukozy i kwasu mlekowego oraz aktywność kinazy kreatynowej. Jednocześnie oznaczano także aktywność tego enzymu w surowicy. Do pomiaru aktywności CK metodą kinetyczną stosowano komercyjne zestawy firmy Randox Laboratories GmbH (Niemcy).

Porównanie średnich wielkości pleocytozy, stężeń białka, glukozy, kwasu mlekowego i aktywności kinazy kreatynowej między badanymi grupami chorych przeprowadzono za pomocą testu t Studenta. W badaniach statystycznych przyjęto poziom istotności $p(\alpha) < 0,05$ i $p(\alpha) < 0,01$. Oceniano także korelacje między parametrami płynu mózgowo-rdzeniowego w obu grupach chorych przy pomocy współczynnika korelacji Pearsona.

WYNIKI

Wyniki badania pmr i surowicy uzyskane w dniu przyjęcia do Oddziału w obu grupach chorych przedstawiono w tabeli I.

W grupie I średnia pleocytoza wyniosła 439 komórek w 1 mm^3 ; u wszystkich chorych w cytogramie przeważały krwinki białe obojętnochłonne wielojądrowe (od 75 do 100% ogółu komórek), średnie stężenie białka – 1593 mg/L, glukozy – 0,66 mmol/L, kwasu mlekowego – 7,87 mmol/L, a aktywność kinazy kreatynowej 27,41 IU/L. Średnia aktywność CK

Tabela I. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy chorych uzyskane w dniu przyjęcia do Oddziału

Table I. The results of CSF and plasma examination in patients on the day of admission to the ward

Grupa chorych	Płyn mózgowo-rdzeniowy					Surowica
	Pleocytoza (kom/mm ³)	Białko* (mg/L)	Glukoza (mmol/L)	Kwas mlekowy** (mmol/L)	CK** (IU/L)	CK (IU/L)
Grupa I (n = 10)	439 ± 350 (60 – 1030)	1593 ± 691 (670 – 2410)	0,66 ± 0,59 (0 – 1,6)	7,87 ± 3,51 (2,7 – 15,1)	27,41 ± 17,19 (22,57 – 31,05)	241,16 ± 90,43 (185,66 – 286,03)
Grupa II (n = 8)	475 ± 367 (62 – 1020)	975 ± 308 (480 – 1844)	0,95 ± 0,75 (0,2 – 2,1)	3,06 ± 0,64 (2,4 – 4,2)	16,73 ± 14,43 (13,03 – 19,09)	201,76 ± 94,56 (180,05 – 240,07)

W tabeli podano średnie wartości oznaczanych parametrów ± odchylenie standardowe

* - różnica znamionna statystycznie ($p < 0,05$), ** - różnica znamionna statystycznie ($p < 0,01$)

w surowicy tych chorych wynosiła 241,16 IU/L. Stan pacjentów tej grupy oceniany w chwili przyjęcia i przebieg choroby był bardzo ciężki. W 4 przypadkach doszło do wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej, konieczne było zaintubowanie chorych lub wykonanie tracheotomii i stosowanie wentylacji mechanicznej przy pomocy respiratora w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej; dwóch z tych chorych zmarło. Ogółem w grupie tej zmarło 6 chorych, a u 2 wystąpiły trwałe neurologiczne następstwa pochorobowe w postaci głuchoty lub porażenia połowiczego; zaledwie 2 osoby zostały wyleczone. Najwyższe stężenia białka, kwasu mlekowego i aktywność CK w pmr obserwowano w przypadkach zakończonych zgonem oraz u chorych z niewydolnością oddechową w przebiegu neuroinfekcji.

W grupie II średnia pleocytoza wyniosła 475 komórek w 1 mm³, w cytogramie wszystkich chorych dominowały również krwinki białe obojętnochłonne wielojądrzaste (od 65 do 95% ogółu komórek). Średnie stężenia pozostałych parametrów pmr przedstawiały się następująco: białko – 975 mg/L, glukoza – 0,95 mmol/L, kwas mlekowy – 3,06 mmol/L, a aktywność kinazy kreatynowej – 16,73 IU/L. Średnia aktywność CK w surowicy wynosiła 201,76 IU/L. Stan chorych i przebieg choroby w tej grupie był średnio-ciężki lub lekki, a wyniki leczenia zdecydowanie lepsze w porównaniu z grupą I: pełne wyleczenie uzyskano w 6 przypadkach, zmarła tylko jedna osoba i również u jednego pacjenta doszło do wystąpienia jednostronnego niedosłuchu jako następstwa neuroinfekcji. U żadnego chorego w trakcie hospitalizacji nie obserwowano zaburzeń oddychania.

Różnice średnich wielkości pleocytozy i stężeń glukozy w pmr między badanymi grupami chorych nie były statystycznie istotne. Natomiast stwierdzono istnienie istotnych statystycznie różnic średnich stężeń białka ($p < 0,05$), kwasu mlekowego ($p < 0,01$) oraz aktywności CK ($p < 0,01$) w pmr między grupą I i II. Różnica średnich aktywności kinazy kreatynowej w surowicy między grupami chorych nie była statystycznie istotna.

OMÓWIENIE

Podstawowym badaniem w diagnostyce zakażeń ośrodkowego układu nerwowego pozostaje nadal badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W większości laboratoriów rutynowe

badanie obejmuje oznaczanie pleocytozy i cytogramu, stężenia białka, glukozy i chlorków; rzadziej bada się stężenia kwasu mlekowego. Wyniki tych badań mogą nie dostarczać pełnej informacji na temat rzeczywistego nasilenia procesu zapalnego toczącego się w tkance mózgowej. Niejednokrotnie opisywano przypadki braku korelacji między wynikami rutynowych badań pmr a ciężkością stanu klinicznego chorego ocenianego w oparciu o skalę GCS lub APACHE II, co może wskazywać na ograniczoną wartość diagnostyczną i prognostyczną tych badań w neuroinfekcjach (1,2).

Od wielu lat podejmowano próby poszerzenia badań diagnostycznych w zakażeniach OUN o oznaczanie dodatkowych parametrów pmr. Oznaczano, między innymi, stężenia lizozymu, immunoglobulin, cytokin zapalnych [czynnika martwicy nowotworów- α (TNF- α), interleukiny-1 β (IL-1 β), interleukiny -6 (IL-6)], chemokin, produktów przemiany kwasu arachidonowego (prostaglandyn, tromboksanów, leukotrienów), prokalcytoniny (PCT) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Badania te pozwoliły na dokładniejszą ocenę rzeczywistego nasilenia i przebiegu procesu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej chorego, ale ich wykonanie wymaga znacznych nakładów finansowych i dobrze wyposażonego laboratorium (2,4-8).

Z punktu widzenia lekarza-praktyka, leczącego chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu, istotne znaczenie ma ustalenie innego, dodatkowego parametru pmr, mogącego mieć wartość w pogłębieniu diagnostyki tej choroby, który mógłby być oznaczany praktycznie w każdym laboratorium szpitalnym.

W przebiegu bakteryjnego zapalenia opon i mózgu, w wyniku obrzęku mózgu, wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, pogorszenia perfuzji mózgowej i redukcji mózgowego przepływu krwi, dochodzi do niedokrwienia i niedotlenienia tkanki mózgowej. W rezultacie tego następuje zaburzenie metabolizmu mózgu polegające na występowaniu i przeważaniu przemian beztlenowych. Zjawiska te powodują, między innymi wzrost stężenia kwasu mlekowego w komórkach mózgowych i w płynie mózgowo-rdzeniowym, wystąpienie kwasicy metabolicznej, mleczanowej, w tym środowisku oraz zmiany aktywności enzymów uczestniczących w procesach metabolicznych; jednym z tych enzymów jest kinaza kreatynowa (2,3,9,10).

Kinaza kreatynowa jest enzymem wewnątrzkomórkowym, należącym do enzymów glikolitycznych i mitochondrialnych, uczestniczącym w metabolizmie energetycznym tkanek. W zależności od lokalizacji i występowania wyróżnia się dwa główne, tkankowo-swoiste, izoenzymy kinazy kreatynowej: mięśniowy (CK-MM w mięśniach szkieletowych, CK-MB w mięśniu sercowym) i mózgowy (CK-BB). Izoenzym mózgowy jest obecny w neuronach i astrocytach tkanki mózgowej. W warunkach fizjologicznych CK-BB nie jest wykrywany w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym (2,11-13).

Aktywność kinazy kreatynowej, a w szczególności jej izoenzymu mózgowego, w płynie mózgowo-rdzeniowym była badana w różnych chorobach ośrodkowego układu nerwowego (14,15,16).

Badano m. in. aktywność CK-BB w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z zapaleniami opon i mózgu. Uzyskane wyniki wskazują na trwale utrzymujące się wysokie aktywności tego enzymu w płynie w ropnych, bakteryjnych zapaleniach opon i mózgu, zwłaszcza w przypadkach zakończonych zejściem śmiertelnym (14,17). *Nussinovitch i wsp.* wykazali pewną przydatność oznaczania aktywności CK-BB w pmr w różnicowaniu neuroinfekcji

u dzieci; były one znacznie wyższe w grupie chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu w porównaniu z grupą chorych z neuroinfekcjami o etiologii wirusowej. Miało to szczególne znaczenie w przypadkach z niejednoznacznymi wynikami rutynowych badań płynu (18).

Inne badania dotyczyły aktywności kinazy kreatynowej w płynie mózgowo-rdzeniowym, bez izolacji izoenzymu mózgowego. Wykazano również wzrost aktywności CK w płynie u chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu (19).

Przyjmuje się, że wzrost aktywności CK w pmr może być rezultatem zaburzeń przepuszczalności barier krew – płyn mózgowo-rdzeniowy i krew – mózg dla substancji białkowych i uwalniania enzymu z komórek nerwowych i astrocytów pod wpływem czynników chorobotwórczych (bakterii). Proces zapalny toczący się w przestrzeni podpajęczynówkowej zainicjowany zakażeniem bakteryjnym prowadzi do niedokrwienia i niedotlenienia tkanki mózgowej, a w konsekwencji do zaburzeń metabolizmu energetycznego OUN i wystąpienia zjawiska tzw. wyczerpania energetycznego mózgu. Dochodzi do wzrostu aktywności kinazy kreatynowej w komórkach nerwowych i astrocytach, następuje wyciek enzymu z komórek i wzrost jego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym (2,9,10,16,18).

Nie stwierdzono zależności między aktywnością CK w płynie a etiologią bakteryjnego zapalenia opon i mózgu (2,14,18). Również aktywności tego enzymu w pmr w ropnych, bakteryjnych i gruźliczych zapaleniach opon i mózgu były zbliżone i nie pozwalały na różnicowanie tych neuroinfekcji (19).

Wśród naszych chorych także nie stwierdziliśmy zależności aktywności CK w płynie mózgowo-rdzeniowym od etiologii bakteryjnego zapalenia opon i mózgu.

Przegląd publikacji wykazuje, że większość badań aktywności kinazy kreatynowej w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu dotyczy jej izoenzymu mózgowego (12,14,17,18).

W naszych badaniach, mając na uwadze możliwości diagnostyczne większości laboratoriów szpitalnych, oznaczaliśmy aktywność całkowitej kinazy kreatynowej, bez izolowania jej izoenzymów. Oznaczanie bowiem aktywności całkowitej CK jest badaniem prostszym, łatwiejszym i bardziej dostępnym niż oznaczanie aktywności jej izoenzymów, a celem pracy było zbadanie stosunkowo prostego w oznaczaniu parametru płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce bakteryjnych zapaleń opon i mózgu.

Niektórzy badacze oceniali korelacje aktywności kinazy kreatynowej z innymi, rutynowo oznaczanymi parametrami płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. *Pancewicz* stwierdził istnienie korelacji między aktywnością kreatynofosfokinazy (CPK) a stężeniem białka w płynie u tych chorych; nie było natomiast korelacji między aktywnością tego enzymu a wielkością pleocytozy wielojądrzastej czy stężeniem glukozy w płynie (20). Inni autorzy nie znaleźli żadnej wyraźnej korelacji między aktywnością CK i innymi parametrami pmr (pleocytozą, stężeniem białka i glukozy) (2,18).

Wśród naszych chorych wchodzących w skład grupy I stwierdziliśmy istnienie dodatniej korelacji między aktywnością CK i stężeniem kwasu mlekowego w płynie; nie było natomiast korelacji z wielkością pleocytozy wielojądrzastej, stężeniem białka i glukozy. W grupie II nie obserwowaliśmy korelacji między aktywnością tego enzymu z innymi oznaczanymi parametrami płynu mózgowo-rdzeniowego.

Wszyscy autorzy zwracają uwagę na brak korelacji między aktywnością CK w pmr i aktywnością tego enzymu w surowicy chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. Zjawisko to może być dowodem na to, że enzym obecny w płynie pochodzi z ośrodkowego układu nerwowego (2,19,20).

Wyniki naszych badań również wykazały brak korelacji między aktywnością CK w płynie i w surowicy w obu grupach chorych.

Odrębnym zagadnieniem jest zależność aktywności kinazy kreatynowej, a w szczególności jej izoenzymu mózgowego, w pmr od ciężkości stanu klinicznego chorego z bakteryjnym zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego. Stwierdzono najwyższe aktywności CK-BB w płynie u chorych będących w najcięższym stanie klinicznym. Panuje pogląd, że trwale utrzymujące się wysokie stężenia tego enzymu w pmr może wskazywać na postępujący proces chorobowy, prowadzący do ciągłego, strukturalnego uszkodzenia OUN (14,17). Jedynie *Nussinowitch i wsp.* uważają, że nie można wykazać wyraźnego związku między aktywnością CK-BB w płynie mózgowo-rdzeniowym a zejściem klinicznym bakteryjnego zapalenia opon i mózgu u dzieci (18). Natomiast badania *Sharma i wsp.* wskazują na wyraźny związek wysokiej aktywności CK w pmr z ciężkością stanu klinicznego chorych z bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu; w przypadkach zakończonych zgonem obserwowali oni utrzymywanie się wysokiej aktywności, a nawet dalszy jej wzrost, w kolejnych badaniach płynu (19).

PODSUMOWANIE

W przeprowadzonych przez nas badaniach obserwowaliśmy najwyższe aktywności CK w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych będących w bardzo ciężkim stanie klinicznym (grupa I), szczególnie u pacjentów, u których w czasie hospitalizacji doszło do wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej oraz w przypadkach zakończonych zgonem. Średnie wielkości pleocytozy wielojądrazastej i stężenia glukozy w płynie nie różniły się w sposób statystycznie istotny między grupą I i II, natomiast wyższe średnie stężenia białka i kwasu mlekowego obserwowaliśmy u chorych w bardzo ciężkim stanie klinicznym. Uzyskane wyniki wskazują, że aktywność CK wyraźnie korelowała z ciężkością stanu klinicznego chorego w chwili przyjęcia do oddziału i dalszym przebiegiem choroby. Niewielka stosunkowo liczebność grup badanych chorych utrudnia przeprowadzenie dokładniejszej analizy statystycznej uzyskanych wyników i wyciągnięcie jednoznacznych, dalej idących wniosków, ale może uzasadniać konieczność i celowość prowadzenia dalszych badań.

Aktywność CK w pmr odzwierciedla w znacznym stopniu rzeczywiste natężenie uszkodzenia mózgu, natomiast inne parametry pmr (wielkość pleocytozy wielojądrazastej, stężenie białka, glukozy) mogą nie zawsze odpowiadać rzeczywistemu nasileniu procesu zapalnego opon i mózgu. Jedynie stężenie kwasu mlekowego wydaje się być pewniejszym wskaźnikiem wielkości tego procesu, ale jest ono stosunkowo rzadko oznaczane w codziennej praktyce klinicznej (2,4,14,18-20).

Oznaczanie aktywności CK w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu wydaje się także mieć pewne znaczenie w prognozowaniu przebiegu choroby, o czym decyduje wielkość uszkodzenia tkanki mózgowej i głębokość zaburzeń jej metabolizmu. Może to okazać się przydatne w monitorowaniu

przebiegu choroby, we wczesnym rozpoznawaniu powikłań zagrażających życiu (między innymi niewydolności oddechowej) i podejmowaniu adekwatnych działań (np. zabezpieczenia czynności układu oddechowego lub przeniesienia chorego do oddziału intensywnej opieki medycznej) (1,2,5,14,17,19).

L Kępa, B Oczko-Grzesik, D Błędowski

EVALUATION OF CEREBROSPINAL FLUID AND PLASMA CREATINE KINASE (CK) ACTIVITY IN PATIENTS WITH PURULENT, BACTERIAL MENINGOENCEPHALITIS

SUMMARY

The aim of the study was evaluation of usefulness of cerebrospinal fluid (CSF) creatine kinase (CK) activity assessment in diagnostics of purulent, bacterial meningoencephalitis in adults. The investigations were performed in 18 subjects. In all individuals CSF and plasma CK activity was estimated during the first 24 hours of hospitalization. Mean CSF CK activity in patients in very severe clinical state (group I) was 27,41 IU/L compared to 16,73 IU/L in subjects of group II with moderate and mild course of disease. The difference between mean CSF activities of this enzyme was statistically significant ($p < 0,01$). The obtained results indicate the usefulness of CSF CK activity assessment in estimation of severity of the patient's clinical state. The magnitude of this activity seems to be also helpful as prognostic marker in purulent, bacterial meningoencephalitis.

PIŚMIENNICTWO

1. Roos KL, Tunkel AR, Scheld WM. Acute bacterial meningitis. W: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, red. Infections of the Central Nervous System. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins;2004:346-422.
2. Fishman RA. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System. Philadelphia: B. Saunders Company;1992.
3. Leib SL, Täuber MG. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial infections. W: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, red. Infections of the Central Nervous System. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins;2004:331-346.
4. Dyla Ł, Sawaryn T, Wiczkowski A, i in. Przydatność niektórych badań płynu mózgowo-rdzeniowego w różnicowaniu ropnych i limfocytarnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. Pol Tyg Lek 1987;42,45:1410-1414.
5. Grygorczuk S, Pancewicz S, Kondrusik M, i in. Chemokiny w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych o różnej etiologii. Pol Merk Lek 2001;10, 56:117-121.
6. Kępa L, Adamek B, Stolarz W. Wartość diagnostyczna oznaczania czynnika martwicy nowotworu- α (TNF- α) w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu neuroinfekcji. Neurol Neurochir Pol 1998;32,48,3:533-541.
7. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Błędowski D. Prokalcytonina (PCT) w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy chorych z bakteryjnymi ropnymi i limfocytarnymi zapaleniami opon i mózgu u dorosłych – obserwacje własne. Przegl Epidemiol 2005;59,3:703-709.
8. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Błędowski D. Ocena aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. Przegl Epidemiol 2006;60,1:291-298.
9. Ghielmetti M, Ren H, Leib SL, i in. Impaired cortical energy metabolism but not major antioxidant defenses in experimental bacterial meningitis. Brain Res 2003;976:139-148.

10. Kim KS. Pathogenesis of Bacterial Meningitis: From Bacteraemia to Neuronal Injury. *Nat Rev Neurosci* 2003;4,5:376-385.
11. Kaste M, Somer H, Kontinen A. Brain-type creatine kinase isoenzyme. *Arch Neurol* 1977;34:142-144.
12. Bell RD, Khan M. Cerebrospinal Fluid Creatine Kinase-BB Activity: A Perspective. *Arch Neurol* 1999;56,11:1327-1328.
13. Murray RK, Granner DK, Mayer PA, i in. *Biochemia Harpera*. Warszawa:PZWL:1998.
14. Böldvarsson A, Franzson L, Briem H. Creatine kinase isoenzyme BB in the cerebrospinal fluid of patients with acute neurologic diseases. *J Intern Med* 1990;227: 5-9.
15. Coplin WM, Longstreth WTJr, Lam AM, i in. Cerebrospinal Fluid Creatine Kinase-BB Isoenzyme Activity and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *Arch Neurol* 1999;56,11:1348-1352.
16. DePraeter C, Vanhaesebrouck P, Govaert P, i in. Creatine Kinase Isoenzyme BB Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Newborns: Relationship to Short-term Outcome. *Pediatrics* 1991;88:1204-1210.
17. Lutsar I, Haldre S, Topman M, i in. Enzymatic changes in the cerebrospinal fluid in patients with infections of the central nervous system. *Acta Paediatr* 1994;83:1146-1150.
18. Nussinovitch M, Klinger G, Soen G, i in. Increased Creatine Kinase Brain Isoenzyme Concentration in Cerebrospinal Fluid with Meningitis. *Clin Pediatr* 1996;35,7:349-351.
19. Sharma M, Nond N. Evaluation of Enzymes in Pyogenic and Tuberculous Meningitis. *J Assoc Physician India* 2006;54:118-121.
20. Pancewicz SA. Aktywność kreatynofosfokinazy (CPK) w płynie mózgowo-rdzeniowym w ropnych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych. *Przegl Lek* 1996;53,10:731-735.

Otrzymano: 2.08.2007 r.

Adres autora:

dr n. med. Lucjan Kępa
Oddział Chorób Zakaźnych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom
Tel. (0-32) 281-92-41, fax (0-32) 281-92-45