

Lucjan Kępa

OCENA STĘŻENIA ENOLAZY NEURONOWO-SWOISTEJ (NSE) W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM I W SUROWICY CHORYCH Z ROPNYMI, BAKTERYJNYMI ZAPALENIAMI OPON I MÓZGU

EVALUATION OF CEREBROSPINAL FLUID AND PLASMA NEURON-SPECIFIC ENOLASE (NSE) CONCENTRATION IN PATIENTS WITH PURULENT, BACTERIAL MENINGOENCEPHALITIS

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

STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia enolazy neuronowo-swoistej (NSE) w płynie mózgowo-rdzeniowym w diagnostyce ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu u dorosłych. Badania przeprowadzono u 16 chorych. U wszystkich oznaczano w pierwszej dobie hospitalizacji stężenie NSE w pmr i w surowicy. U chorych w bardzo ciężkim stanie klinicznym przy przyjęciu (grupa I) średnie stężenie NSE w płynie wynosiła 19,8 µg/L, a u chorych w stanie średnio-ciężkim i lekkim (grupa II) – 10,46 µg/L. Różnice średnich stężeń tego enzymu w pmr między grupami chorych była statystycznie znamienne ($p < 0,01$). Uzyskane wyniki wskazują na przydatność oznaczania stężenia NSE w płynie mózgowo-rdzeniowym w ocenie ciężkości stanu klinicznego chorego. Wielkość stężenia tego enzymu w pmr ma także pewne znaczenie prognostyczne w ropnych, bakteryjnych zapaleniach opon i mózgu.

Słowa kluczowe: enolaza neuronowo-swoista, płyn mózgowo-rdzeniowy, ropne, bakteryjne zapalenia opon i mózgu

ABSTRACT

The aim of the study was evaluation of usefulness of cerebrospinal fluid (CSF) neuron – specific enolase (NSE) concentration assessment in diagnostics of purulent, bacterial meningoencephalitis in adults. The investigations were performed in 16 subjects. In all individuals CSF and plasma NSE concentration was estimated during the first 24 hours of hospitalization. Mean CSF NSE concentration in patients in very severe clinical state (group I) was 19,8 µg/L compared to 10,46 µg/L in subjects of group II with moderate and mild course of disease. The difference between mean CSF concentrations of this enzyme was statistically significant ($p < 0,01$). The obtained results indicate the usefulness of CSF NSE concentration assessment in estimation of severity of the patient's clinical state. The magnitude of this concentration seems to be also helpful as prognostic marker in purulent, bacterial meningoencephalitis.

Key words: neuron-specific enolase, 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 ponadto do wystąpienia trwałych, neurologicznych następstw pochorobowych (1). Wyniki rutynowo wykonywanych badań płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr), tzn. pleocytoza i cy-

togram, 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 stężenia enzymu, enolazy neuronowo-swoistej (NSE) w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy chorych, w diagnostyce ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono u 16 chorych leczonych w Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu w latach 2005 – 2007. W grupie tej było 12 mężczyzn (75%) i 4 kobiety (25%). Najmłodszy chory miał 19 lat, najstarszy – 64; średnia wieku wynosiła około 44 lata. 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* (6 przyp., 37,5%), *Neisseria meningitidis* (2 przyp., 12,5%); u pozostałych 8 chorych (50%) nie udało się ustalić czynnika etiologicznego zapalenia opon i mózgu.

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

- grupa I – 9 chorych w stanie bardzo ciężkim (7 mężczyzn i 2 kobiety; średnia wieku około 52 lat), u których występowały zaburzenia świadomości, objawy ogniskowego uszkodzenia OUN, uogólnione drgawki (w okresie bezpośrednio poprzedzającym hospitalizację lub w jej pierwszej dobie); liczba punktów w skali śpiączkowej Glasgow (GCS) nie przekraczała 6, czynniki etiologiczne zapalenia opon i mózgu: *Streptococcus pneumoniae* (4 przyp.), *Neisseria meningitidis* (1 przyp.), w pozostałych 4 przypadkach etiologii nie ustalono.

- grupa II – 7 chorych w stanie średnio – ciężkim i lekkim (5 mężczyzn i 2 kobiety; średnia wieku około 34 lat), u których nie występowały istotne zaburzenia świadomości, nie obserwowano objawów ogniskowego uszkodzenia OUN ani drgawek; liczba punktów w skali GCS przekraczała 7, czynniki etiologiczne zapalenia opon i mózgu: *Streptococcus pneumoniae* (2 przyp.), *Neisseria meningitidis* (1 przyp.), w pozostałych 4 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 stężenia enolazy neuronowo-swoistej. Jednocześnie oznaczano stężenie tego enzymu w surowicy. Do pomiaru stężenia NSE metodą immunoenzymatyczną stosowano zestawy NSE ELISA firmy DRG Instruments GmbH (Niemcy).

Porównanie średnich wielkości pleocytozy, stężeń białka, glukozy, kwasu mlekowego i enolazy neuronowo-swoistej 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 496 komórek w 1 mm^3 ; u wszystkich chorych w cytogramie przeważały krwinki białe obojętnochłonne wielojądrowe (od 80% do 100% ogółu komórek), średnie stężenie białka - 1690 mg/L, glukozy - 0,62 mmol/L, kwasu mlekowego - 8,77 mmol/L, a stężenie enolazy neuronowo-swoistej - 19,80 $\mu\text{g/L}$. Średnie stężenie NSE w surowicy tych chorych wynosiło 9,44 $\mu\text{g/L}$. Stan tych pacjentów oceniany w chwili przyjęcia i przebieg choroby był bardzo ciężki. W 3 przypadkach doszło do wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej, konieczne było zaintubowanie chorych lub wykonanie tracheotomii i stosowanie wentylacji mechanicznej za pomocą respiratora w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej; dwóch z tych chorych zmarło. Ogółem w tej grupie zmarło 5 chorych, a u 2 wystąpiły trwałe neurologiczne następstwa pochorobowe w postaci głuchoty lub niedowładu połowicznego; zaledwie 2 osoby zostały wyleczone. Najwyższe stężenia białka, kwasu mlekowego i NSE w pmr obserwowano w przypadkach

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)	NSE** ($\mu\text{g/L}$)	NSE ($\mu\text{g/L}$)
Grupa I (n = 9)	496 ± 349 (80 – 1010)	1690 ± 721 (720 – 2510)	0,62 ± 0,49 (0 – 1,4)	8,77 ± 4,01 (2,8 – 17,2)	19,80 ± 9,30 (9,91 – 24,15)	9,44 ± 7,22 (6,24 – 13,17)
Grupa II (n = 7)	466 ± 326 (60 – 996)	982 ± 304 (440 – 1742)	0,90 ± 0,72 (0,2 – 2,0)	3,21 ± 0,71 (2,3 – 4,4)	10,46 ± 6,97 (3,03 – 12,39)	8,96 ± 5,56 (4,44 – 11,32)

W tabeli podano średnie wartości oznaczanych parametrów ± odchylenie standardowe

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

zakończonych zgonem oraz u chorych z niewydolnością oddechową w przebiegu neuroinfekcji.

W grupie II średnia pleocytoza wynosiła 466 komórek w 1 mm³, w cytogramie wszystkich chorych dominowały również krwinki białe obojętnochłonne wielojądrowe (od 60% do 90% ogółu komórek). Średnie stężenia pozostałych parametrów pmr przedstawiały się następująco: białko – 982 mg/L, glukoza – 0,90 mmol/L, kwas mlekowy – 3,21 mmol/L, a stężenie enolazy neuronowo-swoistej – 10,46 µg/L. Średnie stężenie NSE w surowicy wynosiło 8,96 µg/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 5 przypadkach, zmarła tylko jedna osoba i również u jednego pacjenta doszło do wystąpienia niedowładu połowiczego 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 enolazy neuronowo-swoistej ($p < 0,01$) w pmr między grupą I i II. Różnica średnich stężeń NSE w surowicy między grupami chorych nie była statystycznie istotna.

OMÓWIENIE

Podstawowym badaniem w diagnostyce zakażeń ośrodkowego układu nerwowego jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W większości laboratoriów rutynowe badanie obejmuje oznaczanie pleocytozy i cytogramu, stężenia białka, glukozy i chlorków, rzadziej – 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 zakresu badań diagnostycznych w zakażeniach OUN o oznaczanie dodatkowych parametrów pmr. Oznaczano, między innymi, stężenia lizozymu, immunoglobulin, cytokin zapalnych, chemokin, produktów przemiany kwasu arachidonowego (prostaglandyn, tromboksanów, leukotrienów), prokalcytoniny ((PCT), dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i kinazy kreatynowej (CK). 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 (2,4-6).

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 przewodze przemian beztlenowych. Zjawiska te powodują, między innymi, wzrost stężenia kwasu mlekowego w komórkach nerwowych i w płynie mózgowo-rdzeniowym, wystąpienia kwasicy metabolicznej, mleczanowej w tym środowisku. Konsekwencją tych procesów jest uszkodzenie komórek, neuronów, w obrębie OUN (2,3,7,8).

Enolaza (E.C.4.2.1.11) jest dimerycznym enzymem, posiadającym 3 oddzielne immunologicznie podjednostki (α , β i γ). $\gamma\gamma$ -enolaza czyli enolaza neuronowo-swoista (NSE) jest wewnątrzkomórkowym białkiem obecnym przede wszystkim w cytoplazmie neuronów i komórek neuroendokrynych, a także, w mniejszym stężeniu w erytrocytach i płytkach krwi. NSE jest izoenzymem szlaku glikolitycznego, uczestniczy w reakcji przemiany 2-fosfo-D-glicerynianu do fosfo-enolo-pirogronianu. Enzym ten jest wysoce rozpuszczalnym białkiem, łatwo uwalnianym do płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi po uszkodzeniu tkanki nerwowej; jego biologiczny okres półtrwania wynosi 48 godzin. NSE stanowi około 1,5% całkowitej masy białek w mózgu. Rola enolazy neuronowo-swoistej w OUN nadal nie jest w pełni wyjaśniona. Badania doświadczalne wskazują na działanie neuroprotektoryjne tego enzymu. Podczas rozwoju OUN uczestniczy on w tworzeniu struktur błonowych komórek i we wszystkich zależnych od energii procesach komórkowych. NSE odgrywa także istotną rolę w procesach generowania i przewodzenia potencjałów elektrycznych, co jest podstawową funkcją komórek nerwowych. Przypuszcza się, że enzym ten uczestniczy również w regulacji odpowiedzi stresowej i w procesach naprawczych tkanki nerwowej mózgu (9,10).

Casmiro i wsp. oznaczali stężenie NSE w pmr i w surowicy zdrowych ludzi. Badacze ci wykazali brak związku stężenia tego enzymu w pmr z jego stężeniem w surowicy. Ponadto stwierdzili zależność stężenia NSE w płynie od wieku badanych osób; było ono wyższe u starszych mężczyzn (11).

Stężenie enolazy neuronowo-swoistej w surowicy i w pmr badano w różnych chorobach ośrodkowego układu nerwowego, a także w innych stanach chorobowych prowadzących do uszkodzenia mózgu w wyniku jego niedokrwienia i niedotlenienia (12-18).

U chorych po nagłym zatrzymaniu krążenia dochodzi do wzrostu stężenia NSE w surowicy. Zjawisko to

jest rezultatem uszkodzenia mózgu na skutek jego niedotlenienia, które prowadzi do uszkodzenia neuronów i wzrostu przenikalności bariery krew – mózg. Wielkość stężenia tego enzymu w surowicy była wskaźnikiem prognostycznym nieodwracalnego uszkodzenia mózgu u chorych w stanie śpiączki po zatrzymaniu krążenia (12,13). Według *Kärkelä* i wsp. podobną wartość ma oznaczanie stężenia NSE w pmr tych chorych (14).

W większości przypadków krwotoków podpajęczynówkowych obserwowano wzrost stężenia NSE w pmr i surowicy; jego wielkość korelowała z nasileniem zmian w obrazie tomografii komputerowej mózgu i z ciężkością stanu klinicznego chorego (15). Jedynie *Vos* i wsp. nie potwierdzali istnienia takich zależności (16). Inni badacze wykazali wzrost stężenia NSE w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z udarem niedokrwiennym mózgu. Wielkość stężenia tego enzymu także korelowała z rozmiarem obszaru zawału tkanki mózgowej w badaniach neuroobrazujących oraz ze stopniem deficytu neurologicznego i czynnościowego (17). Według *Wunderlicha* i wsp. stężenie NSE można uznać za dodatkowy wskaźnik wczesnego przebiegu i zejścia czynnościowego u chorych z udarem mózgu (18).

Oznaczanie stężenia NSE w surowicy było przydatne także w przypadkach urazów mózgu i rdzenia kręgowego; jego wielkość korelowała z ciężkością stanu klinicznego i zejściem pochorobowym (19).

Wzrost stężenia enolazy NSE w surowicy obserwowano u chorych z oporną na leczenie schizofrenią (20). Oznaczanie stężenia NSE w płynie mózgowo-rdzeniowym było pomocne w diagnostyce różnicowej choroby *Creutzfeldta-Jakoba* (21). Ponadto stwierdzano wzrost stężenia tego enzymu w surowicy i w pmr u chorych z padaczką i stanem padaczkowym (22).

Nguyen i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie NSE w surowicy chorych w przebiegu ciężkiej posocznicy i wstrząsu septycznego. Badania wykazały, że ciężka posocznica prowadzi do wzrostu przenikalności bariery krew-mózg, okołomikronaczyniowego obrzęku związanego z uszkodzeniem astrocytów i inwazyjnego zakażenia miąższu mózgu. Rezultatem tych procesów było uszkodzenie neuronów, a w konsekwencji wzrost stężenia NSE w pmr i w surowicy, którego wielkość koreluje z zejściem choroby (23).

Badano także stężenie enolazy neuronowo-swoistej w pmr chorych z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego. Uzyskane wyniki wskazują na wzrost stężenia tego enzymu w płynie, zarówno w ropnych, bakteryjnych, jak i w limfocytarnych, wirusowych, zapaleniach opon i mózgu, zwłaszcza w przypadkach zakończonych zgonem (24,25). Natomiast wykazano brak przydatności oznaczania NSE w płynie w różnicowaniu neuroinfekcji (25).

Ogólnoustrojowa reakcja zapalna z następującą inwazją leukocytów przez uszkodzone bariery krew – płyn mózgowo-rdzeniowy i krew - mózg do OUN i miejscowa odpowiedź zapalna wytwarzana przez komórki glejowe i osiadłe (rezydujące) makrofagi z indukcją apoptozy są istotnymi mechanizmami patofizjologicznymi uszkodzenia tkanki nerwowej w przebiegu zapalenia opon i mózgu. 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. Niewydolność neuronalnych mechanizmów energetycznych, upośledzenie integralności błonowej neuronów i jej przenikalności prowadzą do wycieku enzymu z komórek do przestrzeni pozakomórkowej i wzrostu jego stężenia w pmr, a następnie także w surowicy (2,3,7,8,25).

Nie stwierdzono zależności między wielkością stężenia NSE w pmr a etiologią bakteryjnego zapalenia opon i mózgu (25).

Wśród obserwowanych przez nas chorych także nie obserwowano takiej zależności.

Niektórzy badacze zajmowali się badaniem korelacji stężenia enolazy neuronowo-swoistej z innymi, rutynowo oznaczanymi parametrami płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. Nie stwierdzono istnienia wyraźnej korelacji między stężeniem tego enzymu w pmr a wielkością pleocytozy, stężeniem białka i glukozy (25).

Wśród obserwowanych przez nas chorych z grupy I stwierdziliśmy istnienie dodatniej korelacji między stężeniem NSE i stężeniem kwasu mlekowego w płynie; nie było natomiast korelacji z wielkością pleocytozy wielojądrzastej, stężeniem białka i glukozy. W grupie II nie obserwowaliśmy istnienia korelacji między stężeniem tego enzymu a innymi parametrami płynu mózgowo-rdzeniowego. Wyniki naszych badań wykazały ponadto brak korelacji między stężeniami NSE w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy w obu grupach chorych.

Odrębnym interesującym zagadnieniem jest zależność stężenia enolazy neuronowo-swoistej w pmr od ciężkości stanu klinicznego chorego z bakteryjnym zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego. Najwyższe stężenia NSE w płynie stwierdzano u chorych będących w najcięższym stanie klinicznym. Trwale utrzymujące się wysokie lub narastające stężenie tego enzymu w pmr może wskazywać na postępujący proces chorobowy, prowadzący do ciągłego, strukturalnego, często nieodwracalnego uszkodzenia OUN (24,25).

W przeprowadzonych przez nas badaniach obserwowaliśmy najwyższe stężenia NSE w płynie mózgo-

wo-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 wielojądrzastej 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 stężenie NSE wyraźnie korelowało 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 celowość prowadzenia dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Stężenie NSE w pmr odzwierciedla w znacznym stopniu rzeczywiste natężenie uszkodzenia mózgu. Enzym ten uważany jest za neuronalny marker uszkodzenia mózgu, biochemiczny marker uszkodzenia tkanki nerwowej, w przebiegu wielu różnych chorób ośrodkowego układu nerwowego, także w zapaleniach opon i mózgu o różnej etiologii. Może to mieć także znaczenie w zakażeniach bakteryjnych OUN, gdyż inne parametry pmr (wielkość pleocytozy wielojądrzastej, stężenia białka i glukozy) nie zawsze mogą w pełni odzwierciedlać rzeczywiste nasilenie uszkodzeń neuronalnych, decydujących o przebiegu i zejściu choroby (2,8,24,25).

Oznaczanie stężenia NSE w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu ma zatem także pewne znaczenie w prognozowaniu przebiegu choroby, o czym decyduje wielkość uszkodzenia tkanki mózgowej. Może to okazać się przydatne w monitorowaniu przebiegu choroby, we wczesnym rozpoznawaniu powikłań zagrażających życiu (między innymi niewydolności oddechowej) i podejmowaniu adekwatnych działań (np.: przeniesienia chorego do oddziału intensywnej opieki medycznej).

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: W.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. 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.
5. 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.
6. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Błędowski D. Ocena aktywności kinazy kreatynowej (CK) w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. *Przegl Epidemiol* 2007;61,4:693-700.
7. Ghielmetti M, Ren H, Leib S, i in. Impaired cortical energy metabolism but not major antioxidant defenses in experimental bacterial meningitis. *Brain Res* 2003;976:139-148.
8. Kim KS. Pathogenesis of Bacterial Meningitis: From Bacteraemia to Neuronal Injury. *Nat Rev Neurosci* 2003;4,5:376-385.
9. Kaiser E, Kuzmits R, Pregant P, i in. Clinical biochemistry of neuron-specific enolase. *Clin Chim Acta* 1989;183:13-31.
10. Marangos PJ, Schmechel DE. Neuron-specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Ann Rev Neurosci* 1987;10:269-295.
11. Casmiro M, Maitan S, De Pasquale F, i in. Cerebrospinal fluid and serum neuron-specific enolase concentrations in a normal population. *Eur J Neurol* 2005;12:369-374.
12. Reisinger J, Höllinger K, Lang W, i in. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007;28:52-58.
13. Schoerhuber W, Kittler H, Sten F, i in. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999;30:1598-1603.
14. Kärkelä J, Bock E, Kaukinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. *J Neurol Sci* 1993;116:100-109.
15. Kacira T, Kemerdere R, Atukeren P, i in. Detection of caspase-3, neuron-specific enolase and high-sensitivity C-reactive protein levels in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;60,4:674-680.
16. Vos PE, Van Gils M, Beems T, i in. Increased GFAP and S100 β but not NSE serum levels after subarachnoid hemorrhage are associated with clinical severity. *Eur J Neurol* 2006;13(6):632-8

17. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci* 2005;12(5):542-547.
18. Wunderlich MT, Lin H, Skalej M, i in. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:558-563.
19. Bandyopadhyay S, Hennes H, Gorelich MH, i in. Serum Neuron-specific Enolase as a Predictor of Short-term Outcome in Children with Closed Traumatic Brain Injury. *Acad Emerg Med* 2005;12:732-738.
20. Medina-Hernández V, Ramos-Layo J, Luquin S, i in. Increased lipid peroxidation and neuron-specific enolase in treatment refractory schizophrenias. *J Psych Res* 2007;41:652-658.
21. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, i in. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006;67:637-643.
22. Correale J, Rabinowicz AL, Heck CN, i in. Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alter the blood-brain barrier. *Neurology* 1998;50:1388-1391.
23. Nguyen DN, Spapen H, Su F, i in. Elevated serum levels of S-100 β protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1967-1974.
24. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, i in. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:19-26.
25. Lins H, Wallesch C-W, Wunderlich MT. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand* 2005;112:303-308.

Otrzymano: 13.10.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 15.12.2008 r.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Lucjan Kępa

Oddział Chorób Zakaźnych

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom

tel. (032) 281-92-41, fax (032) 281-92-45