

Lucjan Kępa

OCENA STĘŻENIA RZĘSKOWEGO CZYNNIKA NEUROTROPOWEGO (CNTF) W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM CHORYCH Z ROPNYMI, BAKTERYJNYMI ZAPALENIAMI OPON I MÓZGU – OBSERWACJE WŁASNE

EVALUATION OF THE CONCENTRATION OF CEREBROSPINAL FLUID CILIARY NEUROTROPHIC FACTOR (CNTF) IN PATIENTS WITH PURULENT, BACTERIAL MENINGITIS – OWN OBSERVATIONS

Oddział Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu
przy Katedrze i Klinice Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Zabrze

STRESZCZENIE

CELEM pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia rzęskowego czynnika neurotropowego (CNTF) w płynie mózgowo-rdzeniowym w diagnostyce ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu u dorosłych.

MATERIAŁ I METODA. Badania przeprowadzono u 14 chorych leczonych w Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu w latach 2007 – 2009 z rozpoznaniem ropnego bakteryjnego zapalenia opon i mózgu. W oparciu o ciężkość stanu klinicznego ocenianego w dniu przyjęcia do Oddziału chorzy zostali podzieleni na dwie grupy: I – chorzy w stanie bardzo ciężkim i II – chorzy w stanie średnio – ciężkim i lekkim. U wszystkich oznaczano w pierwszej dobie hospitalizacji stężenie CNTF w pmr.

WYNIKI. U chorych w bardzo ciężkim stanie klinicznym przy przyjęciu (grupa I) średnie stężenie CNTF w płynie wynosiło 14,73 pg/mL, a u chorych w stanie średnio-ciężkim i lekkim (grupa II) – 6,79 pg/mL. Różnice średnich stężeń tej cytokiny w pmr między grupami chorych były statystycznie znamienne ($p < 0,01$). Nie stwierdzono korelacji między stężeniami CNTF i innymi parametrami zapalnymi pmr. Badania kontrolne wykonane u 4 chorych grupy I wykazały wyraźne obniżenie się stężenia CNTF w pmr w przypadkach zakończonych zgonem. Natomiast w przypadkach zakończonych wyzdrowieniem stężenia tej cytokiny w pmr były tylko nieznacznie obniżone w porównaniu z badaniem wstępnym.

WNIOSKI. Uzyskane wyniki wskazują na przydatność oznaczania stężenia CNTF w płynie mózgowo-rdzeniowym w ocenie ciężkości stanu klinicznego chorego. Wielkość stężenia tej cytokiny w pmr może mieć także pewne znaczenie prognostyczne w ropnych, bakteryjnych zapaleniach opon i mózgu.

Słowa kluczowe : *rzęskowy czynnik neurotropowy, płyn mózgowo-rdzeniowy, ropne, bakteryjne zapalenie opon i mózgu.*

ABSTRACT

THE AIM of the study was evaluation of usefulness of cerebrospinal fluid (CSF) ciliary neurotrophic factor (CNTF) concentration assessment in adults with purulent, bacterial meningoencephalitis.

MATERIAL AND METHODS. The investigation was performed in 14 subjects hospitalized at the Department of Infectious Diseases of Medical University of Silesia in Bytom from 2007 – 2009 due to purulent, bacterial meningoencephalitis. All patients were divided into two groups according to the severity of their clinical condition: I group – very severe course of the disease, II group – moderate and mild course of the disease. In all individuals CSF CNTF concentration was evaluated during the first 24 hours of hospitalization.

RESULTS. Mean CSF CNTF concentration in patients in very severe clinical condition (group I) was 14,73 pg/mL compared to 6,79 pg/mL in subjects of group II with moderate and mild course of disease. The difference between CSF mean concentration of this cytokine was statistically significant ($p < 0,01$). No correlations were

assessed between CSF CNTF concentrations and other CSF inflammatory parameters. Control assays performed in 4 patients from group I revealed evident decrease of CSF CNTF level in fatal course of the disease. In survivals with recovery CSF concentration of this cytokine was only slightly decreased compared to initial level. **CONCLUSIONS.** The obtained results indicate the usefulness of CSF CNTF concentration assessment in estimation of severity of the patient's clinical condition. The level of this cytokine concentration also seems to be helpful as prognostic marker in purulent, bacterial meningoencephalitis.

Key words : *ciliary neurotrophic factor, 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 cytogram, stężenie białka, glukozy, chlorków i, rzadziej, kwasu mlekowego, 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 jednej z cytokin, rzęskowego czynnika neurotropowego (CNTF) w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych, w diagnostyce ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu.

MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono u 14 chorych leczonych w Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu w latach 2007 – 2009. W grupie tej było 10 mężczyzn (71,4%) i 4 kobiety (28,6%). Najmłodszy chory miał 20 lat, najstarszy – 66; 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. Jako czynniki etiologiczne zachorowania stwierdzono: *Streptococcus pneumoniae* u 5 chorych (35,71%), *Neisseria meningitidis* w 2 przypadkach (14,29%); u pozostałych 7 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 – 8 chorych w stanie bardzo ciężkim (6 męż-

czyn i 2 kobiety; średnia wieku około 51 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 7; czynniki etiologiczne zapalenia opon i mózgu: *Streptococcus pneumoniae* w 4 przypadkach, w jednym *Neisseria meningitidis*, w pozostałych 3 przypadkach etiologii nie ustalono.

- grupa II – 6 chorych w stanie średnio – ciężkim i lekkim (4 mężczyzn i 2 kobiety; średnia wieku około 38 lat), u których nie występowały istotne zaburzenia świadomości, nie obserwowano objawów ogniskowego uszkodzenia OUN ani drgawek; liczba punktów w skali GCS przekraczała 8; czynniki etiologiczne zapalenia opon i mózgu: *Streptococcus pneumoniae* (1 przyp.), *Neisseria meningitidis* (1 przyp.), w pozostałych 4 przypadkach etiologii nie ustalono.

U wszystkich chorych w dniu przyjęcia do Oddziału wykonano nakłucie łądźwiowe i badanie pmr, które obejmowało oznaczenie pleocytozy i cytogramu, stężenia białka, glukozy i kwasu mlekowego oraz stężenia rzęskowego czynnika neurotropowego (CNTF). Do pomiaru stężenia CNTF metodą immunoenzymatyczną stosowano zestawy Human CNTF kit firmy Quantikine R&D Systems Inc. (USA).

Ponadto, w 10. dobie leczenia u 4 chorych wchodzących w skład grupy I wykonano kontrolne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Wśród tych pacjentów dwie osoby zostały wyleczone, a 2 – zmarły.

Porównanie średnich wielkości pleocytozy, stężeń białka, glukozy, kwasu mlekowego i rzęskowego czynnika neurotropowego 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 stosując współczynnik korelacji Pearsona.

Tabela 1. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu uzyskane w dniu przyjęcia do Oddziału

Table 1. The results of CSF examination in patients with purulent, bacterial meningoencephalitis on the day of admission to the ward

Grupa chorych	Pleocytoza (kom/mm ³)	Białko (mg/L)*	Glukoza (mmol/L)	Kwas mlekowy (mmol/L)**	CNTF (pg/mL)**
Grupa I (n = 8)	564 ± 437 (90 – 1100)	1620 ± 710 (728 – 2300)	0,59 ± 0,41 (0 – 1,3)	9,71 ± 4,22 (2,9 – 18,3)	14,73 ± 10,18 (8,04 – 35,14)
Grupa II (n = 6)	476 ± 318 (72 – 500)	802 ± 299 (450 – 1642)	0,87 ± 0,64 (0,3 – 2,1)	3,14 ± 0,83 (2,4 – 4,6)	6,79 ± 4,59 (2,43 – 12,14)

W tabeli podano średnie wartości oznaczanych parametrów,

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

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

WYNIKI

Wyniki badania pmr uzyskane w dniu przyjęcia do Oddziału przedstawiono w tabeli I.

W grupie I średnia pleocytoza wyniosła 564 komórki w 1 mm³, u wszystkich chorych w cytogramie przeważały krwinki białe obojętnochłonne wielojądrowe (od 75% do 100% ogółu komórek), średnie stężenie białka 1620 mg/L, glukozy – 0,59 mmol/L, kwasu mlekowego – 9,71 mmol/L, a stężenie rzęskowego czynnika neurotropowego – 14,73 pg/mL. Stan tych pacjentów oceniany w chwili przyjęcia i przebieg choroby był bardzo ciężki. W 2 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; jeden z tych chorych zmarł. Ogółem w tej grupie zmarło 3 chorych, a u 2 wystąpiły trwale neurologiczne następstwa pochorobowe w postaci głuchoty lub niedosłuchu. Najwyższe stężenia białka i kwasu mlekowego w pmr obserwowano w przypadkach zakończonych zgonem, natomiast najwyższe stężenia CNTF – u chorych, którzy zostali wyleczeni.

W grupie II średnia pleocytoza wynosiła 476 komórek w 1 mm³, w cytogramie wszystkich chorych dominowały również krwinki białe obojętnochłonne wielojądrowe (od 57% do 89% ogółu komórek). Średnie stężenia pozostałych parametrów pmr przedstawiały się następująco: białko 802 mg/L, glukoza 0,87 mmol/L, kwas mlekowy 3,14 mmol/L, a stężenie rzęskowego czynnika neurotropowego – 6,79 pg/mL. 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, u jednego chorego doszło do wystąpienia głuchoty jako następstwa neuroinfekcji, nikt z chorych nie zmarł. U żadnego chorego w trakcie hospitalizacji nie obserwowano zaburzeń oddychania.

Wyniki kontrolnych badań pmr wykonanych u 4 chorych grupy I przedstawiały się następująco: u 2 chorych, którzy zostali wyleczeni, stwierdzono nieznaczne obniżenie się stężenia CNTF; I badanie 31,15 pg/mL, II badanie 20,92 pg/mL w jednym przypadku oraz I badanie 29,34 pg/mL, II badanie 17,34 pg/mL w drugim przypadku. W obu przypadkach obserwowano obniżenie wielkości pleocytozy, stężenia białka i kwasu mlekowego w porównaniu z badaniem wstępnym.

Natomiast u 2 chorych, którzy zmarli, stwierdzono wyraźne obniżenie się stężenia CNTF w pmr; I badanie 11,42 pg/mL, II badanie 3,43 pg/mL u jednego oraz I badanie 12,39 pg/mL, II badanie 2,98 pg/mL u drugiego. W obu przypadkach stwierdzono utrzymującą się wysoką pleocytozę wielojądrową, wysokie stężenia białka i kwasu mlekowego w płynie.

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 rzęskowego czynnika neurotropowego ($p < 0,01$) w pmr między grupą I i II.

OMÓWIENIE

Podstawowym badaniem w diagnostyce zakażeń ośrodkowego układu nerwowego jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W większości laboratoriów rutynowe badanie obejmuje oznaczenie wielkości pleocytozy i cytogramu, stężenia białka, glukozy i chlorków, rzadziej – stężenia kwasu mlekowego. Wyniki tych badań mogą nie dostarczać wystarczającej informacji na temat rzeczywistego nasilenia procesu zapalnego toczącego się w tkance mózgowej chorego. 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 pewne ograniczenie wartości tych badań w neuroinfekcjach (1,2).

Od wielu lat podejmowano próby poszerzenia zakresu badań diagnostycznych w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego 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 pozwalały na dokładniejszą ocenę rzeczywistego nasilenia i przebiegu procesu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej chorego, ale ich wykonanie często wymagało znaczących nakładów finansowych i dobrze wyposażonego laboratorium (2,4-6).

Rzęskowy czynnik neurotropowy (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*) należy do cytokin neuropoetycznych, w skład których wchodzi także LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*, czynnik hamujący leukemię) i OSM (*oncostatin M*). Do tej samej genetycznej rodziny cytokin należą także: interleukina – 6 (IL-6), interleukina – 11 (IL-11) i czynnik stymulujący kolonie granulocytaire (G – CSF). CNTF jest obecny w cytoplaźmie komórek Schwanna w obwodowym układzie nerwowym i w astrocytach typu 1 w ośrodkowym układzie nerwowym. Receptory dla tej cytokiny znajdują się w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym oraz w komórkach mięśni szkieletowych. Stwierdzono ponadto, że CNTF jest także wydzielany w mniejszych ilościach przez nadnercza, wątrobę, nerki i jądra (7 – 12)

Rzęskowy czynnik neurotropowy wykazuje szereg działań w obrębie układu nerwowego. Jest neurotroficznym czynnikiem wzrostowym, który wpływa na różnicowanie rozwijających się neuronów i komórek glejowych; zwiększa przeżywalność (żywołność) neuronów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego. Badania doświadczalne wykazały, że CNTF promuje przeżycie i różnicowanie komórek nerwowych, ruchowych, czuciowych i współczulnych. Do innych działań rzęskowego czynnika neurotropowego zalicza się, między innymi, utrzymywanie pluripotencjalności w embrionalnych komórkach pnia, indukcję syntezy fibrynogenu i osoczowych białek ostrej fazy w hepatocytach, promowanie przeżywalności i różnicowania nadnerczowych komórek chromochłonnych. Ponadto, podobnie jak IL-6, indukuje pojawienie się gorączki w odpowiedzi na czynniki zakaźne. Badania wielu autorów wskazują, że CNTF działa także na komórki mikrogleju, wątroby, mięśni szkieletowych; cytokina ta podtrzymuje przeżycie i funkcje tych komórek (9,11,13-16).

Badania doświadczalne wykazały, że CNTF bierze udział w procesach degeneracyjnych i zapalnych układu nerwowego. Niedotlenienie i hypoglikemia występujące w przebiegu tych procesów chorobowych, uszkodzające komórki nerwowe, zwiększają syntezę i wydzielanie tej

cytokiny. CNTF podtrzymuje i zwiększa przeżywalność uszkodzonych neuronów. Wykazano, że rzęskowy czynnik neurotropowy stymuluje różnicowanie neuronów cholinergicznym, nasilenie wydzielania przez nie acetylocholin i pobudzenie różnicowania astrocytów z komórek macierzystych gleju. W rezultacie takie działania CNTF mogą prowadzić do spowolnienia rozwoju objawów chorobowych w schorzeniach zwyrodnieniowych i zapalnych układu nerwowego (17 – 20).

Stężenie rzęskowego czynnika neurotropowego w surowicy i w pmr badano w różnych chorobach ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie w schorzeniach zwyrodnieniowych (21 – 25). *Ichiyama* i wsp. opisywali podwyższenie poziomu CNTF w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego; wielkość stężenia tej cytokiny wykazywała korelację z ciężkością stanu klinicznego chorych (21). Inni badacze nie wykazali wzrostu stężenia CNTF w surowicy w chorobie Parkinsona. Według nich może to dowodzić braku reaktywnej astrocytozy w tej chorobie (23).

Badania patogenezy stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) wykazały, że jednym z głównych czynników uszkodzających neurony w tej chorobie są wolne rodniki tlenowe i toksyczne działanie glutamianu. Mogą one prowadzić do wzrostu wydzielania CNTF, jako mechanizmu ochronnego dla neuronów (24). Badania *Ilzeczkiej* wykazały podwyższone stężenia rzęskowego czynnika neurotropowego w surowicy chorych na stwardnienie zanikowe boczne. Wzrost stężenia CNTF w surowicy może być rezultatem denerwacji mięśni, występującej w tej chorobie. Poziom tej cytokiny w surowicy nie wykazywał zależności od stanu klinicznego chorego, typu początku ALS ani od czasu trwania choroby. Tym samym, chociaż CNTF może być reaktywnym elementem tej choroby, to trudno uznać go za marker aktywności stwardnienia zanikowego bocznego (25).

Stosunkowo niewiele jest doniesień na temat badań roli rzęskowego czynnika neurotropowego w przebiegu zapalenia opon i mózgu. W patofizjologii bakteryjnych zakażeń OUN istotnym zjawiskiem jest niedokrwienie i niedotlenienie tkanki mózgowej, co może prowadzić do wzrostu syntezy i wydzielania tej cytokiny w obrębie układu nerwowego (1,3,22,26).

Zdrodowska i wsp. badali zachowanie się poziomu rzęskowego czynnika neurotropowego w pmr u chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu, jak również u chorych z bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. Badacze ci stwierdzili podwyższone stężenia CNTF w pmr zarówno u chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu, jak i u chorych z bakteryjnymi neuroinfekcjami. Wielkość stężenia tej cytokiny w pmr korelowała z ciężkością stanu klinicznego chorych. Stężenia CNTF w pmr były podwyższone w ostrej fazie choroby, nato-

miast obniżały się w badaniu kontrolnym wykonywanym w okresie rekonwalescencji. Na uwagę zasługuje fakt, że stężenia CNTF w płynie mózgowo-rdzeniowym w okresie zdrowienia były nadal nieco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, pomimo normalizacji wykładników zapalnych pmr (tj. wielkości cytozy i stężenie białka). Wyniki badań tych autorów wydają się wskazywać na rolę stężenia CNTF w pmr jako markera monitorującego stan zapalny w obrębie oon (26).

Nie stwierdzono zależności między wielkością stężenia CNTF w pmr a etiologią bakteryjnego zapalenia opon i mózgu (22).

Wśród obserwowanych przez nas chorych także nie obserwowaliśmy takiej zależności.

Nie wykazano również istnienia wyraźnej korelacji między stężeniami tej cytokiny w pmr a wielkością pleocytozy, stężeniem białka i glukozy w płynie. Interesujące jest to, że w okresie zdrowienia utrzymuje się wysokie stężenie CNTF w pmr, pomimo normalizacji wielkości pleocytozy i stężenia białka (21,22,26).

Wśród obserwowanych przez nas chorych z grupy I stwierdziliśmy istnienie dodatniej korelacji między stężeniami CNTF i stężeniem kwasu mlekowego w płynie, nie było natomiast korelacji z wielkością pleocytozy wielojądrzastej, stężenia białka i glukozy. W grupie II nie obserwowaliśmy istnienia korelacji między stężeniami tej cytokiny a innymi parametrami płynu mózgowo-rdzeniowego.

Odrębnym interesującym zagadnieniem jest zależność stężenia rzęskowego czynnika neurotropowego w pmr od ciężkości stanu klinicznego chorego z bakteryjnymi zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego. Najwyższe stężenia CNTF w pmr stwierdzano u chorych będących w najcięższym stanie klinicznym. Wskazuje to na znaczne uszkodzenie tkanki mózgowej będące następstwem zakażenia bakteryjnego. Natomiast zmiany stężenia tej cytokiny w przebiegu bakteryjnego zapalenia opon i mózgu wykazują związek z dalszym rozwojem procesu chorobowego. Badania wykonane około 3 – 4 tygodni od początku choroby wykazały nadal podwyższone stężenia CNTF w pmr u chorych, których stan kliniczny ulegał poprawie, a wyniki rutynowych badań płynu były już znormalizowane. Natomiast u chorych, których stan kliniczny nie ulegał poprawie stężenia CNTF w pmr były niższe, nieco tylko przekraczające wartości prawidłowe (21,22,26).

W przeprowadzonych przez nas badaniach obserwowaliśmy najwyższe stężenia CNTF w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych będących w bardzo ciężkim stanie klinicznym (grupa I). 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, szczególnie tych, którzy zmarli.

Uzyskane wyniki wskazują, że stężenia CNTF wyraźnie korelowały z ciężkością stanu klinicznego chorego w chwili przyjęcia do Oddziału i dalszym przebiegiem choroby. Wykonane w kilku przypadkach badania kontrolne wykazały interesującą zależność zachowania się stężenia CNTF w płynie mózgowo-rdzeniowym a zejściem choroby. W przypadkach zakończonych wyleczeniem stężenia tej cytokiny były nadal wysokie, pomimo poprawy klinicznej i widocznej postępującej normalizacji innych parametrów pmr. Natomiast u chorych, którzy zmarli, stężenia CNTF były wyraźnie niższe niż w pierwszym badaniu, utrzymywały się wysokie parametry zapalne pmr, a stan kliniczny nie ulegał poprawie. 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 CNTF w płynie mózgowo-rdzeniowym wydaje się w znacznym stopniu odzwierciedlać natężenie uszkodzenia mózgu wywołanego zakażeniem bakteryjnym, a także może wskazywać na rozwijające się procesy obronne zainicjowane zakażeniem w obrębie oon. Cytokina ta, jako neurotropowy czynnik wzrostowy, wpływa korzystnie na przeżywalność neuronów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, podtrzymuje przeżycie i funkcje tych komórek, w przebiegu procesów zwyrodnieniowych i zapalnych obejmujących układ nerwowy (9,10,11,15,18)

Oznaczanie stężenia CNTF w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu może zatem mieć znaczenie, zarówno w ocenie rzeczywistego nasilenia uszkodzeń neuronalnych, decydujących o przebiegu i zejściu choroby, jak i w prognozowaniu zejścia tej choroby. Może to okazać się przydatne w monitorowaniu przebiegu ropnych zapaleń opon i mózgu i mieć pewne znaczenie rokownicze.

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 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. Ip NY, Yancopoulos GD. The neurotrophins and CNTF; two families of collaborative neurotrophic factors. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:491-515.
8. Krüttger A, Grötzinger J, Kuropkat G, i in. Human ciliary neurotrophic factor: a structure – function analysis. *Biochem J* 1995;309:215-220.
9. Landreth GE. Growth Factors. W: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL, red. *Basic Neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*. Amsterdam, Elsevier; 2006:471-484.
10. Richardson PM. Ciliary neurotrophic factor: a review. *Pharmacol Ther* 1994;63:187-198.
11. Rosenthal A, Goeddel DV, Nguyen T i in. Primary structure and biological activity of a novel human neurotrophic factor. *Neuron* 1990;4:767-773.
12. Sleeman MW, Anderson KD, Lambert PD i in. The ciliary neurotrophic factor and its receptor, CNTRFa. *Pharm Acta Helv* 2000;74:265-272.
13. Bajetto A, Barbero S, Bonavia R i in. Immunofluorescence and biochemical techniques to detect nuclear localization of ciliary neurotrophic factor in glial cells. *Brain Res Brain Res Protoc* 5;2000:273-278.
14. Kahn MA, Ellison JA, Speight GJ i in. CNTF regulation of astrogliosis and the activation of microglia in the developing rat central nervous system. *Brain Res* 1995;685:55-61.
15. Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. Review. *J Neurosci* 1993;13:2739-2744.
16. Shapiro L, Zhang XX, Rupp RG i in. Ciliary neurotrophic factor is an endogenous pyrogen. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:8614-8618.
17. Arakawa Y, Sendtner M, Thoenen H. Survival effect of ciliary neurotrophic factor (CNTF) on chick embryonic motoneurons in culture: comparison with other neurotrophic factors and cytokines. *J Neurosci* 1990;10:3507-3510.
18. Louis JC, Magel E, Takayama S i in. CNTF protection of oligodendrocytes against natural and tumor necrosis factor-induced death. *Science* 1993;259:689-692.
19. Oppenheim RW, Prevette D, Yin QW i in. Control of embryonic motoneuron survival in vivo by ciliary neurotrophic factor. *Science* 1991;251:1616-1619.
20. Semkova I, Haberlein C, Krieglstein J. Ciliary neurotrophic factor protects hippocampal neurons from excitotoxic damage. *Neurochem Int* 1999;35:1-4.
21. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitami T i in. Elevated cerebrospinal fluid level of ciliary neurotrophic factor in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 2000;15,177:146-149.
22. Massaro AR, Soranzo C, Carnevale A. Cerebrospinal fluid ciliary neurotrophic factor in neurological patients. *Eur Neurol* 1997;37:243-246.
23. Mirza B, Hadberg H, Thomsen P i in. The absence of reactive astrocytosis is indicative of a unique inflammatory process in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2000;95:425-428.
24. Patel SA, Maragakis NJ. Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenesis, differential diagnoses and potential interventions. Review. *Spinal Cord Med* 2002;25:262-266.
25. Iłżecka J. Increased serum CNTF levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Cytokine Network* 2003;14,3:192-194
26. Zdrodowska A, Świerzbńska R, Kondrusik M i in. Rzęskowy czynnik neurotropowy w kleszczowym zapaleniu mózgu. *Pol Merk Lek* 2007;23,134:100-102.

Otrzymano: 31.01.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 12.06.2012 r.

Adres do korespondencji:

Dr n.med. Lucjan Kępa
Oddział Chorób Zakaźnych
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
Al.Legionów 49, 41-902 Bytom