

*Lucjan Kępa, Barbara Oczko-Grzesik, Wojciech Stolarz, Anna Boroń-Kaczmarek*

## CEREBROSPINAL FLUID FERRITIN CONCENTRATION IN PATIENTS WITH PURULENT, BACTERIAL MENINGITIS – OWN OBSERVATIONS

### STĘŻENIE FERRYTYNY W PŁYNIENIE MÓZGOWO – RDZENIOWYM CHORYCH Z ROPNYMI, BAKTERYJNYMI ZAPALENIAMI OPON I MÓZGU – OBSERWACJE WŁASNE

Medical University of Silesia in Katowice  
Chair and Clinical Ward of Infectious Diseases in Bytom

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych w Bytomiu

#### ABSTRACT

**THE AIM** of the study was to evaluate the usefulness of cerebrospinal fluid (CSF) ferritin concentration assessment in adults with purulent, bacterial meningoencephalitis.

**MATERIAL AND METHODS.** The investigation was performed in 18 subjects hospitalized at the Clinical Ward of Infectious Diseases, Medical University of Silesia in Bytom from 2008 through 2012, for purulent, bacterial meningoencephalitis. The patients were divided into two groups, according to severity of their clinical condition: Group I – very severe course of the disease, group II – moderate and mild course of the disease. In all the individuals, CSF interleukin-6 concentration was evaluated during the first 24 hours of hospitalization.

**RESULTS.** Mean CSF ferritin concentration in patients in very severe clinical condition (group I) was 314.71 ng/mL as compared to 162.13 ng/mL in subjects of group II with moderate and mild course of the disease. The difference between CSF mean concentration of this cytokine was statistically significant ( $p < 0.01$ ). Correlations between CSF ferritin and CSF protein and lactate were determined. The control assays performed in 6 patients from group I revealed only slightly decrease of CSF ferritin level in the fatal course of the disease. In survivors with recovery CSF concentration of this protein was decreased markedly as compared to the initial level.

**CONCLUSIONS.** The obtained results indicate the usefulness of CSF ferritin concentration assessment in estimation of intensity of inflammation in the subarachnoid space, and indirectly, of severity of the patient's clinical condition. The level of this protein concentration also seems to be helpful as a prognostic marker in purulent, bacterial meningoencephalitis.

**Key words :** *ferritin, cerebrospinal fluid, purulent, bacterial meningoencephalitis*

#### STRESZCZENIE

**CELEM** pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr) w diagnostyce ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu u dorosłych.

**MATERIAŁ I METODA.** Badania przeprowadzono u 18 chorych leczonych w Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu w latach 2008 – 2012 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 ferrytyny w pmr.

**WYNIKI.** U chorych w bardzo ciężkim stanie klinicznym przy przyjęciu (grupa I) średnie stężenie ferrytyny w płynie wynosiło 314,71 ng/mL, a u chorych w stanie średnio-ciężkim i lekkim (grupa II) – 162,13 ng/mL. Różnice średnich stężeń tego parametru pmr między grupami chorych były statystycznie istotne ( $p < 0,01$ ). Wykazano korelację między stężeniami ferrytyny a stężeniem białka i kwasu mlekowego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badania kontrolne wykonane u 6 chorych grupy I wykazały jedynie nieznaczne obniżenie się

stężenia ferrytyny w pmr w przypadkach zakończonych zgonem. Natomiast w przypadkach zakończonych wyleczeniem stężenia tego białka w pmr były wyraźnie obniżone w porównaniu z badaniem wstępnym.

**WNIOSKI.** Uzyskane wyniki wskazują na przydatność oznaczania stężenia ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym w ocenie nasilenia stanu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej i, pośrednio, ciężkości stanu klinicznego chorego. Wielkość stężenia tego białka w pmr może mieć także pewne znaczenie prognostycznie w ropnych, bakteryjnych zapaleniach opon i mózgu.

**Słowa kluczowe :** *ferrytyna, płyn mózgowo-rdzeniowy, ropne, bakteryjne zapalenie opon i mózgu*

## INTRODUCTION

Bacterial infections of the central nervous system (CNS) still remain a major problem of contemporary medicine. Despite evident progress observed in pharmacotherapies and intensive medical care, bacterial purulent meningoencephalitis is still marked by uncertain prognosis and relatively high fatality, whereas many cases lead to permanent neurological after effects (1). The results of routine procedures to evaluate the cerebrospinal fluid (CSF), e.g. pleocytosis and cytogram, protein, glucose and chloride concentrations and, less frequently, lactic acid seem not always to reflect the actual intensity of the inflammatory process in the cerebral tissue in such conditions (1, 2).<sup>4</sup>

Pathophysiology of inflammatory processes shows a remarkable role of iron and ferritin. Ferritin is an iron binding protein complex of iso-ferritines, expressed by cells of the reticuloendothelial system. Ferritin was proved in numerous tissues of the body, in particular in the liver, spleen and the bone marrow. Infection or acute inflammatory condition induce the blockade of iron release by the reticuloendothelial system. In the course of inflammatory processes in infections and neoplastic processes the serum level of iron is reduced. Such phenomenon is part of the defensive response of the body. As a result, during the early stage of infection, the microorganisms lose the opportunity to make use of iron needed for their growth and full virulence. Elevated serum ferritin during early acute infection reflects the transfer of serum iron to the reticuloendothelial system (3,4,5,6,7,8,9).

Cerebral concentrations of iron are relatively high. This metal has a major role in the brain function, participating in energy transformations of the nervous systems, synthesis of certain neurotransmitters and production of myelin. Iron may also appear as a potential promoter of highly reactive hydroxyl radicals (Fenton's reaction). Increased production of hydroxyl radicals lead to oxidative damage of lipids, proteins and deoxyribonucleic acid (DNA) which may effect in the death of nervous cells. Effecting in iron sequestration, ferritin may prevent such pathological processes (10,11).

## 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 (1,2).

W patofizjologii procesów zapalnych istotną rolę odgrywa żelazo i ferrytyna. Ferrytyna jest kompleksem białkowym izo-ferrytyn wiążącym żelazo. Jest produkowana przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego. Wykazano, że ferrytyna występuje w wielu tkankach organizmu, szczególnie w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Zakażenie i ostry stan zapalny indukuje blokadę uwalniania żelaza przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. W przebiegu procesów zapalnych, w zakażeniach i w procesach nowotworowych dochodzi do obniżenia poziomu żelaza w surowicy. Zjawisko to stanowi część odpowiedzi obronnej organizmu. Dzięki temu we wczesnym okresie zakażenia mikroorganizmy zostają pozbawione możliwości korzystania z żelaza, niezbędnego do ich rozwoju i wykazywania w pełni ich wirulencji. Zwiększone stężenia ferrytyny w surowicy we wczesnym okresie ostrego zakażenia odzwierciedla transfer surowiczego żelaza do układu siateczkowo-śródbłonkowego (3,4,5,6,7,8,9).

Żelazo jest metalem obecnym w mózgu w stosunkowo wysokim stężeniu. Ma ono zasadnicze znaczenie dla funkcji mózgu; między innymi uczestniczy w przemianach energetycznych tkanki nerwowej, w syntezie niektórych neurotransmiterów i w procesie tworzenia mieliny. Żelazo może także potencjalnie promować tworzenie wysoce reaktywnych rodników hydroksylowych (w reakcji Fentona). Zwiększona produkcja rodników hydroksylowych prowadzi do oksydacyjnego uszkodzenia lipidów, białek i kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), co może prowadzić do śmierci komórek nerwowych. Ferrytyna powodując sekwestrację żelaza, może zapobiegać tym patologicznym procesom (10,11).

The role of ferritin has been shown in pathophysiology of numerous pathogenic processes, such as atherosclerosis, oncological conditions, Parkinson's disease, multiple sclerosis as well as vascular diseases of the central nervous system (12,13,14,15).

The objective of the study was to evaluate the usefulness of CSF ferritin concentration for diagnostics of purulent, bacterial meningoencephalitis.

#### MATERIAL AND METHODS

The study comprised 18 patients hospitalized at the Clinical Ward of Infectious Diseases in Bytom, Medical University of Silesia in the years 2008 through 2012. The group included 12 men (66.67%) and 6 women (33.33%). The youngest patient was 19 years old and the oldest was 70 years old; the age median was about 47 years. The patients were referred to the Ward for suspicion of meningoencephalitis. Based on the clinical image as well as CSF evaluation, all the patients were diagnosed with purulent, bacterial meningoencephalitis. The observed etiological factors of the disease were: *Streptococcus pneumoniae* in 7 patients (38.89%) and *Neisseria meningitidis* in 2 patients (11.11%) while in the remaining 9 patients (50%) no etiological factor of meningoencephalitis was established.

According to severity of the clinical condition, evaluated on admission, the patients were divided into two groups:

- Group I - 11 patients in very severe condition (7 men and 4 women; median age about 58 years, showing disorders of consciousness, manifestations of focal damage of the CNS, generalized convulsions (during the period directly before hospitalization or on the first inpatient day, scoring not more than 9 points of Glasgow coma scale (GCS), where the etiological factors were: *Streptococcus pneumoniae* in 5 cases and - *Neisseria meningitidis* in one case – etiology of the remaining 5 cases was not established.
- Group II – 7 patients in medium-severe and mild condition (5 men and 2 women; the age median about 44 years) who showed no significant disorders of consciousness, no manifestations of focal damage of CNS or convulsions, scoring above 10 points of GCS scale, where etiological factors of meningoencephalitis were: *Streptococcus pneumoniae* (2 cases) and *Neisseria meningitidis* (1 case); etiology of the remaining 4 cases was not established.

On admission day all the patients underwent the lumbar puncture for CSF assessment, comprising evaluation of pleocytosis and cytogram, protein, glucose and lactic acid concentrations as well as

Wykazano udział ferrytyny w patofizjologii licznych procesów chorobowych, jak miażdżycy, choroby nowotworowe, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane oraz w chorobach naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego (12,13,14,15).

Celem pracy była próba oceny przydatności oznaczania stężenia ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych, w diagnostyce ropnych, bakteryjnych zapaleń opon i mózgu.

#### MATERIAŁ I METODA

Badania przeprowadzono u 18 chorych leczonych w Oddziale Chorób Zakaźnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Bytomiu w latach 2008 – 2012. W grupie tej było 12 mężczyzn (66,67%) i 6 kobiet (33,33%). Najmłodszy chory miał 19 lat, najstarszy – 70; średnia wieku wynosiła około 47 lat. Chorzy byli kierowani do Oddziału z podejrzeniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. W oparciu o całość obrazu klinicznego i wynik badania pmr w każdym przypadku postawiono rozpoznanie ropnego, bakteryjnego zapalenia opon i mózgu. Jako czynniki etiologiczne zachorowania stwierdzono: *Streptococcus pneumoniae* u 7 chorych (38,89%), *Neisseria meningitidis* w 2 przypadkach (11,11%); u pozostałych 9 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 – 11 chorych w stanie bardzo ciężkim (7 mężczyzn i 4 kobiety; średnia wieku około 58 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 9; czynnikami etiologicznymi były: *Streptococcus pneumoniae* w 5 przypadkach, w jednym - *Neisseria meningitidis*, w pozostałych 5 przypadkach etiologii nie ustalono.
- grupa II – 7 chorych w stanie średnio – ciężkim i lekkim (5 mężczyzn i 2 kobiety; średnia wieku około 44 lat), u których nie występowały istotne zaburzenia świadomości, nie obserwowano objawów ogniskowego uszkodzenia OUN ani drgawek; liczba punktów w skali GCS przekraczała 10; 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 wykonano nakłucie lędźwiowe i badanie pmr, które obejmowało oznaczenie pleocytozy i cytogramu, stężenia białka, glukozy i kwasu mlekowego oraz stę-

concentration of ferritin. Immunoenzymatic assays of ferritin concentration made use of MEIA kits (microparticle enzyme immunoassay) AxSYM by Abbott (USA).

Additionally, on the 10<sup>th</sup> day of treatment, 6 patients of group I underwent a follow up examination of the cerebrospinal fluid. Among those, 3 patients were cured and 3 died.

Comparison of the mean values of pleocytosis, protein, glucose and lactic acid concentrations and concentration of ferritin made use of t Student test. The accepted level of statistical significance was  $p(\alpha) < 0.05$  i  $p(\alpha) < 0.01$ . The evaluations comprised also correlation between parameters of the cerebrospinal fluid in both groups of patients, using Pearson correlation coefficient.

## RESULTS

The results of CSF evaluation in patients with purulent, bacterial meningoencephalitis, obtained on admission, are presented in table I.

In group I, the average pleocytosis was 724 cells in  $1\text{ mm}^3$ , while in all the patients the cytogram showed the majority of multinuclear leukocyte neutrophils (from 75% to 100% of the cells total) with the mean protein concentration -1650 mg/L, glucose - 0.49 mmol/L, lactic acid - 13.21 mmol/L and ferritin - 314.71 ng/mL. The condition of such patients, as evaluated upon admission, and the course of the disease itself, were very severe. In 4 cases, acute respiratory failure demanded intubation or tracheotomy and mechanical ventilation with the use of a respirator in an intensive care ward; three of such patients died. On the whole, 4 patients in the group died while 2 showed permanent neurological after effects, such as hypoacusia or the total loss of hearing. Treatment of 5 patients ended with recovery. The highest CSF concentrations of protein, lactic acid and ferritin were observed in the cases with ended with death.

żenia ferrytyny. Do pomiaru stężenia ferrytyny metodą immunoenzymatyczną stosowano zestawy MEIA (microparticle enzyme immunoassay) AxSYM firmy ABBOTT (USA).

Ponadto, w 10. dobie leczenia u 6 chorych z grupy I wykonano kontrolne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Wśród tych pacjentów 3 osoby zostały wyleczone, a 3 chorych – zmarło.

Porównanie średnich wielkości pleocytozy, stężeń białka, glukozy, kwasu mlekowego i ferrytyny 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.

## WYNIKI

Wyniki badania pmr chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu uzyskane w dniu przyjęcia do Oddziału przedstawiono w tabeli I.

W grupie I średnia pleocytoza wyniosła 724 komórki w  $1\text{ mm}^3$ , u wszystkich chorych w cytogramie przeważały krwinki białe obojętnochłonne wielojądrzaste (od 75% do 100% ogółu komórek), średnie stężenie białka 1650 mg/L, glukozy - 0,49 mmol/L, kwasu mlekowego - 13,21 mmol/L, a stężenie ferrytyny - 314,71 ng/mL. Stan tych pacjentów 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 za pomocą respiratora w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej; trzech z tych chorych zmarło. Ogółem w tej grupie zmarło 4 chorych, a u 2 wystąpiły trwale neurologiczne następstwa pochorobowe w postaci głuchoty lub niedosłuchu, wyleczono 5 pacjentów. Najwyższe stężenia białka i kwasu mlekowego oraz ferrytyny w pmr obserwowano w przypadkach zakończonych zgonem.

Table 1. Results of CSF examination in patients with purulent, bacterial meningoencephalitis on the day of admission to the ward  
Tabela 1. Wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu uzyskane w dniu przyjęcia do Oddziału

Patient group	Pleocytosis (cells/mm <sup>3</sup> )	Protein (mg/L)*	Glucose (mmol/L)	Lactic acid (mmol/L)**	Ferritin (ng/mL)**
Group I (n = 10)	742 ± 403 (90 – 1310)	1650 ± 590 (796 – 2450)	0.49 ± 0.31 (0 – 1.2)	13.11 ± 5.40 (2.5 – 20.4)	314.71 ± 280.13 (152.14 – 713.11)
Group II (n = 6)	384 ± 231 (69 – 403)	831 ± 309 (460 – 1631)	0.89 ± 0.48 (0.4 – 2.4)	4.21 ± 1.07 (2.4 – 5.8)	162.13 ± 120.12 (62.18 – 312.12)

The table quotes mean values of the evaluated parameters

\* - statistically significant difference ( $p < 0.05$ )

\*\* - statistically significant difference ( $p > 0.01$ )

In group II, the average pleocytosis was 384 cells in  $1 \text{ mm}^3$ , while in all the patients the cytogram also showed the majority of multinuclear leukocyte neutrophils (from 68% to 89% of the cells total). The mean concentrations of other CSF parameters were as follows: protein - 831 mg/L, glucose - 0.89 mmol/L, lactic acid - 4.21 mmol/L and ferritin - 162.13 ng/mL. The condition of the patients and the course of the disease were medium-acute or mild, while the results of treatment proved markedly better, as compared to group I; complete recovery was achieved in 5 cases while 2 patients showed hypoacusia as an after effect of neuroinfection. None of those patients showed any respiratory disorders when hospitalized and none of the patients died.

Results of follow up CSF evaluation in 6 patients in group I were as follows: 3 patients who recovered showed significantly reduced ferritin concentration. In all of the cases, observed were also lower values of pleocytosis and protein and lactic acid concentrations, as compared to the preliminary examination. The ferritin concentrations observed were: I assay 611.11 ng/mL, II assay 312.12 ng/mL in one case; I assay 591.11 ng/mL, II assay 283.13 ng/mL and I assay 414.11 ng/mL and II assay 161.61 ng/mL. On the other hand, in 3 patients who died, only slight reduction in CSF ferritin was observed: I assay 713.11 ng/mL, II assay 622.12 ng/mL; I assay 629.13 ng/mL, II assay 544.43 ng/mL; I assay 543.48 ng/mL, II assay 421.23 ng/mL respectively. All those cases showed persistent high multi-nuclear pleocytosis and high CSF protein and lactic acid concentrations. The results of follow up CSF ferritin during the course of the disease in group I and group II patients are presented in table II.

Table II. CSF ferritin levels in the course of the disease in group I  
Tabela. II. Poziomy ferrytyny w pmr w przebiegu choroby u chorych I grupy

Patient	Ferritin (ng/mL)		Treatment outcome
	I assay	II assay	
1.	611.11	312.12	recovery
2.	591.11	283.13	- „ -
3.	414.11	161.61	- „ -
4.	713.11	622.12	death
5.	629.13	544.43	- „ -
6.	543.48	421.23	- „ -

The differences in mean values of pleocytosis and CSF glucose between the evaluated groups of patients were statistically insignificant. On the other hand, some statistical differences were observed in mean concentrations of CSF protein ( $p < 0.05$ ), lactic acid ( $p < 0.01$ ) and ferritin ( $p < 0.01$ ), between group I and II.

W grupie II średnia pleocytoza wynosiła 384 komórek w  $1 \text{ mm}^3$ , w cytogramie wszystkich chorych dominowały również krwinki białe obojętnochłonne wielojądrzaste (od 68% do 89% ogółu komórek). Średnie stężenia pozostałych parametrów pmr przedstawiały się następująco: białko 831 mg/L, glukoza 0,89 mmol/L, kwas mlekowy 4,21 mmol/L, a stężenie ferrytyny - 162,13 ng/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 dwóch chorych doszło do wystąpienia niedosłuchu jako następstwa neuroinfekcji. U żadnego chorego w trakcie hospitalizacji nie obserwowano zaburzeń oddychania, żaden z chorych nie zmarł.

Wyniki kontrolnych badań pmr wykonanych u 6 chorych grupy I były następujące: u 3 chorych, którzy zostali wyleczeni, stwierdzono wyraźne obniżenie się stężenia ferrytyny. We wszystkich przypadkach obserwowano także obniżenie wielkości pleocytozy, stężenia białka i kwasu mlekowego w porównaniu z badaniem wstępnym. Wyniki oznaczania stężenia ferrytyny: I badanie 611,11 ng/mL, II badanie 312,12 ng/mL w jednym przypadku, I badanie 591,11 ng/mL, II badanie 283,13 ng/mL w drugim przypadku oraz. I badanie 414,11 ng/mL, II badanie 161,61 ng/mL. Natomiast u 3 chorych, którzy zmarli, stwierdzono jedynie nieznaczne obniżenie stężenia ferrytyny w pmr: I badanie 713,11 ng/mL, II badanie 622,12 ng/mL, I badanie 629,13 ng/mL, II badanie 544,43 ng/mL, I badanie 543,48 ng/mL, II badanie 421,23 ng/mL, odpowiednio. We wszystkich tych przypadkach stwierdzono utrzymującą się wysoką pleocytozę wielojądrzastą, wysokie stężenia białka i kwasu mlekowego w płynie. Wyniki kontrolnych oznaczeń ferrytyny w pmr w przebiegu choroby u chorych z I grupy przedstawiono w tabeli II.

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 ferrytyny ( $p < 0,01$ ) 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 (1,2).

Od wielu lat podejmowano próby poszerzenia zakresu badań diagnostycznych w zakażeniach OUN o oznaczanie dodatkowych parametrów pmr. Oznaczano, między innymi, stężenia lizozymu, immuno-

## DISCUSSION

The primary investigation in diagnostics of infections of the central nervous system is evaluation of the cerebrospinal fluid. Most of the laboratories offer routine procedures comprising evaluation of pleocytosis and cytogram, protein, glucose and chloride concentrations and less frequently – concentration of lactic acid (1,2).

For many years now it has been attempted to extend the scope of diagnostic investigations in CNS infections, including evaluation of some additional parameters of the cerebrospinal fluid. These comprised, among other, concentrations of lysozyme, immunoglobulins, inflammatory cytokines, chemokines, products of arachidonic acid conversion (prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes), procalcitonin (PCT), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), neuron-specific enolase (NSE), ciliary neurotrophic factor (CNTF), protein S100B and interleukin-6 (IL-6). Such investigations allow for more accurate evaluation of the actual severity of the inflammatory process ongoing in the patient's subarachnoid space, however they require substantial costs and a well-equipped laboratory, therefore the procedures are not very frequent (16,17,18,19,20,21,22).

Ferritin is included in the group of acute phase proteins. It may be synthesized, responding to inflammatory stimuli, by practically any cell of the body, including glia cells of the central nervous system. Triggering sequestration of iron in the cells, ferritin deprives the microorganism of this element, indispensable for their development. In this way, ferritin appears as one of the major components of the organism's defence against infection. Physiological CNS concentrations of ferritin in the central nervous system are low and depend on the concentration of iron. Large size of a ferritin particle makes it practically impossible to penetrate through a properly functioning blood-brain barrier and into the cerebrospinal fluid (11, 13).

CSF concentrations of ferritin have been evaluated in different conditions of the central nervous system. The studies carried out pointed to the usefulness of evaluation of this protein in the fluid for diagnostics of the vascular brain diseases, in particular in subarachnoid haemorrhage. Bleeding within the CNS effects in elevated concentrations of iron in the adjacent environments, stimulating enhanced synthesis of ferritin. Many authors have emphasized the role of this CSF parameter, especially with normal results of neuroimaging (brain CT scan) (23, 24, 25).

*Potemkowski* et al. justified evaluation of CSF ferritin on suspicion of intracranial haemorrhage and for evaluation of the course of haemorrhagic necrotizing encephalitis as an after effect of viral infection with *Herpes simplex* (26).

globulin, cytokin zapalnych, chemokin, produktów przemiany kwasu arachidonowego (prostaglandyn, tromboksanów, leukotrienów), prokalcytoniny (PCT), dehydrogenazy mleczanowej (LDH), kinazy kreatynowej (CK) enolazy neuronowo-swoistej (NSE), rzęskowego czynnika neurotropowego (CNTF), białka S100B oraz interleukiny-6 (IL-6). Badania te pozwalały na dokładniejszą ocenę rzeczywistego nasilenia i przebiegu procesu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej chorego, ale ich wykonanie często wymaga znaczących nakładów finansowych i dobrze wyposażonego laboratorium, dlatego nie są często wykonywane (16,17,18,19,20,21,22).

Ferrytyna jest zaliczana do grupy białek ostrej fazy. Może być syntetyzowana, w odpowiedzi na bodźce zapalne, przez praktycznie wszystkie komórki organizmu, w tym przez komórki glejowe w ośrodkowym układzie nerwowym. Ferrytyna powodując sekwestrację żelaza w komórkach, pozbawia drobnoustroje tego pierwiastka, który jest niezbędny dla ich rozwoju. Tym samym ferrytyna staje się jednym z istotnych elementów obrony ustroju przed zakażeniem. Fizjologiczne stężenie ferrytyny w ośrodkowym układzie nerwowym jest niskie i zależy od stężenia żelaza. Duży rozmiar cząsteczki ferrytyny praktycznie uniemożliwia jej przenikanie przez prawidłowo funkcjonującą barierę krew-mózg z surowicy do płynu mózgowo-rdzeniowego (11,13)

Stężenie ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym badano w różnych chorobach ośrodkowego układu nerwowego. Przeprowadzone badania wykazały przydatność oznaczania tego białka w płynie w diagnostyce chorób naczyniowych mózgu, szczególnie w krwotoku podpajęczynówkowym. Krwawienie w obrębie OUN prowadzi do wzrostu stężenia żelaza w otaczającym środowisku, co stymuluje zwiększoną syntezę ferrytyny. Wielu autorów podkreśla znaczenie oznaczania tego parametru w pmr, szczególnie w przypadku prawidłowych wyników badań neuroobrazowych (tomografii komputerowej mózgu) (23,24,25)

*Potemkowski* i wsp. zwracają uwagę na celowość oznaczania ferrytyny w pmr w przypadku podejrzenia krwawienia do mózgu i w ocenie przebiegu krwotoczno-martwiczego zapalenia mózgu będącego następstwem zakażenia wirusem *Herpes simplex* (26).

Badania wielu autorów wykazały obecność wysokich stężeń ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z chorobami nowotworowymi ośrodkowego układu nerwowego. Na podstawie tych badań niektórzy autorzy uznają ferrytynę za biomarker procesu złośliwego OUN (27,28). *Sato* i wsp. stwierdzili bardzo wysokie stężenia tego białka w pmr w przebiegu *glioblastoma*. Autorzy ci uważają, że ferrytyna jest produkowana przez komórki glejowe OUN i oznaczenie tego białka w płynie mózgowo-rdzeniowym może mieć znaczenie diagnostyczne w tej chorobie (29).

Studies by numerous authors showed high CSF concentrations of ferritin in patients with oncological conditions of the central nervous system. Based on such investigations, some authors accepted ferritin as the biomarker of CNS malignancy (27, 28). *Sato et al.* observed very high CSF concentrations of the protein in *glioblastoma*. The authors suggest that ferritin is produced by glia cells of the central nervous system and evaluation of this protein in the cerebrospinal fluid may have a diagnostic role in this disease (29).

In pathophysiology of bacterial infections of the central nervous system, intensification of the inflammatory process ongoing in the subarachnoid space has a substantial role for the course of the disease. The inflammatory response effects in the damage of the cerebral tissue and induces enhanced intracellular synthesis and release of ferritin into the cerebrospinal fluid. In inflammatory conditions of the central nervous system, elevated CSF ferritin effects from:

- increased permeability of the blood-brain barrier and penetration from the serum where it is synthesized as an acute phase protein, in response to inflammatory stimuli,
- synthesis in inflammatory cells present in the CSF.
- secretion from ischaemic and necrotizing nervous cells as the result of an inflammatory process (13,30,31).

Evaluation of ferritin in the course of viral meningitis was performed mainly in the children's population (30,32,33,34,35). *Rezaei et al.* investigated CSF ferritin concentrations in children with viral and bacterial meningoencephalitis. Their results pointed to elevated CSF concentrations of the protein in inflammations with bacterial etiology, which could be helpful in differential diagnostics of neuroinfections (35). Similar results were reported also by other authors (30,34). CSF ferritin at the early stage of the disease correlated with severity of the clinical condition of the patients. The cases which ended with recovery showed gradual reduction in concentration of the protein throughout the follow-ups (30).

Evaluation of CSF ferritin in adults with purulent, bacterial meningoencephalitis brought results similar to those observed in children. Concentrations of the protein correlated with clinical severity. In the recoveries, the CSF ferritin concentration was lowering along the follow-up assays (31,36).

No explicit relation was observed between CSF ferritin and the etiology of bacterial meningoencephalitis (30,33,35,36). Also among our patients no such dependencies were recorded.

The investigations included also correlation between CSF ferritin concentrations and other CSF parameters, evaluated on routine basis. *Kim et al.* pointed to positive correlation between CSF concentrations of this protein with the values of multinuclear pleocytosis, protein concentration and to

W patofizjologii bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego istotne znaczenie dla przebiegu procesu chorobowego ma nasilenie procesu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej. Reakcja zapalna prowadzi do uszkodzenia tkanki mózgowej i indukuje zwiększoną wewnątrzkomórkową syntezę i uwalnianie ferrytyny do płynu mózgowo-rdzeniowego. W stanach zapalnych OUN wzrost stężenia ferrytyny w pmr jest wynikiem:

- wzrostu przenikalności bariery krew-mózg i przechodzenia jej z surowicy, gdzie jest syntetyzowana w odpowiedzi na bodźce zapalne jako białko ostrej fazy,
- jej syntezy w komórkach zapalnych obecnych w pmr,
- uwalniania z niedokrwionych i ulegających martwicy komórek nerwowych w następstwie procesu zapalnego (13,30,31).

Badania stężenia ferrytyny w przebiegu bakteryjnego zapalenia opon mózgu były prowadzone głównie w populacji dziecięcej (30,32,33,34,35). *Rezaei* i wsp. badali stężenia ferrytyny w pmr u dzieci z wirusowymi i bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. Uzyskane przez nich wyniki wskazują na wyższe stężenia tego białka w płynie w zapaleniach o etiologii bakteryjnej, co może być przydatne w diagnostyce różnicowej neuroinfekcji (35). Podobne wyniki uzyskali także inni autorzy (30,34). Wielkość stężenia ferrytyny w pmr we wczesnym okresie choroby korelowały z ciężkością stanu klinicznego chorych. W przypadkach zakończonych wyleczeniem obserwowano stopniowe obniżanie się stężenia tego białka w badaniach kontrolnych (30).

Badania stężenia ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym prowadzone u dorosłych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu wykazały podobne wyniki jak u dzieci. Stężenia tego białka korelowały z ciężkością stanu klinicznego chorego. W przypadkach zakończonych wyleczeniem stężenie ferrytyny w pmr obniżało się w kontrolnych badaniach (31,36).

Nie stwierdzono wyraźnej zależności między wielkością stężenia ferrytyny w pmr a etiologią bakteryjnych zapaleń opon i mózgu (30,33,35,36). Wśród obserwowanych przez nas chorych także nie obserwowaliśmy takich zależności.

Badano także korelacje między stężeniem ferrytyny w pmr a innymi rutynowo oznaczanymi parametrami płynu. *Kim* i wsp. wykazali istnienie pozytywnej korelacji między stężeniem tego białka w pmr z wielkością pleocytozy wielojądrzistej, stężeniem białka oraz ujemnej ze stężeniem glukozy w płynie (30). Natomiast *Milman* i wsp. stwierdzili pozytywną korelację stężenia ferrytyny jedynie ze stężeniem białka w płynie (37). Inni badacze nie potwierdzili istnienia korelacji między stężeniem ferrytyny w pmr a innymi parametrami płynu (pleocytozą, stężeniem białka i glukozy) (31,32,38).

a negative one between CSF glucose concentrations (30). On the other hand, *Milman* et al. observed positive correlation of ferritin concentration only with concentration of protein in the fluid (37). Other authors did not confirm any correlation between CSF ferritin and other CSF parameters (pleocytosis, protein and glucose concentrations) (31,32,38).

Among the monitored patients in group I, positive correlation was observed between CFF ferritin and concentrations of protein and lactic acid, while no apparent correlation was noted with glucose concentration. In group II, no correlation was observed between concentrations of this protein and other parameters of the cerebrospinal fluid.

An interesting question is the relation between CSF ferritin and clinical severity of patients with purulent, bacterial meningoencephalitis. The highest CSF concentrations of this protein were observed in patients at the most severe clinical condition. This seems to point to substantial intensification of the inflammatory process in the subarachnoid space, in consequence often leading to irreversible damage of the cerebral tissue, as and after effect of bacterial infection. Changes in concentration of this protein in the course of bacterial meningoencephalitis show some relation with further development and course of the disease. Follow up investigations carried out during hospitalization and antibiotic therapy showed clearly the reduced CSF ferritin in patients with improved clinical condition in whom the results of routine CSF assays were also getting close to normal. On the other hand, in patients whose clinical condition did not improve, the CSF concentrations of the protein remained high and comparable to the first assay (30,31,32,34).

Among the patients evaluated during the first day of hospitalization, the highest CSF ferritin scores were observed in those who were in very severe clinical condition (group I). The average values of multinuclear pleocytosis and CSF glucose did not differ statistically between groups I and II. On the other hand, the highest mean concentrations of protein and lactic acid were observed in patients in very severe clinical condition, in particular in those who then died.

The results showed that CSF ferritin correlated visibly with severity of clinical condition of a patient upon admission to the Ward and with further course of the disease. The follow-up investigations showed a relation between the behaviour of CSF ferritin concentrations and the outcome of the disease. In the cases of recovery, the ferritin concentrations were gradually lowering which was associated with the clinical improvement and progressive normalization of other CSF parameters. On the other hand in the lethal cases, concentrations of the protein were only slightly lowered, as compared to the first assay, while high CSF inflammatory parameters persisted and the clinical condition did not improve. A relatively small

Wśród obserwowanych przez nas chorych z grupy I stwierdziliśmy istnienie dodatniej korelacji między stężeniami ferrytyny a stężeniem białka i kwasu mlekowego w płynie, natomiast nie było wyraźnej korelacji ze stężeniem glukozy. W grupie II nie obserwowaliśmy korelacji między stężeniami tego białka z innymi parametrami płynu mózgowo-rdzeniowego.

Interesującym zagadnieniem jest zależność stężenia ferrytyny w pmr od ciężkości stanu klinicznego chorego z ropnym, bakteryjnym zapaleniem opon i mózgu. Najwyższe stężenie tego białka w pmr stwierdzano u chorych będących w najcięższym stanie klinicznym. Wydaje się to wskazywać na istnienie znacznego nasilenia procesu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej, prowadzącego w konsekwencji do często nieodwracalnego uszkodzenia tkanki mózgowej, będącego następstwem zakażenia bakteryjnego. Natomiast zmiany stężenia tego białka w przebiegu bakteryjnego zapalenia opon i mózgu wykazują pewien związek z dalszym rozwojem i przebiegiem procesu chorobowego. Badania kontrolne wykonywane w trakcie hospitalizacji i antybiotykoterapii wykazywały wyraźnie obniżone stężenia ferrytyny w pmr u chorych, u których stan kliniczny ulegał poprawie, a wyniki rutynowych badań płynu także się normalizowały. Natomiast u chorych, których stan kliniczny nie ulegał poprawie, stężenia tego białka w pmr były nadal wysokie, porównywalne z pierwszym badaniem (30,31,32,34).

W przeprowadzonych przez nas badaniach w pierwszej dobie hospitalizacji najwyższe stężenia ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym obserwowaliśmy u chorych w bardzo ciężkim stanie klinicznym (grupa I). Średnie wielkości pleocytozy wielojądrazastej i stężenia glukozy w płynie nie różniły się w sposób statystycznie istotny między grupą I i II. Natomiast najwyższe średnie stężenia białka i kwasu mlekowego obserwowaliśmy u chorych w bardzo ciężkim stanie klinicznym, szczególnie tych, którzy zmarli.

Uzyskane wyniki wskazują, że stężenia ferrytyny w pmr wyraźnie korelowały z ciężkością stanu klinicznego chorego w chwili przyjęcia do Oddziału i dalszym przebiegiem choroby. Wykazane badania kontrolne wykazały zależność zachowania się stężenia tego białka w płynie mózgowo-rdzeniowym a zejściem choroby.

W przypadkach zakończonych wyleczeniem stężenia ferrytyny stopniowo obniżały się, co wiązało się z poprawą kliniczną i postępującą normalizacją innych parametrów pmr. Natomiast u chorych, którzy zmarli, stężenia tego białka ulegały jedynie niewielkiemu obniżeniu w porównaniu z pierwszym badaniem, równocześnie 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 jednoznacz-



number of patients in the test groups made any more accurate statistical analysis difficult and prevented explicit farfetched conclusions, it may justify however, the need for further studies.

### CONCLUSIONS

Ferritin concentration in the cerebrospinal fluid seems to reflect, to a certain extent, the degree of brain damage caused by bacterial infection. Ferritin is not a parameter specific exclusively for meningoencephalitis, its CSF elevation however, points also to intensification of the ongoing inflammatory process in the subarachnoid space, damage of the blood-brain barrier and, consequently, damage of the cerebral tissue (38).

Evaluation of CSF ferritin in patients with purulent, bacterial meningoencephalitis may prove important in both, evaluation of the actual severity of the ongoing inflammatory process in the subarachnoid space, essential for the course and the outcome of the disease, and for prognosis of the disease outcome. This may appear helpful in monitoring and treatment of purulent meningoencephalitis showing also certain prognostic values.

### REFERENCES

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. 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.
3. Bullen JJ, Rogers HJ, Griffiths E. Role of iron in bacterial infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1978;80:1-35.
4. Bullen JJ. The significance of iron in infection. *Rev Infect Dis* 1981;3:1127-1138.
5. Deiss A. Iron metabolism in reticuloendothelial cells. *Semin Hematol* 1983;20:81-89
6. Weiberg EP. Iron withholding: a defense against infection and neoplasia. *Physiol Rev* 1984;64:65-102.
7. Brock JH. Iron and the outcome of infection. *Br Med J* 1986;293:518-520.
8. Griffiths E. Iron and bacterial virulence: a brief overview. *Biol Metals* 1991;4:7-13.
9. Wooldridge KG, Williams PH. Iron uptake mechanism of pathogenic bacteria. *Microbiol Rev* 1993;12:325-348.
10. Connor JR, Menzies SL, Burdo JR, et al. Iron and iron management proteins in neurobiology. *Pediatr Neurol* 2001;25:118-129.
11. Ren H, Leib SL, Ferriero DM, et al. Induction of haem oxygenase-1 causes cortical non-haem iron increase in experimental pneumococcal meningitis: evidence that concomitant ferritin up-regulation prevents iron-induced oxidative damage. *J Neurochem* 2007;100:532-544.
12. Krol V, Cunha BA. Diagnostic significance of serum ferritin levels in infectious and non-infectious diseases. *Infect Dis Pract* 2003;27:199-200.
13. Sindic CJM, Collet-Cassart D, Gambiaso CL, et al. The clinical relevance of ferritin concentration in the cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psych* 1981;44:329-333.
14. You SA, Wang Q. Ferritin in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2005;357(1):1-16.
15. LeVine SM, Lynek SG, Ou CN, et al. Ferritin, transferrin and iron concentration in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Brain Res* 1999;821(2):511-515.
16. 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.

nych, dalej idących wniosków, ale może uzasadniać celowość prowadzenia dalszych badań.

### PODSUMOWANIE

Stężenie ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym wydaje się w pewnym stopniu odzwierciedlać stopień uszkodzenia mózgu wywołanego zakażeniem bakteryjnym. Ferrytyna nie jest parametrem swoistym jedynie dla zapalenia opon i mózgu, niemniej wzrost jej stężenia w pmr wskazuje także na nasilenie procesu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej chorego, uszkodzenie bariery krew-mózg i w następstwie tych zjawisk, uszkodzenia tkanki mózgowej (38)

Oznaczanie stężenia ferrytyny w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu może zatem mieć znaczenie zarówno w ocenie rzeczywistego nasilenia stanu zapalnego toczącego się w przestrzeni podpajęczynówkowej, mającego znaczenie dla przebiegu i zejścia choroby, jak i w prognozowaniu zejścia tej choroby. Może to okazać się przydatne w monitorowaniu przebiegu i leczenia ropnych zapaleń opon i mózgu i mieć pewne znaczenie rokownicze.

17. 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.
18. 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.
19. Kępa L. Ocena stężenia enolazy neuronowo-swoistej (NSE) w płynie mózgowo rdzeniowym i w surowicy chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu. *Przegl Epidemiol* 2009;63,1:23-25.
20. Kępa L. Ocena stężenia rzęskowego czynnika neurotropowego (CNTF) w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu-observacje własne. *Przegl Epidemiol* 2012;66,3:425-430.
21. Kępa L, Oczko-Grzesik B. Ocena stężenia białka S100B (S100B) w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon i mózgu – obserwacja własne. *Przegl Epidemiol* 2013;67,3:525-529.
22. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Boroń-Kaczmarek A. Cerebrospinal fluid interleukin-6 concentration in patients with purulent, bacterial meningitis – own observations. *Przegl Epidemiol* 2014;68,4:645-649.
23. Watson ID, Beetham R, Fahle-Wilson MN, et al. What is the role of cerebrospinal fluid ferritin in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage in computed tomography-negative patients? *Ann Clin Biochem* 2005;45:189-192.
24. Tumani H, Petzold A, Wick M, et al. Cerebrospinal fluid-based diagnostics of CT-negative subarachnoid haemorrhage. *Nervenarzt* 2010;81(8):973-979.
25. Petzold A, Worthington V, Appleby I, et al. Cerebrospinal fluid ferritin level: a sensitive diagnostic test in late-presenting subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:489-493.
26. Potemkowski A, Lehmitz R, Koziarska D. Stan obecny i perspektywy diagnostyki płynu mózgowo-rdzeniowego. *Neur Neurochir Pol* 2001;35(51),3:471-481.
27. Zandman-Goddard G, Matzner Y, Konijn AM, et al. Cerebrospinal fluid ferritin in malignant CNS involvement. *Cancer* 1986;58(6):1346-1349.
28. Almeida SM, Cunha DS, Yamoda E, et al. Quantification of cerebrospinal fluid ferritin as a biomarker for CNS malignant infiltration. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3B):720-724.
29. Sato Y, Honda Y, Asak T, et al. Cerebrospinal fluid ferritin in glioblastoma: Evidence for tumor synthesis. *J Neurooncol* 1998;40:47-50.
30. Kim YO, Kong JS, Youm MH, et al. Diagnostic Capability of CSF Ferritin in Children with Meningitis. *Pediatr Neurol* 2003;28:271-276.
31. Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, et al. Beta-2-microglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies. *Brain Dev* 1999;21:192-199.
32. Katnik P. A persistent biochemical marker for partially treated meningitis/ventriculitis. *J Child Neurol* 1995;10(2):93-99.
33. Branco RG, Pretto CG, Garcia PCR, et al. CSF Ferritin as a Marker for Bacterial Meningitis. *Pediatr Neurol* 2004;31(4):309
34. Youm MH, Kim EY, Woo YJ. Change of cerebrospinal fluid ferritin in children with meningitis. *J Korean Pediatr Soc* 2004;43:1068-1073.
35. Rezaei M, Mamishi S, Mahmoudi S, et al. Cerebrospinal fluid ferritin in children with viral and bacterial meningitis. *Br J Biomed Sci* 2013;70(3):101-103.
36. Campbell DR, Skikne BS, Cook ID. Cerebrospinal fluid ferritin levels in screening for meningitis. *Arch Neurol* 1986;43(12):1257-1260.
37. Milman N, Graudal NA, Olsen TS, et al. Cerebrospinal fluid ferritin in patients with meningitis and cerebral infarction or bleeding. *Dan Med Bull* 1993;40:490-492.
38. Kołodziej MA, Proemmel P, Quint K i wsp. Cerebrospinal fluid ferritin – Unspecific and unsuitable for disease monitoring. *Neur Neurochir Pol* 2014;48:116-121.

Received: 14.07.2016

Accepted for publication: 18.10.2016

Otrzymano: 14.07.2016

Zaakceptowano do publikacji: 18.10.2016

**Address for correspondence:**

**Adres do korespondencji:**

Dr Lucjan Kępa

Chair and Clinical Ward

of Infectious Diseases in Bytom

Medical University of Silesia in Katowice

Aleja Legionów 49, 41-902 Bytom

Tel. (32) 281-92-41

e-mail: kepalucjan@onet.pl