

Magdalena Moskalik

**Przebieg aseptycznego zapalenia
opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
u dzieci i dorosłych**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Arleta Kowala-Piaskowska z Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. med. Iwona Mozer-Lisewska

Poznań 2013

Składam serdeczne podziękowania
*Promotorowi – **dr hab. n. med. Arlecie Kowali-Piaskowskiej***
za motywację oraz nieocenioną pomoc i życzliwość

oraz

Ordynatorom i Dyrektorom szpitali
za udostępnienie dokumentacji medycznej.

Ukochanym Rodzicom,

Zuzannie i Sławkowi

Spis treści	3
Wykaz skrótów użytych w pracy	5
I. WSTĘP	7
1.1 Podstawowe definicje zakażeń ośrodkowego układu nerwowego.....	7
1.2 Epidemiologia aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	7
1.3 Patogeneza aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	8
1.4 Czynniki etiologiczne aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	10
1.5 Objawy aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	13
1.6 Wybrane aspekty diagnostyki laboratoryjnej aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	14
1.7 Badania neuroobrazowe mózgowia w aseptycznych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	22
1.8 Badania dodatkowe w aseptycznych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	23
1.9 Czynniki prognostyczne i powikłania aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	23
1.10 Postępowanie terapeutyczne w aseptycznych zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	26
1.11 Kwestie sporne dotyczące aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	27
II. CELE PRACY	28
III. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ	29
3.1 Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji.....	29
3.2 Metodyka analizy obrazu klinicznego i badań dodatkowych.....	30
3.3 Metodyka analizy danych osób zmarłych.....	33
3.4 Analiza statystyczna.....	33
3.5 Komisja Bioetyczna.....	34
IV. WYNIKI BADAŃ	35
4.1 Analiza demograficzna i epidemiologiczna badanej populacji.....	35

4.2 Analiza przebiegu klinicznego przed hospitalizacją.....	38
4.3 Analiza kliniczna populacji badanej przy przyjęciu do szpitala.....	53
4.4 Analiza przebiegu klinicznego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w populacji badanej.....	68
4.5 Analiza wybranych aspektów badań laboratoryjnych krwi w populacji badanej.....	72
4.6 Analiza wybranych aspektów badań radiologicznych i elektroencefalograficznych w populacji badanej.....	98
4.7 Charakterystyka chorych z niepomyślnym przebiegiem aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.....	102
V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	105
VI. WNIOSKI.....	123
VII. STRESZCZENIE.....	124
VIII. SUMMARY.....	126
IX. PIŚMIENNICTWO.....	128

Wykaz skrótów użytych w pracy

ADEM	- ang. <i>acute disseminated encephalomyelitis</i> - ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia
AI	- ang. <i>antibody index</i> - indeks przeciwciał
AIDS	- ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> - zespół nabytego upośledzenia odporności
AST	- ang. <i>aspartate aminotransaminase</i> - aminotransferaza asparaginianowa
ALT	- ang. <i>alanine transaminase</i> - aminotransferaza alaninowa
CMV	- ang. <i>cytomegalovirus</i> - wirus cytomegalii
CRP	- ang. <i>C-reactive protein</i> - białko C-reaktywne
CREA	- ang. <i>creatinine</i> - kreatynina
EBV	- ang. <i>Epstein-Barr virus</i> - wirus Epstaina-Barr
EEE	- ang. <i>eastern equine encephalitis</i> - wschodnie końskie zapalenie mózgu
EEG	- ang. <i>electroencephalography</i> – elektroencefalografia
EFNS	- ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i> - Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych
EV 70	- ang. <i>enterovirus 70</i> - enterowirus typu 70
EV71	- ang. <i>enterovirus 71</i> - enterowirus typu 71
GCS	- ang. <i>Glasgow Coma Scale</i> – skala Glasgow
HHV-6	- ang. <i>human herpes virus 6</i> - ludzki herpeswirus 6
HIV	- ang. <i>human immunodeficiency virus</i> - ludzki wirus upośledzenia odporności
HSV	- ang. <i>herpes simplex virus</i> - wirus opryszczki zwykłej
Ig	- ang. <i>immunoglobulin</i> - immunoglobulina
IL	- ang. <i>interleukin</i> - interleukina
INF	- ang. <i>interferon</i> - interferon
IP	- izba przyjęć
i.v.	- łac. <i>intravenous</i> - dożylnie
JCV	- ang. <i>JC virus</i> - wirus JC
JE	- ang. <i>Japanese encephalitis</i> - japońskie zapalenie mózgu
JEV	- ang. <i>Japanese encephalitis virus</i> - wirus japońskiego zapalenia mózgu

LCMV	- ang. <i>lymphocytic choriomeningitis virus</i> - wirus limfocytarnego zapalenia opon mózgowo- rdzeniowych i splotów naczyniówkowych.
MR	- magnetyczny rezonans
NL	- nakłucie lędźwiowe
NLPZ	- niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	- odczyn Biernackiego
OUN	- ośrodkowy układ nerwowy
PCR	- ang. <i>polymerase chain reaction</i> - reakcja łańcuchowa polimerazy DNA
PCT	- ang. <i>procalcitonin</i> - prokalcytonina
PLT	- ang. <i>platelet count</i> - liczba płytek krwi
PMR	- płyn mózgowo-rdzeniowy
RR	- ciśnienie tętnicze krwi
RSV	- ang. <i>respiratory syncytial virus</i> - wirus syncytium nabłonka oddechowego
SLEV	- ang. <i>St. Louise encephalitis virus</i> -wirus zapalenia mózgu St. Louis
SPECT	- ang. <i>single photon emission computed tomography</i> - tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
SUNCT	- ang. <i>Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing</i> - krótkotrwałe napady jednostronnego, podobnego do nerwobólu bólu głowy z naskrzyknięciem spojówek i łzawieniem
TBE	- ang. <i>tick-borne encephalitis</i> - kleszczowe zapalenie mózgu
TBEV	- ang. <i>tick-borne encephalitis virus</i> - wirus kleszczowego zapalenia mózgu
TK	- tomografia komputerowa
TNF	- ang. <i>tumor necrosis factor</i> - czynnik martwicy nowotworu
VZV	- ang. <i>varicella zoster virus</i> - wirus ospy wietrznej i półpaśca
WBC	- ang. <i>white blood cells</i> - liczba krwinek białych
WNV	- ang. <i>West Nile virus</i> - wirus Zachodniego Nilu
ZM	- zapalenie mózgu
ZOMR	- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
ZOMRiM	- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu

I. WSTĘP

1.1 Podstawowe definicje zakażeń ośrodkowego układu nerwowego

W zależności od lokalizacji procesu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyróżnia się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR), zapalenie mózgu (ZM) oraz zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego. Współwystępowanie objawów wynikających z zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych oraz mózgu określane jest zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (ZOMRiM).

ZOMR będące najczęstszym rodzajem zakażeń OUN, definiowane jako zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych i przestrzeni podpajęczynówkowej przez proces zapalny. Termin aseptyczne ZOMR oznacza zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych przez proces zapalny, w przypadkach, w których nie udaje się wyizolować powszechnych bakterii z płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) [1-5]. Limfocytarne ZOMR oznacza zajęcie przez proces zapalny opon mózgowo-rdzeniowych, przy dominacji limfocytów w PMR. Przyjmuje się, że w wirusowych zakażeniach OUN w osadzie PMR dominują limfocyty, poza pierwszymi godzinami infekcji, kiedy przejściowo mogą przeważać licznie neutrofile[4]. Natomiast przewaga komórek wielojądrzastych w PMR, uznawana jest za typową cechę bakteryjnych ZOMRiM [6]. Dlatego według części autorów, dominacja limfocytów w PMR mająca wskazywać na etiologię wirusową zakażeń OUN, ma być dodatkowym warunkiem koniecznym do rozpoznania aseptycznych ZOMRiM [4].

W zależności na długość trwania objawów, ZOMR dzieli się na ostre (objawy poniżej 4 tygodni), przewlekłe (objawy powyżej 4 tygodni) oraz nawracające [4].

ZM definiowane jako zajęcie parenchymy mózgu przez proces zapalny [7]. Zakażenie może być ograniczone do poszczególnych części mózgu (ogniskowe ZM), lub może obejmować całe mózgowie (rozlane ZM)[8]. ZM związane z infekcją, przebiegające w sposób ostry, występuje w dwóch postaciach. Pierwotne, określane ostrym ZM, związane jest z bezpośrednim zajęciem mózgowia przez czynnik zakaźny [9]. ZM wywołane bezpośrednim wniknięciem czynnika infekcyjnego do parenchymy mózgu przebiega głównie w formie ostrej infekcji. Rzadko spotyka się ZM o przebiegu podoстрыm i przewlekłym, a tylko sporadycznie spotyka się nawrotowe ZM [10-12]. Natomiast druga postać ZM to ostre ZM wywołane za pośrednictwem reakcji immunologicznej [9]. Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ang. *acute disseminated encephalomyelitis* - ADEM), nazywane także przyzakaźnym, poinfekcyjnym lub poszczeniennym ZM, spowodowane jest nieprawidłową reakcją immunologiczną na czynnik immunizacyjny [8]. ADEM charakteryzuje się odczynem zapalnym i demielinizacją w OUN, z wyraźną tendencją do występowania zmian wokół naczyń żylnych [13].

1.2 Epidemiologia aseptycznych ZOMRiM

Częstość występowania wirusowych ZOMR u osób dorosłych szacuje się na 10-20/100 000/rok, natomiast u dzieci do 700/100 000/rok. Ze względu na łagodny przebieg wirusowych ZOMR, mogą to być dane zaniżone. Stąd też istnieją przypuszczenia, że rocznie na wirusowe ZOMR zapada do 688/100 000 osób dorosłych [14,15].

Częstość występowania ZM u osób dorosłych waha się pomiędzy 3,5 a 7,4 przypadków/100 000/rok. Natomiast u dzieci ZM występuje częściej – od 10,5 lub 13,8/100000/rok do powyżej 16/100 000/rok [7,16,17]. Częstość występowania ADEM szacowana jest na 0,4-0,8/100 000/rok, odpowiadając za ok. 10-15 % ostrych ZM [17,18].

Czynnik sprawczy aseptycznych ZOMRiM zależy od warunków środowiskowych i szerokości geograficznej. Wirusowe ZOMR mogą występować sporadycznie lub jako infekcje epidemiczne. W

klimacie umiarkowanym, w porze letniej i wczesną jesienią, dominują zachorowania na enterowirusowe ZOMR, występujące w formie epidemii lub endemii [19]. Przyczyną są zarówno właściwości enterowirusów: oporność na wysokie temperatury i działanie kwasów oraz sposób rozprzestrzeniania się na drodze fekalno-oralnej, rzadziej drodze kropelkowej [5,20]. Sposób rozprzestrzeniania się wirusa świnki drogą kropelkową w zamkniętych grupach dziecięcych, odpowiada za wyższą zapadalność na tą chorobę w miesiącach zimowych.

Arbowirusy, wywołujące epidemiczne infekcje OUN, przenoszone są przez krwio pijne stawonogi, będące wektorami zakażenia. Obszar zakażeń spowodowanych tymi wirusami ograniczony jest, więc do rejonów świata korzystnych dla rozwoju komarów i kleszczy oraz organizmów będących głównym rezerwuarem arbowirusów [1]. Kleszczowe ZM (ang. *tick-borne encephalitis* -TBE) występuje w środkowej i wschodniej Europie oraz w Azji. Japońskie ZM (ang. *Japanese encephalitis*- JE) najczęściej odnotowywane jest w krajach we wschodniej Azji. Natomiast zakażenia OUN spowodowane przez wirus Zachodniego Nilu (ang. *West Nile encephalitis* -WNV) występują w zachodniej Azji, Afryce, Ameryce Północnej, na Środkowym Wschodzie oraz w środkowych i południowych częściach kontynentu europejskiego [21]. Odnotowuje się coraz częstsze występowanie wirusowych ZM spowodowanych przez arbowirusy, poza miejscem ich dotychczasowej zachorowalności [10,16,22,23]. Przyczyny tego zjawiska dopatruje się zarówno w czynnikach środowiskowych (zmiana klimatu i podróże międzykontynentalne ludzi, transfery organizmów będących rezerwuarem lub wektorami wirusów) oraz w wysokiej spontanicznej mutagenności wirusów, np. enterowirusa typu 71 (ang. *enterovirus 71* -EV71) [22-24].

1.3 Patogeneza aseptycznych ZOMRiM

Podstawową drogą wnikania wirusów do organizmu jest układ oddechowy, układ pokarmowy, skóra i spojówka. Wirusy wywołujące neuroinfekcje, dostają się do organizmu każdą z tych dróg. Drogi oddechowe stanowią wrota dla wirusów odry, nagminnego zapalenia przyusznic, różyczki, ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus* -VZV), oraz enterowirusów: typu 70 (ang. *enterovirus 70* – EV70) i EV71 [1,25]. Błona śluzowa jamy ustnej i narządów moczowo-płciowych jest miejscem wniknięcia dla wielu herpeswirusów i ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (ang. *human immunodeficiency virus* - HIV). Układ pokarmowy stanowi wrota infekcji dla enterowirusów [24]. Arbowirusy dostają się do organizmu poprzez penetrację skóry i tkanki podskórnej, w wyniku ugryzienia przez stawonogi. Spojówki oczu, będące najrzadszą drogą wniknięcia wirusów, stanowią miejsca wniknięcia do organizmu neurotropowego EV70.

Po dostaniu się wirusów do organizmu i namnożeniu się ich w komórkach znajdujących się obok miejsca wniknięcia, następuje okres pierwotnej wiremii. W tym czasie dochodzi do rozsiewu wirusów do różnych organów i tkanek drogą układu krwionośnego. We krwi wirusy mogą przemieszczać się swobodnie w osoczu, w połączeniu z komórkami krwi, lub równocześnie w obu tych układach. Replikacja np. wirusa Epsteina-Barr (ang. *Epstein-Barr virus* - EBV) zachodzi głównie w limfocytach B. Natomiast wirus gorączki kleszczowej Kolorado rozprzestrzenia się za pomocą erytrocytów. Do wirusów krążących swobodnie w osoczu i równocześnie w połączeniu z komórkami należą herpeswirusy oraz wirusy odry, świnki i różyczki. W zainfekowanych narządach dochodzi do ponownej replikacji wirusów– jest to okres wiremii wtórnej. Wirusy np. wirus opryszczki zwykłej (ang. *herpes simplex virus*- HSV) i VZV mają zdolność do przejścia w stan latentny – w okresie tym ich genom może być wykrywany w różnych komórkach i tkankach gospodarza, brak jednak produkcji zakaźnych cząstek wirusa [26]. Przyjmuje się, że zwoje nerwu trójdzielnego i zwoje grzbietowe są główną lokalizacją dla HSV i VZV będących w okresie latentnym [27].

Każdy proces zaburzający integralność bariery krew-mózg może ułatwiać penetrację wirusów do OUN. Dokładny proces, w którym wirusy dostają się do układu nerwowego, jest nadal mało poznany. Przyjmuje się, że specyficznym miejscem wniknięcia wirusów przez barierę krew-mózg, z powodu nieco odmiennego budowy anatomicznej, jest splot naczyniówkowy, narządy okołokomorowe i tylny płąt przysadki. W warunkach eksperymentalnych, do zakażenia OUN przez splot naczyniówkowy, dochodzi w wyniku zakażenia wirusem świnki, wschodniego i zachodniego ZM. W wyniku bezpośredniego zakażenia komórek śródbłonna kapilar mózgowych, do OUN dostają się togawirusy, buniawirusy, reowirusy i wirusy cytomegalii (ang. *cytomegalovirus*- CMV). Następnym sposobem przeniknięcia wirusa do OUN jest mechanizm zwany modelem konia trojańskiego. Tym sposobem wirusy przenoszone przez zainfekowane komórki, przenikają drogą diapedezy do OUN. Uważa się, że wirus świnki, odry i herpewirusy przenikają do OUN w wyniku zakażenia leukocytów [21], HIV zakaża limfocyty CD4+ i monocyty [1].

Rzadszą drogą wniknięcia wirusów neurotropowych do OUN jest rozsiew neuronalny. Za pomocą transportu aksonalnego wzdłuż nerwów ruchowych, czuciowych i autonomicznych, rozprzestrzeniają się wirusy polio, HSV i wścieklizny. Wirusy transportowane drogą nerwową, unikają hamującego działania bariery krew-mózg.

Rozsiew drogą neuronalną i krwionośną może występować łącznie na poszczególnych etapach cyklu życiowego wirusa. Przykładem jest VZV, który wykorzystując drogę krwionośną przenika do skóry, skąd wzdłuż aksonów nerwów czuciowych dostaje się do zwojów korzeni grzbietowych. Stąd w przypadku reaktywacji VZV, dochodzi do rozsiewu w kierunku obwodowym i pojawienia się zmian skórnych [1].

Po wniknięciu wirusa do OUN dochodzi do interakcji wirusa z komórkami docelowymi w kilku mechanizmach. Część wirusów w komórkach przechodzi w stan latentny, nie wpływając wcale, lub nieznacznie modyfikując morfologię lub funkcje zakażonych komórek. W niektórych przypadkach, zakażona komórka nerwowa bez wyraźnych zmian morfologicznych, może wykazywać znaczne zaburzenia funkcji. Infekcja wirusowa może doprowadzić również do śmierci komórki nerwowej w mechanizmie nekrozy i apoptozy [1].

Wniknięcie drobnoustroju do układu nerwowego, powoduje pojawienie się humoralnych i komórkowych składników stanu zapalnego. Infekcje wirusowe zwalczane są przy udziale interferonów (ang. *interferon* - INF), komórek NK, makrofagów oraz aktywowanych limfocytów T. W zakażeniach wirusowych szczególnie dochodzi do wzrostu INF, IL-6, IL-12, czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor* – TNF) [28]. W pierwszych trzech dobach wirusowego ZOMRiM, zainfekowane lub aktywowane astrocyty, komórki mikrogleju i endotelialne wytwarzają chemokiny, które przyciągają komórki stanu zapalnego do OUN. Pierwszymi komórkami przenikającymi barierę krew-mózg są neutrofile oraz monocyty. Neutrofile pod wpływem chemokiny CXCL1 wiążą się z receptorami CXCR2, natomiast monocyty przyciągnięte przez chemokiny CCL5 wiążą się z receptorem CCR5. Komórki te przenikając barierę krew-mózg powodują jej częściowe uszkodzenie, co ułatwia napływ do OUN specyficznych limfocytów. Ciągła produkcja chemokin, w zależności od czynnika etiologicznego, przez astrocyty, komórki endotelialne, mikroglej i oraz niekiedy neurony, powoduje przyciąganie aktywnych limfocytów T CD8+ i CD4+, komórek NK [29]. Konsekwencją wydzielania chemokin i następnej akumulacji leukocytów w OUN ma być zahamowanie neuroinfekcji wirusowej [28]. Paradoksalnie jednak, w wyniku pobudzenia układu immunologicznego, a w szczególności odpowiedzi Th1, może wystąpić efekt neurotoksyczny, spowodowany głównie przez cytokiny IL-1, TNF α , INF- γ [30,31]. W wyniku pobudzenia składowych dopełniacza w OUN może dojść nie tylko do niszczenia czynnika zakaźnego, ale także do niszczenia

oligodendrocytów i neuronów [28]. Natomiast pobudzeniu odpowiedzi Th1 przypisuje się ochronną rolę, poprzez produkcję IL-4 [31].

W przypadku ADEM przyjmuje się, że przyczyną choroby jest pozaneuronalna reakcja czynników zakaźnych z układem immunologicznym, bez bezpośredniego zajęcia układu nerwowego. Przypuszcza się, że czynnik infekcyjny uruchamia reakcję alergiczną lub autoimmunologiczną skierowaną przeciwko podstawowemu białku mieliny w OUN, prawdopodobnie na zasadzie mimikry molekularnej [32].

1.4 Czynniki etiologiczne aseptycznych ZOMRiM

Każdy drobnoustrój, będący patogennym dla człowieka, w sprzyjających okolicznościach może wywołać zakażenie OUN [33]. Główną przyczyną limfocytarnych ZOMR są czynniki zakaźne, wśród których dominują wirusy, rzadziej bakterie, grzyby i pasożyty. Dlatego zamienne stosowanie terminów: aseptyczne, limfocytarne i wirusowe ZOMR, nie zawsze jest możliwe. Czynniki wywołujące aseptyczne ZOMRiM przedstawione zostały w Tabeli 1 [3].

Tabela 1. Czynniki etiologiczne aseptycznych ZOMRiM.

Czynnik infekcyjny	Czynnik nieinfekcyjny
1. Wirusy	1. Choroby nowotworowe
2. Bakterie nieropne	2. Choroby autoimmunologiczne
3. Grzyby	3. Jatrogenne
4. Pasożyty	4. Inne
5. Drobnoustroje wewnątrzkomórkowe	

1.4.1 Czynniki zakaźne powodujące aseptyczne ZOMRiM

Wirusy, należące do różnych rodzin i rodzajów, odpowiedzialne są za około 80% aseptycznych zakażeń OUN [34]. Enterowirusy, wyłączając wirus polio, będące najczęstszym czynnikiem etiologicznym aseptycznych ZOMR, według różnych publikacji, odpowiadają za ok. 50-80%, a nawet 90% zachorowań na ten typ infekcji OUN [4,5], w tym 80-92% ZOMR o znanej etiologii [35]. Mogą być to jednak dane zaniżone, gdyż przypuszcza się, że wiele osób z ZOMR w przebiegu zakażenia enterowirusami, ze względu na łagodny przebieg choroby, nie zawsze szuka pomocy medycznej [21]. Spośród enterowirusów, najczęstszym czynnikiem sprawczym ZOMR są wirusy *ECHO* oraz *Coxsackie* [4-7,32].

ZOMR jest najczęstszym powikłaniem nagminnego zapalenia przyusznic i występuje u ok. 10-30% osób nieszczepionych [21,36].

Uważa się, że ok. 5% aseptycznych ZOMR spowodowanych jest przez HSV-2, będącym najczęstszym wirusem z grupy Herpes, wywołującym ten rodzaj zakażenia OUN [37]. W ostatnich latach zauważalna jest tendencja wzrostowa występowania ZOMR o etiologii HSV-2 wśród młodzieży i osób dorosłych [5]. Rzadko zdarzają się przypadki ZOMR wywołanych przez HSV-1 [38]. W ostatnich latach, również coraz częściej VZV stanowi czynnik etiologiczny infekcji OUN, a szczególnie ZM [39]. Według różnych danych VZV może odpowiadać za 3 do 20% aseptycznych ZOMRiM [37]. W około 50% przypadków niepowikłanego półpaśca, może wystąpić pleocytoza w PMR, co wskazywać ma na miejscowe zapalenie opony miękkiej [40]. W krajach europejskich wirus kleszczowego zapalenia mózgu (ang. *tick-borne encephalitis virus -TBEV*) powoduje w 50% ZOMR, w 40% ZM, a w 10% zapalenie mózgu, rdzenia i opon mózgowo-rdzeniowych [41].

Osobnym zagadnieniem są infekcje OUN spowodowane przez zakażenie HIV. Bezpośrednie zakażenie układu nerwowego przez HIV może wywoływać limfocytarne ZOMR, występujące u ok. 5-10% zakażonych [6,37]. Natomiast obniżenie odporności organizmu będące skutkiem zakażenia HIV, powoduje infekcje drobnoustrojami oportunistycznymi, mogące być przyczyną zarówno ZOMR jak i

ZM. Czynnikiem etiologicznym aseptycznych ZOMR w przebiegu zespołu nabytego braku odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome* - AIDS) są wirusy np. HSV, VZV, CMV, EBV oraz grzyby np. *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Candida*. Infekcja kryptokokowa jest najczęstszą przyczyną ZOMR w przebiegu AIDS, odpowiadając za około 6-11% przypadków tej postaci zakażenia OUN [33].

Limfocytarne, nieropne ZOMR może być jedną z manifestacji klinicznych infekcji OUN powodowanych przez bakterie: krętki *Treponema pallidum* (kiła układu nerwowego), krętki *Borrelia burgdorferi* (neuroborelioza), krętki z rodzaju *Leptospira* oraz prątki *Mycobacterium tuberculosis* (gruźlicze ZOMR) [2].

Limfocytarne zakażenia OUN o etiologii grzybiczej, choć mogą występować u osób z prawidłowym układem immunologicznym, częściej występują w przypadku zaburzeń odporności. Patogenne grzyby wywołują histoplazmozę, blastomikozę, kokcydioidomikozę i parakokcydioidomikozę. Natomiast u osób z obniżoną odpornością dodatkowo może wystąpić aspergiloza, kandydoza, kryptokoza, mukormikoza i nokardioza [32].

Pasożyty stanowią dość częstą przyczynę zakażenia OUN w krajach tropikalnych. W zależności od stanu immunologicznego osoby zarażonej oraz umiejscowienia pasożyta w obrębie układu nerwowego, dominować mogą objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych bądź mózgu. Wśród ZOMR u osób z prawidłowym układem immunologicznym, spowodowanych przez pierwotniaki na kontynencie europejskim dominują infekcje spowodowane przez *Toxoplasma gondii*. Umiejscowienie zmian w OUN powoduje głównie objawy ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego, rzadziej będąc przyczyną ZOMRiM [32].

Drobnoustroje wewnątrzkomórkowe, do których zalicza się riketsje i mykoplazmy mogą być czynnikiem sprawczym aseptycznych ZOMR i ZM [42,43]. ZOMR są najczęściej wywoływane przez *Coxiella burnetii* i *Ehrlichia chaffeensis* [42]. ZOMR o łagodnym przebiegu w przebiegu zakażenia *Rickettsia typhi* może towarzyszyć obwodowy niedowład nerwu twarzowego [44].

Przyjmuje się, że ostre ZOMR spowodowane są najczęściej czynnikami infekcyjnymi.

Za przyczynę przewlekłych ZOMR uznaje się czynniki nieinfekcyjne oraz czynniki infekcyjne, w tym zakażenia bakteryjne: *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, wirusowe: HSV -2, CMV, HIV, wirus odry, infekcje grzybicze i pasożytnicze [4,45].

Nawracające, wirusowe ZOMR w ok. 90% spowodowane są przez HSV, w tym 95% przypadków wywołuje HSV-2, a HSV-1 pozostałe 5% [14,15,46,47]. Rzadszym czynnikiem etiologicznym nawracających, aseptycznych ZOMR jest EBV oraz różne typy enterowirusów [4,48].

Głównym czynnikiem etiologicznym sporadycznych ZM występujących na całym świecie, bez względu na porę roku, jest HSV, odpowiadający przypuszczalnie za około 10% wszystkich ZM [17,32,49], a za 20% ZM o potwierdzonej etiologii w krajach zachodnich [28]. Aż 90% opryszczkowych ZM spowodowane jest przez HSV-1, a tylko w 10% przez HSV-2 [7,34]. Na podstawie badań serologicznych przyjmuje się, że spośród ZM wywołanych przez HSV-1, około 75% przypadków to reaktywacja wirusa, a pozostałe 25% spowodowane jest pierwotnym zakażeniem [50]. Drugim, ważnym w skali świata głównym czynnikiem sprawczym ZM jest wirus japońskiego ZM (ang. *Japanese encephalitis virus* - JEV)[51]. Poniżej 6 miesiąca życia dominują bakteryjne zakażenia OUN, ale zdarzają się też przypadki ZOMRiM spowodowanych przez HSV. Bez względu na wiek, w każdym przypadku ZM przy początkowych, ujemnych barwieniach PMR na obecność bakterii, ze względu na złe rokowanie, należy rozważyć możliwość opryszczkowego ZM [52].

U osób z prawidłową odpornością ostre ZM, poza HSV może być wywołane przez VZV, EBV, wirus świnki i odry [7,8]. Przyjmuje się, że 90% wirusowych ZM o potwierdzonej etiologii, wywołanych jest łącznie przez: HSV, VZV, enterowirusy [7]. Zakażenia OUN wywołane przez

enterowirusy, aż w ok. 97% przebiegają pod postacią ZOMR, a w niecałych 3% jako ZM [17]. Mimo to enterowirusowe ZM stanowi około 10-20% wszystkich wirusowych ZM [25]. ZM w przebiegu VZV u osób dorosłych przebiega jako ZM o ciężkim przebiegu, często z uszkodzeniem nerwów czaszkowych, a u dzieci pod postacią ataksji mózdkowej [16,53]. Zdarzają się przypadki rozlanego ZM u osób immunokompetentnych spowodowanych przez VZV, bez towarzyszących typowych wykwitów skórnych [54]. Dodatkowo ZM u dzieci często powodowane jest przez drobnoustroje wywołujące infekcje dróg oddechowych, np. wirusy grypy, paragrypy, *Mycoplasma pneumoniae* [16]. Rzadkim czynnikiem sprawczym ZM są mikoplazmy i organizmy z rodziny Rickettsiaceae: *R. rickettsii* i *R. prowazekii*. Zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu może wywołać *C. burnettii* i *Orientia tsutsugamushi* [42].

Nawracające ZM zostało odnotowane u chorych z opryszczkowym ZM [50]. Natomiast przewlekły przebieg ZM może być spowodowany przez EBV [48].

U osób z immunosupresją ZM może przybrać przebieg podostry lub przewlekły. Wówczas czynnikami sprawczymi są często: CMV, VZV, ludzki herpeswirus 6 (ang. human herpes virus - HHV-6), wirus JC (ang. *JC virus* – JCV), wirus odry [10,21].

1.4.2 Czynniki niezakaźne powodujące ZOMRiM

Do drugiej grupy czynników mogących wywołać aseptyczne ZOMR, określanym mianem nieinfekcyjnych, zalicza się: choroby nowotworowe, choroby układowe, leki, czynniki chemiczne. Objawy zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych mogą wystąpić zarówno w przebiegu chorób nowotworowych OUN oraz, częściej, mających swoje ognisko pierwotne poza układem nerwowym, np. rak piersi, płuc i czerniak. Mianem rakowatości opon mózgowo-rdzeniowych określa się nowotworowe ZOMR w przebiegu guzów litych. Uważa się, że ZOMR występuje u ok. 5% chorych z guzami litymi, 5-15% z białaczką i chłoniakiem oraz u 1-2% osób z pierwotnym guzem mózgu [4,5,15,55]. Najwyższą tendencją do tworzenia ognisk przerzutowych w oponach mózgowo-rdzeniowych cechuje się czerniak (20%) i rak drobnokomórkowy płuca (11%)[55].

Rzadką, nieinfekcyjną przyczyną podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych i wywoływania odczynowego ZOMR są zmiany rozrostowe takie jak czaszkogardlak, torbiel epidermalna, okresowo uwalniające swoją zawartość do przestrzeni podpajęczynówkowej [56].

ZOMR może stanowić jeden z objawów chorób układowych, takich jak choroby tkanki łącznej, sarkoidozy, choroby Behceta i zespołu Vogta-Koyanagiego-Harady [1,5].

Jatrogenne ZOMR może być spowodowane kilkoma grupami leków: niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (ibuprofen, naproksen, diclofenac, ketoprofen), antybakteryjnymi (antybiotyki: cefalosporyny, penicylina, cyprofloksacyna; chemioterapeutyki: trymetoprym-sulfametoksazol, metronidazol), dożylnymi immunoglobulinami oraz innymi lekami (azatiopryna, karbamazepina, przeciwciała monoklonalne) [57]. Chorzy na toczenia układowego i inne choroby tkanki łącznej narażeni są na wystąpienie ZOMR po NLPZ, w szczególności po ibuprofenie [57, 58].

Do chemicznego podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych może dojść w wyniku podania leku do przestrzeni podpajęczynówkowej oraz z powodu wynaczynionej krwi w przebiegu krwotoku podpajęczynówkowego [32].

Dodatni wywiad w kierunku infekcji lub szczepienia odnotowuje się u 2/3 dzieci i ok. połowy dorosłych z ADEM [18]. Do chorób mogących powodować ADEM zalicza się typowe choroby wieku dziecięcego: ospę wietrzną, odrę, różyczkę, świnkę oraz grype i niespecyficzne infekcje górnych dróg oddechowych. Przypadki zachorowania na ADEM odnotowane zostały po szczepieniach przeciwko odrze, śwince, różyczce, grypie, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio, tężcowi [33,48]. Ostra

atakacja mózdkowa jest częstszym powikłaniem neurologicznym wywołanym przez VZV niż ZOMR - 31% v. 22,4% [59].

1.5 Objawy aseptycznych ZOMRiM

1.5.1 Objawy prodromalne, ogólnoustrojowe aseptycznych ZOMRiM

U części chorych typowe objawy infekcji OUN mogą być poprzedzone niespecyficznymi dolegliwościami grypopodobnymi, ogólnymi np. złym samopoczuciem, biegunką. Typowy dwufazowy przebieg zakażenia OUN wywołany przez TBEV występuje u ok. 2/3 chorych [41] oraz często w przebiegu enterowirusowego ZOMR [5].

Objawy prodromalne w wirusowych ZOMRiM sugerować mogą czynnik etiologiczny, co przedstawia Tabela 2 [1,21]. Zdarza się jednak, że objawy dodatkowe, ułatwiające rozpoznanie, wystąpić mogą dopiero w trakcie trwania ZOMRiM.

Tabela 2. Objawy ogólnoustrojowe związane z wirusami powodującymi ZOMRiM.

Objaw	Czynnik etiologiczny
wysypka pęcherzowa	enterowirusy HSV VZV
wysypka plamisto-grudkowa	EBV HHV-6 wirus gorączki kleszczowej Kolorado
złwna wysypka plamista plamica	parwowirusy
zapalenie gardła z pęcherzykami na podniebieniu	enterowirusy
zapalenie gardła i spojówek	adenowirusy
zapalenie spojówek	adenowirusy wirus zapalenia mózgu St.Louis
zapalenie siatkówki	CMV
mononukleozą	EBV CMV
zapalenie płuc	wirusy grypy wirusy paragrypy
zapalenie stawów	LCMV parwowirus
zapalenie mięśnia sercowego	enterowirusy wirus świnki LCMV
zapalenie sutka	wirus świnki

Odnotowuje się częstsze występowanie ogólnoustrojowych dolegliwości w przypadku ZOMR spowodowanych enterowirusami, natomiast bardzo rzadko objawy te występują przed opryszczkowymi ZOMRiM [60]. Świnkowe ZOMR według różnych danych w 30-50% może przebiegać bez typowego objawu dla tego czynnika etiologicznego, jakim jest powiększenie ślinianek przyusznych [1,61]. Opryszczka narządów płciowych, uważana za typowy objaw infekcji HSV-2, występuje tylko u około 18% osób z opryszczkowym ZOMR, w tym u około 30% kobiet i 11% mężczyzn [5,6]. Infekcja lub szczepienie poprzedza objawy ADEM w okresie od kilku dni do 3 tygodni. Dodatni wywiad infekcyjny stanowi ważną wskazówkę dla postawienia rozpoznania ADEM [17].

1.5.2 Dolegliwości i objawy aseptycznych ZOMRiM

Do głównych objawów neuroinfekcji zalicza się gorączkę, bóle głowy, objawy oponowe, zaburzenia świadomości oraz ogniskowe deficyty neurologiczne [2]. Natomiast brak gorączki, sztywności karku oraz zaburzeń świadomości bardzo znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo obecności neuroinfekcji, ale jej nie wyklucza [62,63].

Za typowe objawy ZOMR uznaje się: bóle głowy, gorączkę, ogólne złe samopoczucie. Głównym odchyleniem w badaniu przedmiotowym u osób z ZOMR są objawy oponowe, w tym sztywność karku, objaw Kerniga i Brudzińskiego [1,34]. Uważa się, że brak objawów oponowych, znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo ZOMR [63].

Do typowych objawów ZM zalicza się zaburzenia czynności poznawczych, zmiany zachowania, ogniskowe deficyty neurologiczne oraz drgawki [64]. Objawy te mogą występować u osób z gorączką i bólami głowy [8,12]. Najczęstsze deficyty neurologiczne w przebiegu ZM to niedowłady, ataksja, afazja, uszkodzenia nerwów czaszkowych i mioklonie [18]. Częstym objawem ostrego ZM są objawy padaczkowe. Uważa się, że występujące w przebiegu opryszczkowego ZM napady ogniskowe są szczególnie odporne na leczenie [65]. U dzieci, w przedziale wiekowym, w którym nie występują drgawki gorączkowe, obecność napadów drgawkowych zwiększa prawdopodobieństwo neuroinfekcji czterokrotnie [63]. Przytaczane w piśmiennictwie częstości występowania poszczególnych objawów i dolegliwości w przebiegu neuroinfekcji, odnoszą się do bakteryjnych zakażeń układu nerwowego. Charakter poszczególnych objawów neurologicznych, wynikający z lokalizacji zmian zapalnych w obrębie OUN, wskazywać może na czynnik etiologiczny ZM, co przedstawia Tabela 3 [1,18].

Tabela 3. Objawy neurologiczne charakterystyczne dla czynników sprawczych powodujących ZM.

Czynnik etiologiczny	Objaw neurologiczny
WNV SLEV, JEV	parkinsonizm (bradykineza, sztywność, drżenie)
HSV, HHV-6, choroba nowotworowa autoimmunologiczne ZM	objawy czołowo-skroniowe: -afazja, -zaburzenia pamięci, -zaburzenia osobowości
świnka VZV EBV WNV SLEV TBEV	objawy mózdkowe
HSV WNV EV 71	objawy z pnia mózgu
VZV WNV grzyby	niedowłady nerwów czaszkowych

Klasyczna triada: gorączka, sztywność karku i zaburzenia świadomości w przebiegu ZOMR obecna jest u 2/3 populacji [66]. W opryszczkowym ZM gorączka występuje u 92% chorych, zaburzenia osobowości u 85%, bóle głowy u 81%, zaburzenia autonomiczne u 60%, a ataksja, niedowłady i drgawki u ok. 40% chorych [67]. Ataksja kończyn uznana jest za najbardziej typowy objaw TBE [41]. Ostra ataksja mózdkowa pojawia się u 1 na 4000 dzieci poniżej 15 r.ż. jako powikłanie ospy wietrznej [68].

1.6 Wybrane aspekty diagnostyki laboratoryjnej aseptycznych ZOMRiM

1.6.1 Diagnostyka laboratoryjna płynu mózgowo-rdzeniowego

Podstawowym badaniem w diagnostyce infekcji układu nerwowego jest badanie PMR.

1.6.1.1 Wskazania do badania PMR

Przyjmuje się, że u każdej osoby z podejrzeniem infekcji OUN należy wykonać badanie PMR, celem potwierdzenia rozpoznania zakażenia układu nerwowego i określenia czynnika sprawczego [2].

Kontrolne badanie PMR w aseptycznych ZOMRiM zalecane jest przy braku poprawy klinicznej, w przypadku, gdy w pierwszym badaniu PMR występowała wielojądrzasta pleocytoza lub było obniżone stężenie glukozy [4].

1.6.1.2 Przeciwwskazania do wykonania nakłucia lędźwiowego

Obowiązującymi przeciwwskazaniami do wykonania nakłucia lędźwiowego (NL), zgodnie z raportem Podkomitetu Jakości Standardów Amerykańskiej Akademii Neurologicznej [69], są:

- wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego,
- całkowity brak przestrzeni podpajęczynówkowej na wysokości rdzenia kręgowego,
- zaburzenia układu krzepnięcia, w tym leczenie przeciwzakrzepowe,
- lokalne zakażenia w miejscu NL .

W 2012r. w Wielkiej Brytanii ukazały się zalecenia postępowania u osób dorosłych i dzieci, u których podejrzewa się ZM. Według zaleceń brytyjskich w przypadku możliwości zachorowania na ZM przeciwwskazania do NL są następujące [7,16]:

- niemożność wykonania NL bez wcześniejszego badania obrazowego mózgowia u osób z:
 - obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego,
 - ogniskowymi objawami neurologicznymi,
 - po napadzie drgawkowym, przed ustabilizowaniem stanu ogólnego,
 - bradykardią i hipertensją,
 - zaburzeniami świadomości o średnim lub znacznym nasileniu w skali Glasgow (ang. *Glasgow Coma Scale* - GCS): GCS<13, lub spadek w GCS>2.
 - zaburzeniami postawy,
 - objawem "oczu lalki",
 - immunoniekompetentnych.
- objawy ogólnoustrojowe:
 - wstrząs ogólnoustrojowy,
 - niewydolność oddechowa,
 - podejrzenie sepsy meningokokowej,
 - lokalne zakażenie w miejscu NL,
 - zaburzenia koagulologiczne:
 - liczba płytek krwi (ang. *platelet count* -PLT)) <100x10⁹,
 - terapia lekami antykoagulacyjnymi,
 - nieprawidłowe wyniki badań koagulologicznych.

1.6.1.3 Panele badań PMR i surowicy w aseptycznych ZOMRiM

Odchylenia poszczególnych parametrów PMR mogą być podobne w różnych schorzeniach układu nerwowego. Dlatego otrzymane wyniki wymagają zawsze odpowiedniej interpretacji w zależności od wyników badania podmiotowego i przedmiotowego chorego. Dla przeprowadzenia poprawnej analizy przez wyspecjalizowane laboratoria, konieczne jest podanie danych klinicznych, wstępnego rozpoznania i wieku chorego [70]. W celu postawienia prawidłowego rozpoznania, zaleca się połączenie wyników podstawowych parametrów PMR z badaniami selektywnymi, wykonywanymi w celu poprawy czułości i swoistości badań [71].

Reiber H. i wsp. opracowali trzy panele obejmujące różne badania PMR i surowicy krwi w zależności od wstępnego rozpoznania [70].

U każdego chorego badanie PMR w zakresie programu szybkiej pomocy powinno objąć:

- wielkość pleocytozy,
- stężenie białka całkowitego,
- stężenie mleczanów,
- charakterystykę bakterii,
- ocenę obecności cech krwawienia.

U wybranych chorych w ramach programu podstawowego w PMR należy oznaczyć :

- liczbę komórek z ich oceną,
- stężenie białka całkowitego,
- stężenie albumin, IgG, IgA, IgM w surowicy i w PMR,
- prążki oligoklonalne,
- wskaźnik syntezy swoistych przeciwciał w klasie IgG w przypadku podejrzenia zakażenia wirusem odry, różyczki, HSV, VZV, HIV, CMV, oraz toksoplazmozy, przeciwciał w klasie IgG i IgM w zakażeniach *Borrelia burgdorferi*,
- stężenie mleczanów w PMR,
- stężenie glukozy w PMR i w surowicy,
- liczbę erytrocytów oraz obecność hemoglobiny w PMR, ocenę wyglądu PMR: ksantochromia, przejrzystość, zanieczyszczenie krwią.

W konkretnych przypadkach zalecane jest wykonanie programu zaawansowanego badania PMR obejmującego:

- badanie reakcji łańcuchowej polimerazy DNA (ang. *polymerase chain reaction* - PCR) w szczególności przy podejrzeniu opryszczkowego ZM, gruźlicy i neuroinfekcji oportunistycznych (CMV, toksoplazmoza),
- obecność antygenu rakowo-łożyskowego w PMR i w surowicy,
- specyficznej enolazy neuronowej w surowicy, białka tau wraz z β -amyloidem 1-42 i białkiem 14.3.3 w PMR.

W ramach projektów badawczych oznaczane są stężenia cytokin prozapalnych w PMR.

Wykazano, że dla zakażenia układu nerwowego typowe jest podwyższenie stężeń zarówno IL-6 i IL-8 w PMR [72]. Natomiast różnice w stężeniach cytokin pomocne są w różnicowaniu ZOMR o etiologii wirusowej i bakteryjnej. Stężenie TNF- α , IL-1 β , IL-8 jest istotnie wyższe w PMR w bakteryjnych infekcjach OUN, niż w wirusowych [73]. Dodatkowo w przebiegu wirusowych ZOMRiM ustala się profile podwyższonych stężeń cytokin, w zależności od sprawczego drobnoustroju. W przebiegu świnkowego ZOMR istotnie podwyższone jest stężenie INF- γ , IL-2, IL-10 w stosunku do ZOMR wywołanego przez wirus ECHO typ 30 [74].

1.6.1.4 Wzorce odchyłań parametrów PMR w ZOMRiM

Na podstawie wyników podstawowych parametrów PMR, określa się typ prawdopodobnego patogenu i rodzaj ZOMRiM [2]:

- bakteryjne ZOMR: wygląd mętny, żółty; pleocytoza rzędu 1000-2000/mm³; dominacja komórek wielojądrzastych, stężenie białka 100-500 mg/dl; obniżone stężenie glukozy,
- aseptyczne ZOMR: wygląd klarowny, czasem mętny; pleocytoza rzędu 50-1500/mm³; prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie białka; prawidłowe stężenie glukozy.

W przypadku wirusowych ZM, nawet o ciężkim nasileniu, ogólne badanie PMR może być prawidłowe [75,76]. W przypadkach zajęcia struktur głębokich mózgu przez proces zapalny, w badaniu PMR może wystąpić prawidłowa cytoza, a jedynym odchyleniem - wypływ PMR pod wzmożonym ciśnieniem podczas NL [77].

W ADEM typ odchyień w badaniu PMR podobny jest do ZOMRiM wywoływanych bezpośrednio przez wirusy. W PMR występuje limfocytarna pleocytoza, prawidłowe stężenie glukozy, prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie białka [18]. Około 30% chorych w przebiegu ADEM ma prawidłowy wynik badania PMR [17].

1.6.1.5 Dostarczanie PMR do laboratorium

Warunkiem prawidłowej oceny cytozy w PMR, jest wykonanie badania PMR w ciągu dwóch pierwszych godzin od NL, gdyż w tym czasie liczba limfocytów i monocytów nie ulega istotnemu obniżeniu. Po 2 godzinach przechowywania PMR w temperaturze pokojowej prawie 40% leukocytów ulega zniszczeniu. Liczba neutrofilów ulega zmniejszeniu o ok. 32% w ciągu pierwszej godziny, a o około 50% po dwóch godzinach od pobrania PMR do badania [4,71].

1.6.1.6 Parametry PMR w aseptycznych ZOMRiM

Podstawowym badaniem PMR jest ocena cytologiczna. W prawidłowym PMR znajdują się limfocyty (40-80%) i monocyty (15-45%) [33]. W aseptycznych infekcjach OUN przeważają limfocyty, niekiedy z domieszką monocytów, jednak dominacja komórek wielojądrazstych w PMR, może występować w pierwszych godzinach zakażenia [78,79]. Jedynie tylko w przebiegu ZOMRiM wywołanych przez WNV oraz TBEV, występować może pleocytoza z dominacją neutrofilów w ciągu całego trwania choroby [18,41].

Częstość występowania prawidłowej liczby komórek w PMR w przebiegu ZM waha się według różnych autorów od 3 do 36% [12,79-82]. Brak pleocytozy w przebiegu ZM może być w szczególności odnotowany u osób zakażonych HIV, z chorobą nowotworową oraz po chemioterapii lub terapii innymi lekami immunosupresyjnymi [66]. Prawidłowa ilość komórek w PMR w wirusowych ZM, zdarza się także, gdy badanie PMR wykonane zostanie bardzo wcześnie lub późno od początku infekcji OUN [29].

Atypowe limfocyty w PMR mogą być obecne w aseptycznych ZOMRiM spowodowanych EBV, CMV i bardzo rzadko HSV [83]. Komórki nowotworowe znajduwane są w około 24% przypadków w pierwszym badaniu PMR, w przebiegu aseptycznego ZOMRiM spowodowanego nacieczeniem OUN przez proces rozrostowy [4].

Przyjmuje się, że wysokość pleocytozy w PMR, najczęściej koreluje z nasileniem procesu zapalnego w obrębie układu nerwowego w przebiegu ZOMR [44]. W przebiegu aseptycznych ZOMR nie odnotowuje się zależności pomiędzy nasileniem pleocytozy w PMR, a stanem klinicznym chorych i odległym rokowaniem [36,81].

Dokładna długość trwania pleocytozy w aseptycznych ZOMRiM nie jest znana. Przyjmuje się, że limfocytarna pleocytoza w ZOMR może utrzymywać się przez wiele tygodni, nawet przy normalizacji stężenia białka w PMR [15].

Stężenie glukozy w PMR stanowi około 60-70% wartości glukozy w surowicy, na około 30-90 minut przed wykonaniem NL [33]. Przyjmuje się, że w wirusowych ZOMRiM stężenie glukozy w PMR jest zazwyczaj prawidłowe. Nieznacznie obniżone stężenie glukozy w PMR wystąpić może w przebiegu infekcji OUN spowodowanej wirusem świnki, limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i splotów naczyniówkowych (ang. *lymphocytic choriomeningitis virus* -LCMV), wirusem wschodniego końskiego ZM (ang. *eastern equine encephalitis* - EEE) lub CMV [15,18,37].

Aktualnie zaleca się badanie ilorazu: stężenie glukozy w PMR/ stężenie glukozy w surowicy. W wirusowych ZOMRiM iloraz ten wynosi powyżej 0,5 [5]. Obniżenie ilorazu glukozy poniżej 0,4 występuje w ZOMR o etiologii bakteryjnej, grzybiczej oraz w przerzutach nowotworowych do opon mózgowo-rdzeniowych [71].

U około 20% chorych z ostrym ZM w PMR występują erytrocyty, przy braku sztucznego skrwawienia PMR w wyniku traumatycznego NL [74]. Szczególnie często erytrocyty w PMR występują w przebiegu opryszczkowego ZM, średnio w 40% [4,32,84].

Stężenie białka całkowitego w PMR zależne jest do wielu czynników powodujących zaburzenia przepuszczalności komórek śródbłonna oraz od wieku osoby badanej. Podwyższone stężenie białka w PMR może wystąpić w schorzeniach uszkodzających barierę krew-mózg, przy zmniejszonej absorpcji PMR do krwi żyłnej, przy zwiększonej produkcji PMR. Najwyższe stężenie białka w PMR występuje u noworodków, następnie, po jego spadku u dzieci i młodzieży, stopniowo zwiększa się z wiekiem u osób dorosłych [74]. Uważa się, że w aseptycznych ZOMRiM stężenia białka w PMR może być prawidłowe lub tylko nieznacznie podwyższone, zazwyczaj osiągając wartości poniżej 95 mg/dl [5,15,74,85]. Wyższe stężenia białka w PMR typowe są już raczej dla bakteryjnych ZOMRiM [5,86]. Podawana częstość występowania podwyższonego stężenia białka w PMR w aseptycznych ZOMR wynosi przeszło 25% [87].

Lepszym badaniem określającym przepuszczalność bariery krew - PMR jest ocena stężenia albumin w PMR, gdyż białko to, występując w PMR, pochodzi tylko z krwi [88].

O obecności procesu zapalnego w obrębie układu nerwowego świadczy wewnątrzoponowa syntezy immunoglobulin (ang. *immunoglobulin* - Ig). Wykładnikiem wzrostu stężenia Ig, jest podwyższony indeks IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych w PMR [89,90]. W warunkach nieprawidłowych, Ig znajdujące się w PMR, produkowane są zarówno wewnątrzoponowo jak i poza układem nerwowym. Z tego powodu stężenie Ig w PMR nie wskazuje na źródło ich pochodzenia, a ich prawidłowe stężenie w PMR nie wyklucza patologicznej syntezy wewnątrzoponowej [91]. Dlatego też przy diagnostyce ZOMRiM należy posługiwać się indeksem IgG, zwanym także wskaźnikiem Linka, który prawidłowo wynosi poniżej 0,75.

$$\text{Indeks IgG} = \frac{\text{IgG}_{\text{PMR}} (\text{mg/dl})}{\text{IgG}_{\text{surowica}} (\text{g/dl})} \times \frac{\text{albumina}_{\text{surowica}} (\text{g/dl})}{\text{albumina}_{\text{PMR}} (\text{mg/dl})}$$

Badaniem o wyższej czułości i swoistości niż indeks IgG jest elektroforeza białek PMR i surowicy metodą ogniskowania izoelektrycznego ze specjalnym barwieniem w kierunku obecności prążków oligoklonalnych [71,87,92]. Obecność prążków oligoklonalnych tylko w PMR, wskazuje na ich syntezę wewnątrzoponową, będącą wynikiem lokalnej produkcji IgG w OUN. Natomiast obecność prążków oligoklonalnych identycznych w PMR i w surowicy, sugeruje przenikanie Ig przez uszkodzoną barierę krew-mózgu do OUN [93]. Wykazanie wewnątrzoponowej syntezy prążków oligoklonalnych jest uznaną metodą o znacznie wyższej klinicznej użyteczności w ZOMRiM, niż wykrycie identycznych prążków oligoklonalnych w PMR i w surowicy [94]. W infekcjach OUN, poza najczęściej stosowaną oceną wewnątrzoponowej syntezy IgG, powinno się dokonać oceny syntezy Ig klasy A i klasy M [71,95]. Jednak ze względu na fakt występowania prążków oligoklonalnych w PMR, w chorobach zapalnych OUN spowodowanych czynnikiem infekcyjnym i niezakaźnym oraz w stwardnieniu rozsianym, są one przydatnym, ale niespecyficznym markerem stanu aktywacji OUN [93].

Ocena stężenia mleczanów jest obecnie uznanym parametrem różnicującym wirusowe ZOMR od bakteryjnych. Dla aseptycznych ZOMRiM typowe jest nieznaczne podwyższenie stężenia

mleczanów w PMR, do wartości 25-30mg/dl [33]. Nie wykazano różnicy pomiędzy stężeniem mleczanów w PMR w przebiegu aseptycznego ZOMR o etiologii niezakaźnej, a przewlekłym, infekcyjnym, aseptycznym ZOMR [96]. Dodatkowa zaleta oceny mleczanów w PMR wynika z wcześniejszego podwyższenia ich stężenia, w porównaniu do obniżenia stężenia glukozy w PMR, w przebiegu bakteryjnych infekcji OUN [87].

Coraz szerzej stosowanym markerem stanu zapalnego w diagnostyce ZOMRiM jest oznaczenie stężenia prokalcytoniny (ang. *procalcitonin* - PCT), zarówno w surowicy jak i w PMR. PCT produkowana jest w wątrobie, tarczycy, makrofagach i monocytach różnych narządów. W przeszłości istniały kontrowersje, odnośnie przydatności stosowania oznaczenia PCT z PMR ze względu na produkcję PCT poza układem nerwowym [97]. Aktualnie przyjmuje się, że za wysokie stężenie PCT w PMR odpowiada zwiększona przepuszczalność bariery krew-mózg, a zjawisko to o znacznym nasileniu występuje głównie w przebiegu bakteryjnych infekcji OUN [98].

Nowym markerem stanu zapalnego oznaczanym w PMR jest biopteryna, produkowana w wyniku aktywacji intratekalnej spowodowanej stymulacją INF- γ w makrofagach, monocytach i komórkach dendrytycznych [99]. Oznaczenie stężenia biopteryny ma mieć zastosowanie w diagnostyce ostrych oraz przewlekłych zakażeń OUN zarówno u dorosłych [100] i dzieci [101]. Szczególnie oznaczenie stężenia biopteryny w PMR może znaleźć zastosowanie w diagnostyce aseptycznych ZOMRiM w przypadku braku pleocytozy w PMR [102].

1.6.2 Diagnostyka laboratoryjna surowicy krwi

Standardowe badania diagnostyczne wykonywane w przebiegu infekcji, w tym zakażeń układu nerwowego obejmujące badania laboratoryjne krwi, mają na celu ocenę nasilenia toczącego się procesu zapalnego oraz monitorowanie stanu ogólnego i ewentualnych powikłań.

1.6.2.1 Wskaźniki stanu zapalnego w surowicy

Szeroko stosowany panel badań diagnostycznych parametrów surowicy krwi, uznanych za podstawowe wskaźniki stanu zapalnego, obejmuje liczbę krwinek białych (ang. *white blood cells* - WBC), białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* - CRP) i odczyn Biernackiego (OB). Coraz częściej badanym i szeroko uznanym markerem stanu zapalnego jest, jak wspomniano wcześniej, stężenie PCT. Przyjmuje się, że znacznie podwyższone wartości wskaźników stanu zapalnego występują raczej w infekcjach bakteryjnych, chorobach nowotworowych, a w mniejszym stopniu w przypadku zakażeń wirusowych [8]. Z tego powodu badanie markerów stanu zapalnego służyć ma przede wszystkim do wczesnej diagnostyki różnicowej neuroinfekcji, w szczególności w przypadkach, kiedy badanie PMR nie przesądza o rozpoznaniu czynnika etiologicznego. Oznaczenia stężenia markerów stanu zapalnego podczas hospitalizacji z powodu aseptycznych ZOMRiM, przydatne może być także w ocenie wystąpienia nadkażenia bakteryjnego [85,102]. Pomimo takich opinii, w publikacjach dotyczących aseptycznych neuroinfekcji, spotyka się jednak dość często informacje o występowaniu podwyższonych stężeń markerów stanu zapalnego. W przebiegu neuroinfekcji wywołanych przez TBEV, odnotowano w drugiej fazie choroby leukocytozę u 75% i podwyższone stężenie CRP u 80% chorych [41,103]. Nie wykazano, aby częstość i nasilenie nieprawidłowych wskaźników stanu zapalnego, mogło być czynnikiem prognostycznym TBE [41].

Ostatnie doniesienia wskazują, że łączna ocena stężenia PCT w surowicy wraz ze stężeniem mleczanów w PMR, przy ujemnym badaniu PMR w kierunku infekcji bakteryjnej, może być uznana za najlepszy parametr różnicujący pomiędzy ZOMRiM o etiologii bakteryjnej i wirusowej [87]. Porównując neuroinfekcje wirusowe i bakteryjne wykazano, że istotnie niższe stężenie PCT w surowicy jest lepszym markerem różnicującym, niż stężenie CRP lub leukocytoza w surowicy [104].

Równocześnie ustawicznie szuka się nowych parametrów krwi, mogących służyć diagnostyce różnicowej infekcji o etiologii bakteryjnej i wirusowej. Za ewentualne, potencjalne markery stanu zapalnego w surowicy, uznaje się poziom IL-6, kortyzolu oraz białka wiążącego heparynę [105].

1.6.2.2 Inne badania laboratoryjne w diagnostyce aseptycznych ZOMRiM

Z odchyień w rozmazie krwi w przebiegu ZM odnotowuje się często zwiększenie odsetka limfocytów [8]. Dla infekcji OUN spowodowanych riketsjami lub w przebiegu krwotocznych gorączek wirusowych, charakterystyczne jest występowanie leukopenii i trombocytopenii. W przebiegu zakażenia riketsjami z rodzaju *Ehrlichia*, powodujących ludzką erlichiozę monocytarną i z rodzaju *Anaplasma* wywołujących anaplazmozę granulocytarną, mogą występować typowe wtręty w zainfekowanych komórkach krwi obwodowej [17,32]. W przebiegu ZOMRiM spowodowanych wirusem świnki spotyka się podwyższone wartości amylazy w surowicy [15]. Podwyższone parametry wątrobowe wystąpić mogą w przebiegu ZOMRiM spowodowanej EBV, CMV, TBEV [41,51].

1.6.3 Badania wirusologiczne w diagnostyce aseptycznych ZOMRiM

Pomimo stosowania testów diagnostycznych mających na celu identyfikację czynnika etiologicznego infekcji OUN, nadal nie ma danych opartych na badaniach wieloośrodkowych, wskazujących na czułość i swoistych przeprowadzanych badań mikrobiologicznych [71].

1.6.3.1 Hodowle wirusologiczne

Złotym standardem rozpoznawania aseptycznych ZOMRiM jest wyizolowanie z PMR wirusa wywołującego zakażenie lub jego materiał genetyczny. W przeszłości podstawową metodą była hodowla wirusów z PMR lub z mózgu. Jednak metoda ta ma małą wartość diagnostyczną, gdyż przynosi dodatnie wyniki głównie w neuroinfekcjach enterowirusowych u dzieci. Ocenia się, że w ZM o innej etiologii, hodowle dodatnie udaje się uzyskać mniej niż 5% przypadków [8].

Aktualnie coraz rzadziej wykonuje się badania mające na celu wykrycie wirusa z wymazów z gardła lub ze stolca, ze względu na małą wiarygodność diagnostyczną uzyskanych wyników. Przyczyną wystąpienia wyników fałszywie dodatnich w przebiegu infekcji spowodowanych enterowirusami jest ich wydalanie w stolcu przez kilka tygodni po ogólnej infekcji [8,15]. Jedynie w przypadku dzieci z podejrzeniem infekcji OUN enterowirusowej lub wywołanej przez VZV, gdy nie jest możliwe wykonanie testów PCR, zaleca się założenie hodowli wirusologicznych z próbek, które należy pobrać z wymazu gardła i ze stolca oraz oznaczenie antygenów HSV i wirusa syncytium nabłonka oddechowego (ang. *respiratory syncytial virus* –RSV) [8].

1.6.3.2 Wykrywanie kwasu nukleinowego

Obecnie podstawową metodą badawczą umożliwiającą określenie przyczyny ZOMRiM, jest wykrycie kwasu nukleinowego patogenu w PMR, za pomocą PCR [8, 106-108]. W zaleceniach wydanych w 2012r. przez Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies* -EFNS) uznano technikę PCR za metodę czułą i specyficzną dla diagnozowania infekcji układu nerwowego o etiologii wirusowej [63]. Uzyskanie dodatniego wyniku z PMR na obecność materiału genetycznego wirusa skutkuje 88-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa etiologii wirusowej. Natomiast negatywny wynik PCR z PMR, z umiarkowaną pewnością wyklucza obecność wirusowej infekcji OUN [109]. Czuość i swoistość badania PCR różna jest w zależności od czynnika zakaźnego. Ogólnie przyjmuje się, że w opryszczkowym ZM badanie PMR metodą PCR ma czułość wynoszącą 96%, a swoistość 99% [110], w przypadku wykonania badania PMR pomiędzy 2. a 10. dobą choroby u osób immunokompetentnych, cechuje się >95% czułością i specyficznością [7]. Ograniczeniem dla wykonania badania PCR jest czas od rozpoczęcia infekcji OUN. Wg. Davies i wsp. wynik pozytywny PCR w kierunku HSV, występuje najczęściej, gdy badanie PMR wykona się pomiędzy 3. a 14. dobą od rozpoczęcia objawów neuroinfekcji [25,111]. Na

wynik badania PMR wpływa też czas od rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej. Uważa się, że pozytywny wynik PMR metodą PCR w kierunku HSV, otrzyma się do 5-7 dnia od rozpoczęcia leczenia acyklowirem [4,112]. Czułość i swoistość badania PCR w kierunku VZV wynosi odpowiednio 80% i 98% [113]. W przypadku podejrzenia ZOMRiM wywołanego VZV, oprócz badania PCR z PMR i surowicy krwi, zaleca się równoczesne oznaczenie przeciwciał klasy IgG w PMR [15,107]. Czułość wykrywania DNA CMV metodą PCR wynosi 92%, a swoistość 94% [114]. Dodatni wynik z PMR na obecność DNA EBV metodą PCR obecny jest nie tylko w neuroinfekcjach, ale także u chorych z chłoniakiem w przebiegu AIDS [115]. Swoistość i czułość PCR w przypadku enterowirusowych infekcji OUN wynosi około 95% [116].

Wg. zaleceń brytyjskich z 2012r. u każdej osoby dorosłej i dziecka z podejrzeniem wirusowego ZM powinno być wykonane badanie PCR z PMR w kierunku HSV, VZV, enterowirusów [7,51]. Ze względu na możliwość wywołania ZM nie tylko przez HSV-1, ale także, choć rzadziej, przez HSV-2, konieczne jest badanie PMR w kierunku obu rodzajów HSV [107].

1.6.3.3 Badania serologiczne

Mało przydatne w procesie diagnostyczno-terapeutycznym infekcji OUN są badania serologiczne surowicy krwi, mające wykazać serokonwersję swoistych przeciwciał [8,117]. Przyczyną odstępowania od wykonywania takich badań, jest ich mała wiarygodność diagnostyczna. Ze względu na konieczność wykazania wzrostu miana przeciwciał w czasie, badania te mają głównie znaczenie w analizie retrospektywnej infekcji OUN.

Podczas interpretacji stężeń i klas Ig w PMR, należy pamiętać o istnieniu odmienności reakcji immunologicznych toczących się w układzie nerwowym, w porównaniu do występujących w krwi. Oceniając klasę Ig w PMR w przebiegu ZOMRiM należy pamiętać, że w miarę upływu czasu od zadziałania czynnika zakaźnego, nie występuje zmiana klas IgM na IgG, tak jak ma to miejsce w surowicy. Dodatkowo dominacja poszczególnej klasy Ig wskazywać ma na patogenezę zakażenia OUN, a nie na dynamikę choroby. W PMR przewaga IgG występuje np. w kile układu nerwowego oraz w zakażeniu OUN w przebiegu AIDS. Dominacja IgM w PMR charakterystyczna jest dla świnkowego ZOMR i neuroboreliozy. Natomiast wzrost stężenia Ig klas: M, G i A spotykany jest przede wszystkim w przebiegu oportunistycznych ZOMRiM, spowodowanych CMV, *T. gondii* [70].

We współczesnej medycynie dąży się do określenia wewnątrzoponowej syntezy swoistych przeciwciał w PMR, za pomocą indeksu przeciwciał (ang. antibody index - AI) [70,71].

$$AI = \frac{\text{iloraz stężeń przeciwciał}}{\text{iloraz stężeń IgG}} = \frac{\text{stężenie przeciwciał w PMR/ w surowicy}}{\text{stężenie IgG w PMR/ w surowicy}}$$

Wynik indeksu >1,5 uznaje się za patologiczny. Ograniczeniem dla zastosowania tego badania, jest niemierzalny wynik AI w przypadku braku przeciwciał w surowicy [70].

Innym sposobem na wykazanie wewnątrzoponowej wytwarzania przeciwciał jest porównanie ich miana w surowicy i w PMR w tym samym rozcieńczeniu 1:200. Wynik ≤ 20 wskazuje na wewnątrzoponową produkcję przeciwciał, przy nieuszkodzonej barierze krew-mózg [8].

1.6.4 Badanie histopatologiczne mózgowia w aseptycznych ZOMRiM

W aseptycznych ZOMR występują nacieki limfocytarne w oponach, w spłotach naczyńkowych i niekiedy w powierzchniowych warstwach kory mózgu [28].

Na podstawie mechanizmu sprawczego wyróżnić można dwa typy ZM, różniące się obrazem histopatologicznym. Pierwszy, wynikający z bezpośredniego zajęcia mózgowia przez czynnik zakaźny,

zlokalizowany jest głównie w istocie szarej mózgu. Cechuje się obecnością wykładników infekcji wirusowej (wtręty wirusowe, materiał genetyczny), zapalenia okołonaczyniowego i parenchymy mózgu, destrukcją komórek nerwowych i gleju oraz odczynowego rozplemu gleju [8,28]. W drugiej postaci, ADEM, wynikającej z pozapalnych reakcji immunologicznych, brak wykładników bezpośredniej obecności infekcji w komórkach nerwowych. W istocie białej mózgowia dominują zmiany zapalne okołozylne oraz pod wyściółką komór mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, składające się głównie z komórek jednojądrzastych. Drugą typową cechą ADEM jest demielinizacja włókien nerwowych, której towarzyszy uszkodzenie aksonów o niewielkim nasileniu [17,18].

W przebiegu ZM, rozważenie wykonania stereotaktycznej biopsji mózgu zalecane jest bardzo rzadko, głównie w przypadku braku ustalenia czynnika etiologicznego w ciągu pierwszego tygodnia choroby o ciężkim przebiegu w szczególności, gdy istnieją ogniskowe zmiany zapalne w badaniu neuroobrazowym mózgowia. Ewentualnie wykonanie biopsji na otwartym mózgowiu, zalecane jest u osób, u których badanie neuroobrazowe nie wykazało zmian ogniskowych [7]. Dodatkowym warunkiem koniecznym u dzieci do przeprowadzenia biopsji mózgu, jest uzyskanie potencjalnej korzyści istotnie wpływającej na dalsze postępowanie z chorym [51].

1.7 Badania neuroobrazowe mózgowia w aseptycznych ZOMRiM

Badanie neuroobrazowe mózgowia w ZOMRiM przeprowadza się w celu potwierdzenia infekcji OUN, wykluczenia wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego oraz do oceny powikłań [118]. Za zmiany typowe dla aseptycznych infekcji OUN w badaniach neuroobrazowych mózgowia, uznawane są obszary wzmocnienia po podaniu środków kontrastowych, wskazujące na miejsca przerwania ciągłości bariery krew-mózg. Dlatego, celem wykrycia zmian w badaniu neuroobrazowym typowych dla infekcji OUN, konieczne jest podanie środka kontrastowego [119]. W przebiegu ZOMRiM uwidocznić można ogniskowe zmiany zapalne w mózgowiu oraz kontrastowe wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych, a w cięższych przypadkach także wzmocnienie zakrętów i zapalenie wyściółki komór [120]. Kontrastowe wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych, bez względu na przyczynę, w badaniach obrazowych prezentuje się identycznie [121]. W rezonansie magnetycznym (MR) mózgowia, kontrastowe wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych może utrzymywać się nawet przez lata od ostrej infekcji OUN [118]. Badania obrazowe mózgowia mogą uwidocznić także powikłania aseptycznych ZOMRiM, takie jak obrzęk mózgu, wodogłowie, zawały mózgu. W piśmiennictwie spotyka się opisy występowania dodatkowych zmian ogniskowych widocznych w MR mózgowia. Lee i wsp. wykazali obecność podkorowych, hipointensywnych w T2-zależnych obrazach MR zmian w przebiegu wirusowych ZM [122]. Natomiast Wang i wsp. opisali ogniskowe zmiany w korze mózgu, hiperintensywne w obrazach T2-zależnych MR [123]. W przebiegu ZM szczególnie przydatną techniką ma być obrazowanie dyfuzyjne MR [124]. W niektórych przypadkach na podstawie wyniku badania MR można podejrzewać czynnik etiologiczny ZM, zarówno w przebiegu infekcji bakteryjnych, jak i wirusowych [125]. Dla HSV i HHV-6 typowe jest zajęcie płatów skroniowych, CMV powoduje podwyściółkowe wzmocnienie komór. W przebiegu infekcji OUN wywołanej przez WNV i rzadziej JEV, dochodzi do zajęcia jąder podstawy, wzgórza i pnia mózgu [125,126]. Rozkład zmian zapalnych w obrębie OUN w badaniu nie MR jest jednak bardzo specyficzny dla poszczególnego czynnika etiologicznego. Przykładem może być występowanie obustronnych zmian zapalnych w hipokampach także w przebiegu enterowirusowego ZM [127]. Badanie MR mózgowia może uwidocznić też angiopatię naczyń w przebiegu VZV, pod postacią wielogniskowych zawałów krwotocznych i ognisk demielinizacji [18].

Ze względu na ogólną dostępność, krótszy czas trwania badania oraz niższe koszty, badanie tomografii komputerowej (TK) jest podstawowym badaniem neuroobrazowym mózgowia,

wykonywanym w przebiegu infekcji OUN. Zalecanym badaniem w przebiegu ZM jest jednak MR, ze względu na większą czułość i swoistość w porównaniu do badania TK [8,18].

Do typowych odchyłeń ADEM widocznych w MR, zalicza się obecność wielogniskowych, zlewających się zmian demielinizacyjnych, licznie wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego [128].

1.8 Badania dodatkowe w aseptycznych ZOMRiM

1.8.1 Badanie elektroencefalograficzne w aseptycznych ZOMRiM

Badanie elektroencefalograficzne (ang. *electroencephalography* - EEG) u osób z podejrzeniem infekcji OUN jest badaniem dodatkowym. Jego wykonanie zaleca się u osób z niepewnym rozpoznaniem, także w celu wykluczenia encefalopatii [7,74,129]. Dodatkową zaletą badań EEG, szczególnie we wczesnych okresach ZM, jest wystąpienie nieprawidłowości w zapisach EEG, przy prawidłowych jeszcze wynikach badań neuroobrazowych mózgowia [8, 130]. Szczególnie bardzo czułym wykładnikiem uszkodzenia mózgowia, przy prawidłowych wynikach badań neuroobrazowych, jest ogniskowa czynność wolna w EEG, w szczególności pod postacią fal delta [131].

Powszechnie przyjmuje się, że zapis w badaniu EEG w ZM jest zawsze nieprawidłowy [132]. Pamiętać jednak należy, że u osób z zapaleniem pnia mózgu, odchylenia widoczne w EEG mogą być niewspółmiernie dyskretne, w porównaniu do ciężkiego stanu klinicznego chorego. Natomiast w przypadku zajęcia przez proces zapalny mózdzku, zapis EEG jest najczęściej prawidłowy [8]. Wg. Solomon i wsp. nieprawidłowy zapis badania EEG występuje u więcej niż 80% chorych z ZM [7]. Przyjmuje się, że napadowa czynność wolna w EEG jest wynikiem występowania zmian w istocie szarej, natomiast uogólniona czynność wolna spowodowana jest przez proces toczący się w obrębie istoty białej mózgowia [8,131]. Uznaje się, że szybka normalizacja zapisu EEG przemawia za korzystnym rokowaniem, jednak należy pamiętać, że zmiany w zapisach EEG trwają dłużej niż objawy kliniczne ZOMRiM [8].

Dodatkową korzyścią badania EEG jest możliwość wysunięcia podejrzenia etiologii ZM na podstawie typu nieprawidłowości w zapisie EEG. Najczęściej przytaczanym przykładem jest opryszczkowe ZM, w którym oprócz spowolnienia czynności podstawowej, występować mają okresowo zlateralizowane wyładowania napadowe [8,131,133]. Nieprawidłowy zapis EEG występuje w przeszło 75% opryszczkowych ZM [37]. Należy jednak pamiętać, że nie jest to wynik swoisty dla tego czynnika etiologicznego, gdyż taki zapis EEG może występować także w infekcjach OUN o innej przyczynie, jak np. ZM w przebiegu infekcji EBV [133].

Następną korzyścią wynikającą z wykonania badania EEG, jest możliwość prognozowania dalszego rokowania w przebiegu ZM [123,134].

1.8.2 Badania radiologiczne

Charakterystyczne zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej mogą wystąpić u chorych z limfocytarnymi ZOMRiM w przebiegu gruźlicy i legionellozy [17].

1.9 Czynniki prognostyczne i powikłania aseptycznych ZOMRiM

Brak jest wielośrodkowych badań dotyczących czynników rokowniczych i możliwych powikłań w przebiegu aseptycznych infekcji OUN. Wyniki takie znaleźć można w poszczególnych publikacjach, najczęściej dotyczących ZOMRiM wywołanych pojedynczymi czynnikami sprawczymi. Każdy z badaczy analizuje wybrane przez siebie parametry oraz powikłania, co znacznie utrudnia analizę porównawczą.

Rokowanie w przebiegu wirusowych ZOMRiM zależy głównie od patogenu sprawczego, stanu odporności osoby chorej oraz lokalizacji procesu zapalnego w OUN [21,46,83].

Do pełnego powrotu do zdrowia w przebiegu wirusowych ZOMR, dochodzi w ok. 95-98% przypadków [15,125]. Pomimo, że wirusowe ZOMR uważane są za choroby o dobrym rokowaniu [3],

to zdarzają się także przypadki zachorowań zakończone zgonem [135]. Znaczna śmiertelność występuje u noworodków z ZOMR spowodowanym EV-71, gdzie częstym powikłaniem jest ZM oraz zapalenie mięśnia sercowego [21].

Średnia roczna śmiertelność w wirusowym ZM wynosi ok. 5% [81,136]. Niska śmiertelność występuje w ZM spowodowanych EBV, bardzo wysoka w przebiegu EEE. Przed wprowadzeniem do leczenia acyklowiru w opryszczkowych ZM średnia śmiertelność wynosiła 70%. Obecnie przy szybkim podaniu leku, śmiertelność w ZM spowodowanych HSV spadła do 20-30% [83]. W przebiegu JE umiera co trzecia osoba [137].

Częstość występowania powikłań neurologicznych po wirusowych ZM szacowana jest na ok. 40% zachorowań. U co trzeciego chorego po wirusowym ZM pozostają trwałe następstwa, w tym u około 4-10% o ciężkim nasileniu [136]. Częstość występowania powikłań o poważnym nasileniu po ZM w przebiegu infekcji JEV wynosi około 30% [138].

1.9.1 Czynniki prognostyczne w przebiegu aseptycznych ZOMRiM

Za czynniki niekorzystne rokowniczo w przebiegu wirusowych ZM u dzieci uznaje się: młody wiek oraz ogniskowe objawy neurologiczne, drgawki złożone lub stan padaczkowy na początku choroby [80]. Natomiast u dzieci, które przeżyły ostre ZM, połączenie zaburzeń stanu świadomości z nadmierną drażliwością wraz z patologicznym zapisem EEG może wskazywać na wystąpienie poważnych zaburzeń koncentracji w późniejszym okresie [139].

Wśród wyników badań dodatkowych w przebiegu wirusowych ZM, wskaźnikiem złego rokowania może być leukopenia, ogniskowe zmiany hiperintensywne w korze mózgowia w MR oraz zmiany w zapisie EEG pod postacią ogniskowych fal wolnych lub uogólnionej, ciągłej czynności delta [123]. Wg. Dutt i wsp. nieprawidłowy wynik badania TK głowy połączony z nieprawidłowym zapisem EEG wskazywać ma na wysokie ryzyko niepomyślnego zejścia [140]. Spośród dodatkowych badań obrazowych mózgowia, niewykonywanych rutynowo w przebiegu infekcji OUN, hiperperfuzja w badaniu tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission computed tomograph* - SPECT), lokalizacyjnie odpowiadająca zmianie hipointensywnej w TK, ma być wskaźnikiem złego rokowania [141]. Istnieją przesłanki do uznania wskaźnika IgG > 0,75 z PMR, jako niezależnego markera dla niepomyślnego rokowania w przebiegu wirusowych ZOMRiM [142].

Głównym czynnikiem poprawiającym rokowanie w przebiegu opryszczkowego ZM, jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia acyklowirem [18,80]. Natomiast do czynników pogarszających rokowanie w opryszczkowym ZM zaliczono wiek powyżej 60 r.ż. i występowanie przy przyjęciu zaburzeń świadomości [10].

Wg. Mong i wsp. w przebiegu JE drgawki oraz wstrząs, są jedynymi objawami, wpływającymi na odległe rokowanie, które jednocześnie można skutecznie leczyć [137]. Misra i Kalita w swojej pracy nie wykazali zależności pomiędzy wystąpieniem napadów padaczkowych, a zwiększonym ryzykiem zgonów w przebiegu wirusowego ZM [143]. Kaliata i wsp. pomimo wykazania istotnie wyższego stężenia IL-6, IL-8 i RANTES w PMR w przebiegu ZM, nie otrzymali korelacji pomiędzy profilem cytokin i chemokin, a nasileniem objawów w przebiegu ZM [31]. Nie wykazano zależności pomiędzy występowaniem podwyższonych wartości markerów stanu zapalnego, a rokowaniem w przebiegu wirusowego ZM, także w przebiegu TBE [41,123].

Do czynników prognostycznych złego rokowania w kryptokokowym ZOMR Cheng i wsp. zaliczyli: młodszy wiek chorych, nagły początek choroby, przebieg choroby powyżej 6 tygodni, długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów i antybiotyków, obecność powikłań ogólnoustrojowych, wyższe wartości ciśnienia PMR oraz niska pleocytoza w PMR z przewagą neutrofilów [144].

Uważa się, że złe rokowanie w ZOMR w przebiegu choroby nowotworowej, wynika z charakteru choroby podstawowej. Średnia długość przeżycia chorych z aseptycznym ZOMR spowodowanym przerzutem do opon mózgowo-rdzeniowym m.in. raka piersi, czerniaka, chłoniaka wynosi od 3 do 4 miesięcy. W analizie retrospektywnej wyłoniono kilka czynników, które mają wskazywać na nieco dłuższe przeżycie. Jaeckle zaliczył do nich: wiek poniżej 60 lat, dłuższy przebieg choroby nowotworowej, dobrze kontrolowana choroba podstawowa, rak piersi, brak encefalopatii, brak uszkodzenia nerwów czaszkowych, niskie stężenie białka w PMR, łagodny przebieg ZOMR [145].

1.9.2 Powikłania wczesne aseptycznych ZOMRiM

Do wczesnych powikłań aseptycznych infekcji OUN zalicza się obrzęk mózgu, wodogłowie, zapalenie wyściółki komór oraz zawały mózgu spowodowane zapaleniem naczyń [146]. Masywny obrzęk mózgu spotyka się w ZM wywołanych przez wirus grypy typu A [10,25]. Do typowych cech infekcji OUN w przebiegu VZV zalicza się występowanie zapalenia dużych naczyń u osób immunokompetentnych i małych naczyń u osób z zaburzoną odpornością [46]. Wśród powikłań ogólnoustrojowych obserwuje się niewydolność oddechową lub nadnerczy, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, sepsę, zaburzenia rytmu serca lub hipotensję [2,18,83]. Krous i wsp. opisali powikłania ogólnoustrojowe u dzieci w przebiegu wirusowego ZOMR pod postacią neurogenego obrzęku płuc i kardiomegalii [135].

Podczas hospitalizacji mogą wystąpić objawy związane bezpośrednio z czynnikiem etiologicznym ZOMRiM. Przykładem może być zakażenie wirusem świnki - do typowych powikłań, występujących częściej wśród osób płci męskiej należy zapalenie trzustki, zapalenie jąder, rzadziej zaburzenia czynności nerek, zapalenie płuc, mięśnia sercowego czy wątroby. Innym, typowym powikłaniem związanym z tym czynnikiem etiologicznym jest upośledzenie słuchu, aż do głuchoty włącznie, występujące u około 5 na każde 10000 osób ze świnkowym ZOMR [15,36].

1.9.3 Powikłania późne aseptycznych ZOMRiM

Do niespecyficzných powikłań występujących po aseptycznych ZOMR zalicza się przewlekłe zmęczenie, zaburzenia koncentracji, niedowładów nerwów czaszkowych i rzadko drgawki [3,125]. Po świnkowym ZOMR, u ok. 60-70% osób, odnotowano trwające do kilku miesięcy po neuroinfekcji, pogorszenie koncentracji uwagi i pamięci świeżej oraz nadpobudliwość .

Do ciężkich, odległych powikłań ZM zalicza się napady padaczkowe, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, zaburzenia zachowania i zmiany emocjonalne oraz ogniskowe deficyty neurologiczne pod postacią: niedowładów, zaburzeń mowy. Do powikłań o łagodniejszym nasileniu zaliczyć można występowanie poinfekcyjnych bólów głowy, uszkodzenia nerwów czaszkowych [123]. Około połowa chorych z ZM, wypisanych ze szpitala w dobrym stanie, w okresie późniejszym wykazuje niezdolność do prawidłowego funkcjonowania ze względu na powstałe deficyty [34]. Rodzaj i częstość występowania późnych powikłań różni się w zależności od czynnika sprawczego ZM. Po zakażeniu TBEV u 39,5% chorych odnotowano wystąpienie długotrwałych powikłań o średnim lub ciężkim nasileniu, w tym u 17% chorych powikłania te okazały się trwałe: porażenia nerwów czaszkowych, dyzartria oraz zaburzenia umysłowe [147].

Infekcje układu nerwowego, bez względu na wiek, 11-krotnie zwiększają ryzyko pojawienia się napadów padaczkowych. ZM zwiększa ryzyko zachorowania na padaczkę aż 16-krotnie, natomiast aseptyczne ZOMR tylko 2-krotnie [66]. Dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych obecne jest u osób, u których drgawki pojawiły się już w trakcie ostrego ZM w porównaniu do chorych z ujemny wywiadem drgawkowym [149]. Innymi parametrami wskazującymi na zwiększone ryzyko wystąpienia padaczki po ZM jest znaczne nasilenie zaburzeń świadomości na początku choroby, zmiany zapalne w badaniach neuroobrazowych mózgowia oraz zwolniony zapis

EEG [134]. Największe ryzyko wystąpienia nieprovokowanych napadów obejmuje pierwsze pięć lat od zachorowania na infekcję OUN [149]. Najczęściej napady padaczkowe występują w przebiegu opryszczkowego ZM, w zależności od badań u 63% [150] do 75% [143] chorych. Innym czynnikiem etiologicznym ZM, w przebiegu którego często występują napady padaczkowe jest JEV [143].

1.10 Postępowanie terapeutyczne w aseptycznych ZOMRiM

Postępowanie z chorym na wirusowe ZOMRiM obejmuje szeroko rozumianą opiekę medyczną, mającą na celu ustabilizowanie stanu ogólnego chorego, zapobieganie komplikacjom i późniejszym powikłaniom [51]. W poszczególnych przypadkach, w zależności od objawów ubytkowych, potrzebna może być neurorehabilitacja obejmująca pomoc logopedyczną i psychologiczną [51].

Jak najszybsze podanie acyklowiru zalecane jest przy podejrzeniu opryszczkowego ZM, zarówno u dzieci jak i osób dorosłych [7,8,151,152]. W przypadku podejrzenia HSV jako czynnika sprawczego ZM, tym w także przy braku wykonania badania w kierunku ustalenia etiologii, zaleca się dożylnie (łac. *intravenosus* - i.v.) leczenie acyklowirem przez 14 dni [107]. Leczenie opryszczkowego ZM w dawce 10 mg/kg mc. co 8 godzin, zalecane jest przez 2 tygodnie, a w przypadku osób z immunosupresją przez 3 tygodnie. W przypadku noworodków zalecana dawka acyklowiru w opryszczkowym ZM wynosi 60 mg/kg mc./d [8,153,154]. W razie oporności na acyklowir w przebiegu opryszczkowego ZM, zalecany jest foscarnet i.v. w dawce 60 mg/kg mc. co 8 godzin przez 3 tygodnie [8,26,64]. Ze względu na konieczność podawania acyklowiru drogą pozajelitową, istnieją próby szukania innej terapii opryszczkowego ZM. Pouplin i wsp. wykazali, że w przypadku niemożności zastosowania acyklowiru i.v. u pacjentów dorosłych z opryszczkowym ZM, można podać walacyklowir doustnie, w dawce 1000 mg co 8 godzin przez 21 dni [155].

Pomimo, że w żadnym badaniu z grupą kontrolną nie oceniono skuteczności acyklowiru w leczeniu ZOMRiM w przebiegu VZV, zaleca się jednak podawanie tego leku i.v. [40]. W ZM spowodowanych przez VZV zalecana dawka acyklowiru jest taka sama jak w przypadku opryszczkowego ZM, jednak czas prowadzonej terapii powinien wynieść 3 tygodnie [8].

W ZM wywołanym CMV zaleca się połączenie gancyklowiru w dawce 5mg/kg mc. i.v. co 12 godzin z foscarnetem w dawce 60 mg/kg mc. i.v. co 8 godzin lub 90 mg/kg mc. i.v. co 12 godzin [8]. U osób z prawidłową odpornością zalecany czas kuracji wynosi 3 tygodnie, a u chorych z immunosupresją powinien zostać wydłużony do 6 tygodni [8,64].

W przebiegu ZM wywołanego HHV-6 odmianą A i B zaleca się terapię foscarnetem (60 mg/kg mc. i.v. co 8 godzin), natomiast neuroinfekcję spowodowaną tylko odmianą B HHV-6 można leczyć także gancyklowirem (5mg/kg mc. i.v. co 12 godzin) [156].

W przypadku ZM wywołanego wirusem grypy należy rozważyć leczenie oseltamivirem [64].

Neuroinfekcja wywołana przez *Cryptococcus neoformans* wg. zaleceń Tunkel i wsp. powinna być leczona amfoterycyną B i flucytozyną. Flukonazol jest lekiem pierwszego rzutu w infekcjach OUN spowodowanych *Coccidioides*, a lekami alternatywnymi jest itrakonazol, vorikonazol i amfoterycyna B. Amfoterycyna, a następnie itrakonazol zalecana jest w leczeniu ZOMRiM spowodowanym przez *Histoplasma* [64].

Zalecana terapia neuroinfekcji w przebiegu zakażenia *T.gondii* obejmuje pyrimetaminę z sulfadiazyną, albo klindamycyną [64].

Aktualnie brak wielośrodkowych badań wskazujących na pozytywną rolę terapii kortykosteroidami w przebiegu wirusowych infekcji OUN. Wg. zaleceń Steiner krótkotrwałe, duże dawki deksametazonu stosować można w przebiegu ciężkiego obrzęku mózgu w przebiegu ZM wywołanego HSV i VZV [8].

Plekonaryl może być stosowany w przebiegu enterowirusowych ZM.

W leczeniu ADEM zalecane jest leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów. W poszczególnych przypadkach stosuje się też plazmaferezę lub immunoglobuliny i.v. [10].

1.11 Kwestie sporne dotyczące aseptycznych ZOMRiM

Według obowiązujących zaleceń, u każdej osoby z podejrzeniem neuroinfekcji należy wykonać badanie PMR. Jednak w świetle aktualnej wiedzy o łagodnym przebiegu aseptycznych ZOMR, u części osób podejrzanych o ten typ infekcji OUN odstępuje się niekiedy od hospitalizacji i wykonania NL. Ciovacco i Baraff w swojej pracy proponują zaniechanie badania PMR u osób dorosłych, prezentujących objawy ZOMR powyżej 48 godzin (ból głowy, sztywność karku, ew. gorączka, ból mięśni, fotofobia), bez ogniskowych deficytów neurologicznych, z prawidłowym stanem świadomości [157].

II. CELE PRACY

1. Określenie różnic w zakresie objawów podmiotowych i przedmiotowych w przebiegu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u dzieci i dorosłych.
2. Poszukiwanie zależności w wynikach badań laboratoryjnych i dodatkowych u dzieci i dorosłych z uwzględnieniem lokalizacji procesu zapalnego w ośrodkowym układzie nerwowym.
3. Dokonanie analizy w zakresie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz wyników badań dodatkowych osób zmarłych i wyleczonych.

III. MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ.

3.1 Kryteria kwalifikacji i dyskwalifikacji

Dokonano retrospektywnej analizy porównawczej 124 chorych hospitalizowanych w latach 2005-2010 na oddziałach: Oddział Neurologiczny z Zespołem ds. Stwardnienia Rozsianego Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu (n=56), Oddział Obserwacyjno-Zakaźny dla Dorosłych i Dzieci Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu (n=54), Oddział Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kaliszu (n=3), Oddział Dziecięcy SPZOZ w Międzychodzie (n=4), Oddział Dziecięcy SPZOZ w Szamotułach (n=4), Oddział Dziecięcy SPZOZ w Kościanie (n=2), Oddział Dziecięcy SPZOZ w Nowym Tomyszu (n=1).

Kryteriami kwalifikacji chorych do pracy było zakwalifikowanie ich do jednego z dwóch typów neuroinfekcji: aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowy zdefiniowano na podstawie:

- obecności objawów klinicznych sugerujących zajęcie procesem zapalnym opon mózgowo-rdzeniowych: gorączki, dolegliwości bólowych głowy, objawów oponowych.
- wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego:
 - pleocytoza >5/ul ;
 - ujemnego wyniku posiewu PMR w kierunku infekcji bakteryjnej.

Zapalenie mózgu zdefiniowano na podstawie:

- obecności objawów klinicznych sugerujących zajęcie procesem zapalnym miąższu mózgu: gorączki, dolegliwości bólowych głowy, zaburzeń zachowania, zaburzeń poznawczych, ogniskowych objawów neurologicznych, napadów drgawkowych,
- wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego:
 - ujemny wynik posiewu PMR w kierunku infekcji bakteryjnej,

Obecność pleocytozy w PMR nie była koniecznym warunkiem do postawienia rozpoznania ZM.

Kryteriami dyskwalifikacji z badania było:

- potwierdzenie badaniami laboratoryjnymi etiologii: bakteryjnej, grzybiczej, oraz zakażenia HIV,
- obecność klinicznych lub laboratoryjnych wykładników: encefalopatii, zaburzeń psychiatrycznych, zaburzeń naczyniowych oraz zatrucia.

Dla zwiększenia prawdopodobieństwa wirusowej etiologii infekcji OUN, u wszystkich osób w badaniu PMR :

- obecna była limfocytarna pleocytoza,
- poziom glukozy był prawidłowy lub tylko nieznacznie obniżony.

Analizowana populacja została wstępnie podzielona na dwie główne grupy wiekowe: osoby dorosłe (powyżej 18r.ż.) i dzieci. Celem dokładniejszej oceny obie grupy zostały dodatkowo podzielone na podgrupy wiekowe: poniżej 4r.ż.; 5-12r.ż.; 13-17r.ż. ; 18-50r.ż. i powyżej 50r.ż. Podział na podgrupy wiekowe został dokonany ze względu na:

- przypuszczalne podobieństwo stanu odporności gospodarza (nieodjrzałość układu immunologicznego w wieku dziecięcym, obecność chorób współistniejących, ryzyko immunosupresji, starzenie się układu immunologicznego w wieku dorosłym),
- obecność podobnych czynników środowiskowych (zamknięte grupy społeczne: żłobek, przedszkole, szkoły),
- możliwość identycznego czynnika sprawczego (np. obecność typowych infekcji wieku dziecięcego).

Ze względu na charakter pracy, będący analizą retrospektywną danych uzyskanych z dokumentacji medycznych pochodzących z kilku ośrodków leczniczych, w poszczególnych przypadkach dane kliniczne oraz wyniki badań dodatkowych nie zostały uzyskane od całej populacji. Na wykorzystanie danych z dokumentacji chorych uzyskano zgodę Dyrektorów poszczególnych placówek.

3.2 Metodyka analizy obrazu klinicznego i badań dodatkowych

U wszystkich osób włączonych do badania, przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe i badanie PMR. Przeprowadzona analiza grup i podgrup wiekowych objęła ocenę obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych: laboratoryjnych, radiologicznych oraz elektroencefalograficznych.

3.2.1 Metodyka analizy obrazu klinicznego

3.2.1.1 Metodyka analizy obrazu klinicznego chorych przed hospitalizacją

Badana populacja została analizowana pod kątem:

1. Cech demograficznych: wieku, płci, miesiąca zachorowania.
2. Dominującej lokalizacji zajęcia OUN:
 - o ZOMR,
 - o ZM.
3. Czynnika etiologicznego infekcji OUN.
4. Występowania infekcji OUN w wywiadzie.
5. Obecności immunosupresji i przewlekłych chorób współistniejących.
6. Występowania zakażenia w okresie poprzedzającym (do 30 dni) hospitalizację (infekcja dróg oddechowych, układu moczowego, nieżyt żołądkowo-jelitowy, ospa wietrzna, półpasiec, nagminne zapalenie przyusznic, opryszczka, infekcja ucha zewnętrznego).
7. Obecności i czasu trwania dolegliwości, będących powodem zgłoszenia się do szpitala, podawanych przez chorych lub zauważonych przez członków ich rodziny:
 - o podwyższonej temperatury ciała,
 - o bólów głowy,
 - o nudności lub/i wymiotów,
 - o zawrotów głowy lub/i zaburzeń równowagi,
 - o napadów drgawkowych.
8. Obecności objawów klinicznych odnotowanych przez lekarza w Izbie Przyjęć (IP):
 - o objawów oponowych,
 - o ogniskowych deficytów neurologicznych,
 - o zaburzeń zachowania,
 - o zaburzeń czynności poznawczych,
 - o nadwrażliwości na światło lub/i hałas,
 - o wysokości temperatury ciała,
 - o wartości ciśnienia tętniczego.
9. Współwystępowania najczęstszych dolegliwości i objawów infekcji OUN:
 - o dolegliwości bólowych głowy i podwyższonej temperatury ciała (w wywiadzie),
 - o dolegliwości bólowych głowy i objawów oponowych,
 - o podwyższonej temperatury ciała (w wywiadzie) i objawów oponowych,
 - o dolegliwości bólowych głowy, podwyższonej temperatury ciała (w wywiadzie), objawów oponowych,

- o dolegliwości bólowych głowy, podwyższonej temperatury ciała (w wywiadzie), objawów oponowych i zaburzeń zachowania.

10. Obecności potencjalnych ognisk zapalnych w momencie hospitalizacji.

Obecność niektórych dolegliwości uzyskanych z wywiadu, nie została odnotowana w przypadku każdej osoby. Najczęstszą przyczyną był młody wiek chorego, albo też stan chorego w momencie przyjęcia do szpitala (obecność zaburzeń świadomości lub/i funkcji poznawczych).

W pracy uwzględniono następujące objawy oponowe: sztywność karku, objaw Kerniga (górnym, dolnym) – oceniany łącznie, objaw Brudzińskiego (karkowy, policzkowy, łonowy) – oceniany łącznie.

Za objawy zaburzeń zachowania, wynikające z ogólnej dysfunkcji mózgowia uznano: jakościowe zaburzenia świadomości (splątanie, majaczenie), ilościowe zaburzenia świadomości (senność, półśpiączka i śpiączka) oraz zmiany dotychczasowego zachowania.

Wśród chorych włączonych do pracy zaburzenia zachowania najczęściej wynikały z ilościowych zaburzeń świadomości, rzadziej występowało nadmierne pobudzenie psychoruchowe.

Za objawy zaburzeń czynności poznawczych uznano nagłe zaburzenia pamięci, orientacji.

Za objawy ogniskowego uszkodzenia mózgowia uznano: deficyty siły mięśniowej, zaburzenia czucia, zaburzenia zborności, obecność objawów patologicznych, uszkodzenia nerwów czaszkowych.

U chorych zakwalifikowanych do pracy wystąpiły następujące deficyty neurologiczne: niedowłady kończyn, uszkodzenie nerwów czaszkowych, zaburzenia zborności, objawy patologiczne.

3.2.1.2 Metodyka analizy obrazu klinicznego chorych podczas hospitalizacji

1. Pomiar parametrów życiowych: wartości ciśnienia tętniczego i wysokości temperatury ciała.

W pracy posłużono się następującym podziałem podwyższonej temperatury ciała [157]:

- stan podgorączkowy <38 °C
- gorączka niska: 38-38,5°C
- gorączka umiarkowana: 38,5-39°C
- gorączka wysoka:>39-40°C

Na potrzeby tej pracy, przyjęto analizę oceny temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala oraz w 3. i w 7. dobie hospitalizacji.

W pracy posłużono się następującymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi [158,159]:

- Nadciśnienie tętnicze:
 - o < 6 m.ż.> 110/64 mmHg
 - o 7-24 m.ż. > 115/80 mmHg
 - o 3-6 r.ż.: RR rozkurczowe >85 mmHg
 - o 7-12 r.ż.: RR rozkurczowe >90 mmHg
 - o 12-17 r.ż.: RR rozkurczowe>95 mmHg
 - o >18 r.ż. : RR skurczowe≥140mmHg lub/ i RR rozkurczowe≥90 mmHg

Przyjęto ocenę wysokości wartości ciśnienia tętniczego przy przyjęciu i w 7. dobie hospitalizacji.

Ze względu na charakter pracy, będący analizą retrospektywną danych uzyskanych z dokumentacji medycznych pochodzących z kilku ośrodków leczniczych, nie uzyskano wszystkich analizowanych parametrów u poszczególnych chorych.

2. Oceniono wystąpienie powikłań podczas hospitalizacji:

- o wynikających z infekcji OUN,
- o wynikających z obecności choroby zakaźnej, uznanej za objawową infekcję podczas hospitalizacji,
- o z zastosowanej farmakoterapii ,

- o niejasnej przyczynie.

3.2.2 Metodyka analizy profilu laboratoryjnego

W ocenie wyników laboratoryjnych nie posługiwano się wynikami liczbowymi ze względu na:

- zmienność wartości referencyjnych poszczególnych wyników w zależności od: wieku, płci,
- różnicę wartości referencyjnych w zależności od norm poszczególnych laboratoriów przyszpitalnych, w których były wykonywane badania,
- zmienność wartości referencyjnych dla poszczególnego badania w obrębie tego samego laboratorium w przeciągu 5-letniej analizy.

W pracy posłużono się analizą wyników parametrów krwi oznaczonych jako: prawidłowe, podwyższone oraz analizą wielokrotności podwyższonych wyników.

3.2.2.1 Metodyka analizy profilu laboratoryjnego z surowicy krwi

W stosunku do grup i podgrup wiekowych oraz lokalizacji procesu zapalnego w OUN, dokonano oceny częstości wystąpienia nieprawidłowości określonych wyników badań laboratoryjnych będących:

1. Wykładnikami procesu zapalnego: CRP, WBC, OB.

Dokonano oceny korelacji współwystępowania poszczególnych wykładników stanu zapalnego we krwi:

- CRP a WBC,
- CRP a OB,
- WBC a OB.

Dokonano oceny korelacji poszczególnych wykładników stanu zapalnego we krwi z poszczególnymi objawami neuroinfekcji.

- Objawy oponowe a WBC, CRP, OB.,
 - Bóle głowy a WBC, CRP, OB.
2. Wykładnikiem zaburzeń koagulologicznych: PLT
 3. Wykładnikami dysfunkcji narządowej: kreatynina (ang. *creatinine* – CREA), aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine transaminase* – ALT), aminotransferaza asparaginowa (ang. *aspartate aminotransferase* –AST), glukoza, amylaza.

3.2.2.2 Metodyka analizy profilu laboratoryjnego z PMR

Wszyscy pacjenci włączeni do pracy mieli wykonane jedno badanie PMR T1, celem potwierdzenia rozpoznania infekcji OUN. Kontrolne badanie PMR T2 wykonano u 61 osób, PMR T3 u 24 osób, a PMR T4 u 6 osób z populacji badanej.

Dla potrzeb tej pracy analizą statystyczną objęto następujące parametry PMR:

- wysokość pleocytozy i jej zmienność w badaniach kontrolnych,
- stężenie białka i jego zmienność w badaniach kontrolnych,
- stężenie albumin,
- indeks IgG,
- obecność prążków oligoklonalnych.

Nie oceniono wskaźnika glukozy ze względu na niemożność ustalenia odstępu czasowego pomiędzy badaniem glukozy z surowicy i z PMR chorych.

Badania dodatkowe z PMR: stężenie albumin, ocena indeksu IgG, badanie w kierunku obecności prążków oligoklonalnych, zostały wykonane tylko u części osób dorosłych.

U żadnego chorego nie była wykonana ocena stężenia mleczanów, PCT, CRP w PMR.

Przeprowadzono korelację poszczególnych wyników PMR (pleocytoza, stężenie białka, albumin, indeks IgG, prążki oligoklonalne) z typowymi objawami neuroinfekcji: objawami oponowymi, bólami głowy, gorączką.

Przeprowadzono korelację poszczególnych wyników PMR (pleocytoza, stężenie białka, albumin, indeks IgG, prążki oligoklonalne) z laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego w surowicy: WBC, CRP, OB.

3.2.3 Metodyka analizy badań radiologicznych

3.2.3.1 Badania neuroobrazowe mózgowia

Większość chorych miało wykonane badanie neuroobrazowe mózgowia:

- badanie TK mózgowia wykonano u 87 chorych (u 61 osób przy przyjęciu, u 26 osób podczas hospitalizacji), w tym u n=70 dorosłych, n=17 dzieci,
- badanie MR mózgowia wykonano u 15 chorych (podczas hospitalizacji), w tym u n=14 dorosłych i n=1 dzieci.

Dokonano oceny częstości występowania typowych objawów i powikłań infekcji OUN widocznych w badaniach neuroobrazowych mózgowia.

3.2.3.2 Pozostałe badania radiologiczne

Przy przyjęciu do szpitala zostały wykonane badania radiologiczne w celu wykrycia ognisk zapalnych:

- klatki piersiowej u 66 chorych, w tym u n= 57 dorosłych, n= 9 dzieci,
- zatok przynosowych u 45 chorych, w tym u n=42 dorosłych, n=3 dzieci

3.2.4 Metodyka analizy badań elektroencefalograficznych

U 34 osób (n=30 dorosłych, n=4 dzieci) podczas hospitalizacji, w różnym odstępie czasu od przyjęcia, wykonano badanie EEG. Dokonano oceny częstości występowania zaburzeń w zapisie EEG w zależności od lokalizacji procesu zapalnego w OUN. W przypadku 5 osób wykonano badanie kontrolne.

3.3 Metodyka analizy danych osób zmarłych

Dokonano oceny danych demograficznych, częstości występowania objawów ZOMRiM, wyników badań laboratoryjnych surowicy i PMR oraz badań dodatkowych osób zmarłych w przebiegu ZM. Przeprowadzono zestawienie poszczególnych wyników osób zmarłych i wyleczonych z ZM.

3.4 Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10.0 (StatSoft) oraz z StatXact v. 3.0 (Cytel Software Corporation).

Porównania grup dokonano przy pomocy testów nieparametrycznych, ponieważ dane nie spełniały założenia o normalności rozkładu. Normalność rozkładu sprawdzano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Porównania dwóch grup wykonano przy pomocy testu Manna-Whitey'a, a przy porównaniu więcej niż dwóch grup jednocześnie, zastosowano test Kruskala-Wallisa. W przypadku występowania istotnych różnic zastosowano testy post-hoc Dunn'a w celu wyznaczenia grup jednorodnych. Porównania danych w skali nominalnej wykonano przy pomocy testu niezależności chi-kwadrat lub w przypadku występowania zerowych liczebności zastosowano odpowiednio dokładny test Fishera lub test Fishera- Freemana-Haltona. Do porównania rozkładu procentowego między badanymi grupami, zastosowano test wskaźnika struktury.

Analizy zależności między badanymi cechami dokonano przy pomocy współczynnika korelacji rangowej Spearmana, a jego istotność testowano przy pomocy testu t-Studenta.

Wszystkie testy analizowano na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

Powyższej oceny statystycznej dokonano w Zakładzie Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

3.5 Komisja Bioetyczna

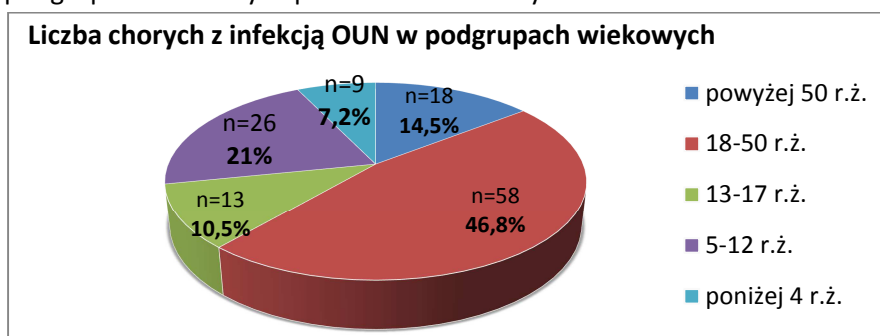
Do opracowania wyników wykorzystanych w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały uzyskane informacje pochodzące z dokumentacji archiwalnej chorych. Praca będąca badaniem retrospektywnym, nie ma cech eksperymentu medycznego i nie podlega tym samym ocenie Komisji Bioetycznej.

IV. WYNIKI BADAŃ

4.1 Analiza demograficzna i epidemiologiczna badanej populacji

Do oceny włączono 124 osób z infekcją OUN. Na podstawie wieku, badana populacja została podzielona na dwie grupy: dorosłych i dzieci. Badaniem objęto 76 osób dorosłych, co stanowi 61,3% badanej populacji i 48 dzieci, co stanowi 38,7% grupy badanej. Najmłodszy chory miał 4 tygodnie, najstarszy 80 lat. Średnia wieku całej populacji wyniosła 27,1 lat, dorosłych 38,38 lat, a dzieci 9,3 lat.

Grupa osób dorosłych została podzielona na dwie podgrupy, a grupa dzieci na 4 podgrupy, według, ustalonego we wstępie pracy, wieku. Procentowy udział chorych w poszczególnych podgrupach wiekowych przedstawiono na Rycinie 1.



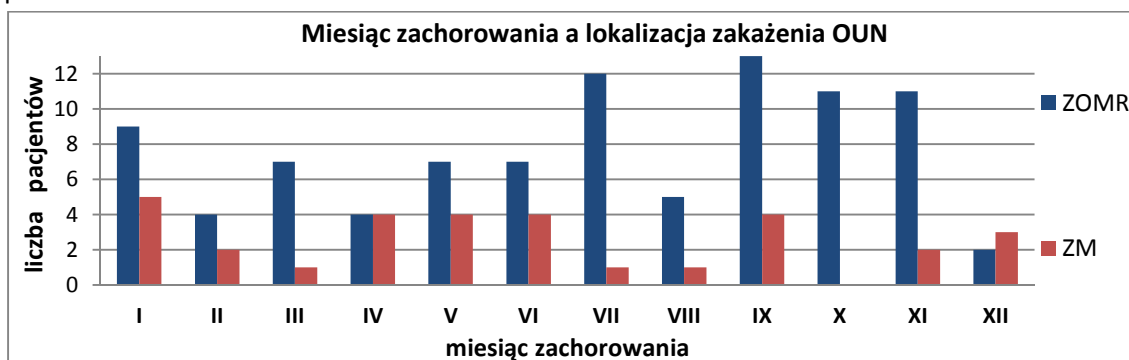
Rycina 1. Rozkład i liczebność badanych podgrup wiekowych.

W badanej populacji ZOMR wystąpiło częściej niż ZM zarówno u dorosłych jak i dzieci. Procentowy udział grup chorych w poszczególnych infekcjach OUN przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Procentowy rozkład głównych grup wiekowych w ZOMR i ZM.

Typ infekcji OUN		ZOMR n=93; 75%		ZM n=31; 25%	
Grupa wiekowa	n	n	%	n	%
Dorośli	n=76	n=59	47,58 %	n=17	13,71 %
Dzieci	n=48	n=34	27,42 %	n=14	11,29 %

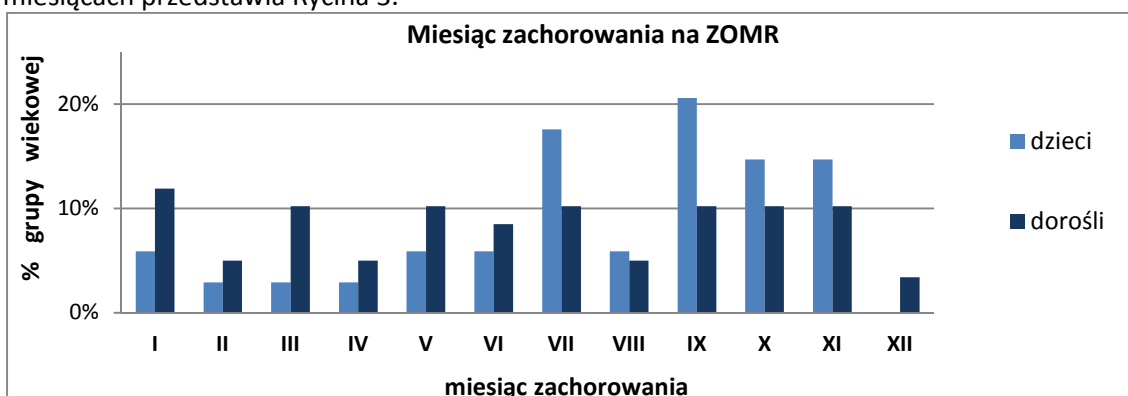
Analizą objęto miesiąc wystąpienia objawów zapalenia układu nerwowego w badanej populacji. Rozkład wstąpienia zachorowań na ZOMR i ZM w poszczególnych miesiącach, w badanej populacji obrazuje Rycina 2. Przypadki zachorowań na ZOMR wystąpiły w każdym miesiącu, o największym nasileniu jesienią, najrzadziej w grudniu. Najwięcej osób zachorowało na ZM w styczniu, następnie w miesiącach wiosennych oraz we wrześniu. Nie odnotowano żadnego przypadku ZM w październiku.



Rycina 2. Rozkład zachorowania na ZOMR i ZM w poszczególnych miesiącach.

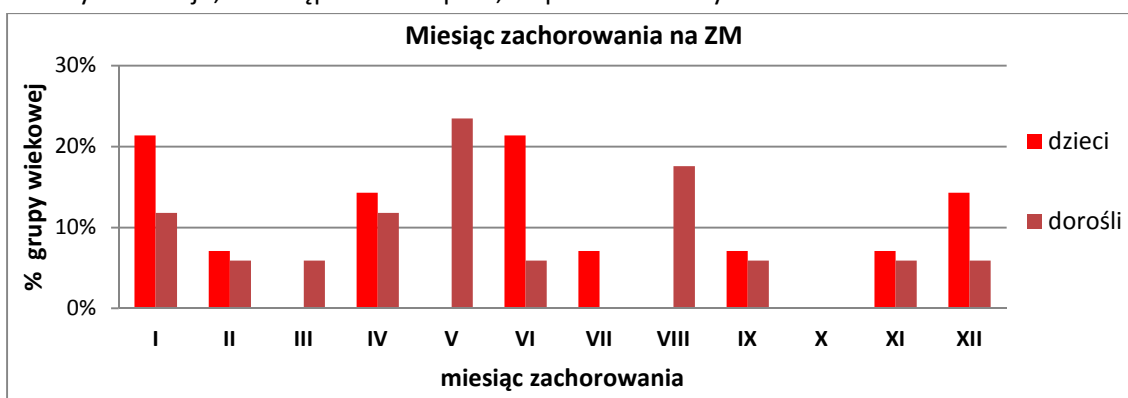
Częstość zachorowań na ZOMR u dzieci była wyższa w miesiącach jesiennych. Natomiast zachorowanie na ten typ neuroinfekcji w grupie dorosłych rozłożyło się bardziej równomiernie w

ciągu roku (I, III, V-VII, IX-XI). Rozkład zachorowań dzieci i dorosłych na ZOMR w poszczególnych miesiącach przedstawia Rycina 3.



Rycina 3. Rozkład zachorowań dzieci i dorosłych na ZOMR w poszczególnych miesiącach.

Częstość zachorowań na ZM u dzieci była najwyższa w styczniu i czerwcu, natomiast w grupie dorosłych w maju, a następnie w sierpniu, co przedstawia Rycina 4.



Rycina 4. Rozkład zachorowań dzieci i dorosłych na ZM w poszczególnych miesiącach.

4.1.1 Charakterystyka badanych głównych grup wiekowych

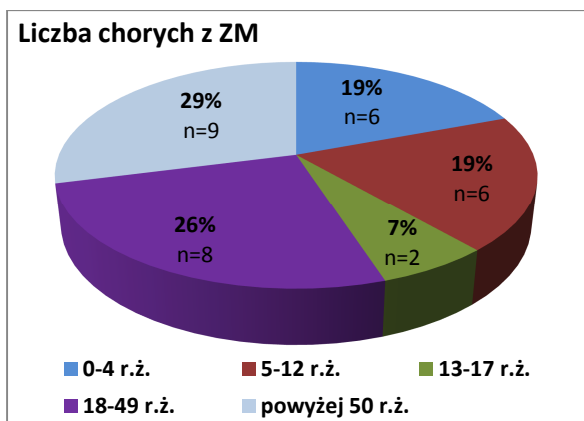
Badanie objęło 66 chorych płci męskiej (53,22% populacji) i 58 chorych płci żeńskiej (46,78% populacji). Nieco częściej objawy ZM wystąpiły w populacji u płci żeńskiej (n=18; 58,06%) niż męskiej (n=13; 41,94%), co przedstawia Tabela 5. Natomiast ZOMR zostało częściej odnotowane u płci męskiej (n=53; 56,99%), niż żeńskiej (n=40; 43,01%). Ocena występowania poszczególnych zakażeń OUN w zależności od płci nie wykazała istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$).

Tabela 5. Charakterystyka demograficzna i epidemiologiczna populacji.

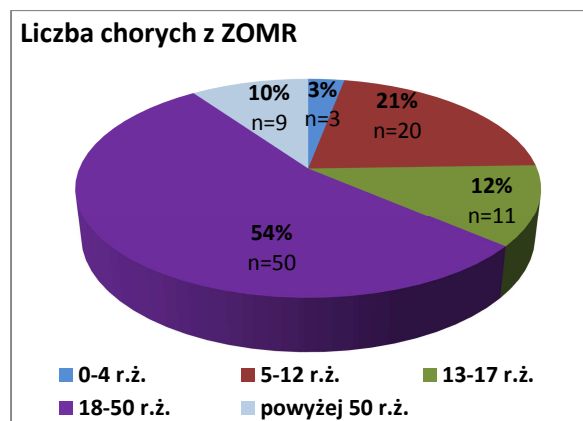
Płeć	Typ infekcji OUN	ZOMR	ZM
DOROŚLI			
żeńska		n=26	n=9
męska		n=33	n=8
DZIECI			
żeńska		n=14	n=9
męska		n=20	n=5

4.1.2 Charakterystyka badanych podgrup wiekowych

ZOMR wystąpiło częściej niż ZM między 5. a 50.r.ż. Dwukrotnie częściej ZM wystąpiło w podgrupie najmłodszych dzieci tj. poniżej 4.r.ż. Rozkład częstości występowania ZM w podgrupach wiekowych obrazuje Rycina 5, a ZOMR przedstawiono na Rycinie 6.



Rycina 5. Procentowy rozkład liczby ZM w podgrupach wiekowych.



Rycina 6. Procentowy rozkład liczby ZOMR w podgrupach wiekowych.

Ogólna analiza badanych podgrup chorych pod względem płci w ZOMR i w ZM została przedstawiona w Tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka demograficzna podgrup wiekowych w ZOMR i w ZM.

Podgrupa wiekowa	Płeć	ZOMR		ZM	
		żeńska	męska	żeńska	męska
Poniżej 4 r.ż.		n=3	n=0	n=4	n=2
5-12 r.ż.		n=6	n=14	n=5	n=1
13-17 r.ż.		n=5	n=6	n=0	n=2
18-50 r.ż.		n=21	n=29	n=2	n=6
Powyżej 50 r.ż.		n=5	n=4	n=7	n=2

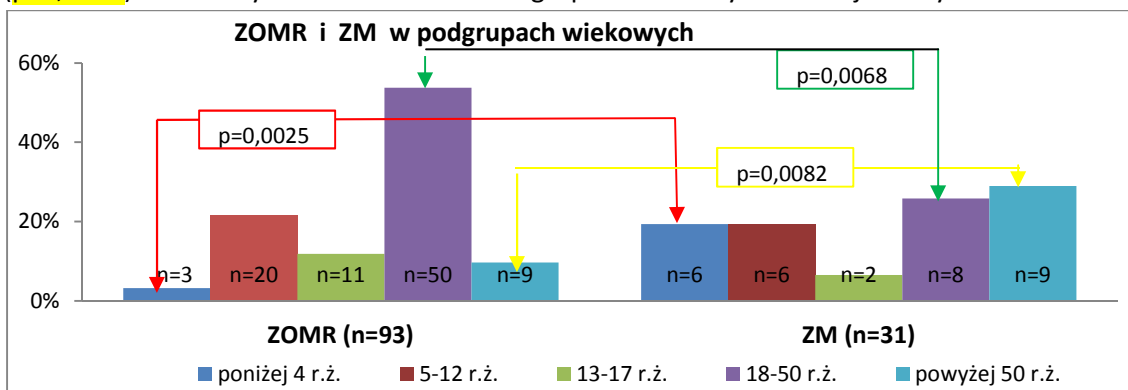
4.1.3 Analiza porównawcza głównych grup wiekowych

W analizowanej grupie u 93 chorych (75% populacji) rozpoznano ZOMR: u 59 dorosłych (77,63% grupy dorosłej) i 34 dzieci (70,83% grupy dzieci). Wśród 31 chorych (25% populacji) z ZM było 17 dorosłych (22,37% grupy dorosłej) i 14 dzieci (29,17% grupy dziecięcej).

Oceniając częstość występowania ZOMR i ZM, nie wykazano, aby któraś z postaci zakażenia układu nerwowego wystąpiła znacząco częściej wśród dzieci lub dorosłych ($p > 0,05$).

4.1.4 Analiza porównawcza podgrup wiekowych

Analizie poddano częstość występowania ZOMR i ZM w każdej podgrupie wiekowej. W zależności od wieku ZM wystąpiło istotnie częściej w skrajnych podgrupach wiekowych: poniżej 4 r.ż. ($p=0,0025$) i u osób powyżej 50 r.ż. ($p=0,0082$). Choć ZOMR było dominującym typem zakażenia OUN między 5. a 50. r.ż., ale statystycznie częściej wystąpiło tylko w podgrupie między 18. a 50. r.ż. ($p=0,0068$). Ilościowy rozkład ZOMR i ZM w grupach wiekowych widnieje na Rycinie 7.



Rycina 7. Ilościowy rozkład ZOMR i ZM w podgrupach wiekowych.

Nie wykazano statystycznie istotnej zależności między miesiącem zachorowania w każdej badanej podgrupie wiekowej, a lokalizacją procesu zapalnego w OUN ($p > 0,05$).

4.1.5 Charakterystyka czynnika etiologicznego badanej populacji

W badanej populacji tylko u 3 chorych została potwierdzona etiologia zakażenia za pomocą badań laboratoryjnych. W przypadku jednej osoby dorosłej z ZM, za pomocą badania PMR metodą PCR, ustalono zakażenie HSV. W przypadku drugiej osoby dorosłej z ZOMR, w surowicy wykryto przeciwciała przeciwko enterowirusom w klasie IgM metodą ELISA. U jednego dziecka stwierdzono dodatni wynik w surowicy krwi przeciwciał w klasie IgM i IgG w kierunku zakażenia EBV.

Podczas pobytu w szpitalu wysunięto na podstawie objawów infekcji poprzedzającej, w niewielkim odstępie czasu hospitalizację, przypuszczalną przyczynę infekcji OUN. W przypadku 2 osób dorosłych i 8 dzieci było to nagminne zapalenie przyusznic. Biegunka o etiologii adenowirusowej poprzedziła neuroinfekcję u 1 dziecka. U siedmiorga dzieci hospitalizację poprzedzało zachorowanie na ospę wietrzna. 3 osoby dorosłe, przy przyjęciu do szpitala, miały zmiany skórne w przebiegu półpaśca w przewodach słuchowych zewnętrznych, a 2 na skórze tułowia. Jedno dziecko miało zmiany opryszczkowe na błonie śluzowej jamy ustnej 10 dni przed hospitalizacją.

4.1.6 Ocena częstości występowania ZOMRiM w wywiadzie

Przebycie ZOMR w przeszłości podało 6 kobiet (6,45% populacji badanej), żaden mężczyzna. W zależności od typu aktualnie analizowanej neuroinfekcji było to 5 osób z ZOMR (5,37% osób z ZOMR) i jedna osoba z ZM (3,2% osób z ZM).

4.1.7 Ocena częstości występowania immunosupresji

U 10 chorych odnotowano różne stany powodujące immunosupresję, nieznamienne częściej u płci żeńskiej (12%) niż męskiej (4,5%). Stan obniżonej odporności wykazano u jednego dziecka (2% grupy badanej) i 9 osób dorosłych (11,8% grupy badanej).

14-letnie dziecko w okresie poprzedzającym ZOMR otrzymało dokanałowo chemioterapię (cytarabina) z powodu zajęcia układu nerwowego w przebiegu chłoniaka B-komórkowego.

U 3 osób dorosłych stwierdzono zależność alkoholową, z czego jedna osoba leczyła się również z powodu cukrzycy. Hiperglikemia występowała w dwóch innych przypadkach. U 3 osób odnotowano chorobę rozrostową (szpiczak ($n=1$), podczas hospitalizacji rozpoznano nowotwór płuc ($n=1$) oraz rozsiały proces nowotworowy w obrębie narządów miednicy mniejszej ($n=1$)). Jedna osoba leczona była przewlekłe glikokortykosteroidami z powodu tocznia układowego i twardziny.

Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy występowaniem immunosupresji, a lokalizacją zmian zapalnych w OUN: po 50% spośród obciążonej grupy miało objawy ZOMR i ZM.

4.1.8 Ocena występowania innych chorób współistniejących

Wśród 18 osób dorosłych (23,68%) współwystępowały inne, niż przedstawione powyżej jednostki chorobowe, tj. nadciśnienie tętnicze ($n=9$), choroba niedokrwienna serca ($n=4$), zaburzenia rytmu serca ($n=3$), niedoczynność tarczycy ($n=3$), celiakia ($n=1$), choroba Leśniowskiego-Crohna ($n=1$). W 4 przypadkach, u poszczególnych osób, współwystępowało kilka chorób przewlekłych. Podczas hospitalizacji u jednej osoby rozpoznano sarkoidozę.

Choroba współistniejąca, pod postacią alergii wziewnej, odnotowana została u jednego dziecka (2,08% grupy dziecięcej).

4.2 Analiza przebiegu klinicznego przed hospitalizacją z powodu ZOMRiM

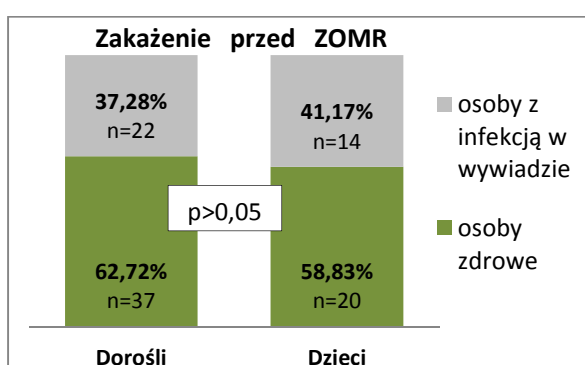
W populacji badanej dokonano ocenę obecności zakażenia w okresie do 30 dni poprzedzających hospitalizację, ogólnie w odniesieniu do ZOMRiM oraz osobno do poszczególnych lokalizacji procesu zapalnego w obrębie układu nerwowego.

4.2.1 Ocena obecności zakażenia w okresie poprzedzającym ZOMRiM

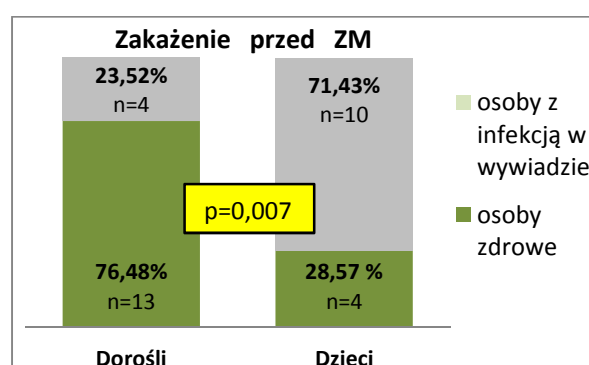
Infekcja w okresie poprzedzającym przyjęcie do szpitala została odnotowana u 50 chorych (40,3% populacji): u 26 spośród 76 dorosłych (34%) i u 24 z pośród 48 dzieci (50%). Dodatkowo jedno dziecko, 14 dni przed objawami ZM, było szczepione przeciwko odrze, śwince i różycy.

4.2.1.1 Analiza częstości wystąpienia zakażenia przed ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Infekcja w okresie poprzedzającym hospitalizację z powodu ZOMR została zgłoszona przez 36 z pośród 93 chorych (38,7%) nieco częściej u dzieci (41,17%) niż u osób dorosłych (37,28%). Nie osiągnięto statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania infekcji w okresie poprzedzającym ZOMR w grupie dzieci v. dorośli (Rycina 8). Natomiast 14 spośród 31 osób (45,16%) z ZM podało przebycie infekcji w okresie poprzedzającym. Infekcja w okresie poprzedzającym ZM wystąpiła statystycznie częściej w grupie dzieci (76,48%) niż w grupie dorosłych (28,57%) ($p=0,007$) (Rycina 9).



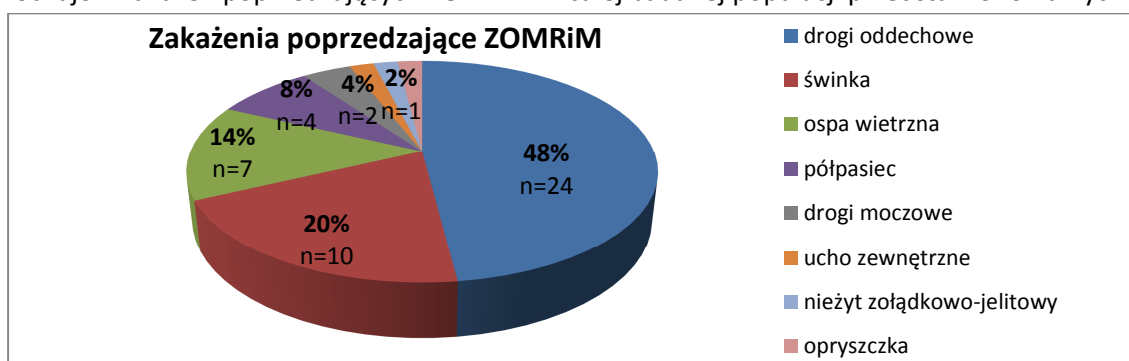
Rycina 8. Ocena częstości występowania zakażenia przed ZOMR w głównych grupach wiekowych.



Rycina 9. Ocena częstości występowania zakażenia przed ZM w głównych grupach wiekowych.

4.2.1.2 Analiza manifestacji klinicznej zakażenia poprzedzającego ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Analizą objęto rodzaj i częstość występowania wszystkich manifestacji klinicznych zakażenia, które wystąpiło do 30 dni przed przyjęciem do szpitala z powodu infekcji OUN. Procentowy rozkład rodzajów zakażeń poprzedzających ZOMRiM w całej badanej populacji przedstawiono na Rycinie 10.



Rycina 10. Procentowy rozkład rodzajów zakażeń poprzedzających ZOMRiM w populacji.

Trzema najczęściej występującymi manifestacjami klinicznymi zakażenia w okresie poprzedzającym ZOMRiM były: zakażenia dróg oddechowych (n=24; 48%), nagminne zapalenie przyusznicy (n=10; 20%) oraz ospa wietrzna (n=7; 14%).

Najczęściej podawanym zakażeniem wśród dorosłych była infekcja dróg oddechowych (n= 17), która stanowiła 65,38 % wszystkich rodzajów infekcji. W tej grupie innymi, rzadziej występującymi

infekcjami był: półpasiec (n=4), zakażenie układu moczowego (n= 2), nagminne zapalenie przyusznic (n=2) i zapalenie ucha zewnętrznego (n= 1).

U dzieci dominowały typowe choroby wieku dziecięcego: nagminne zapalenie przyusznic (n=8; 33,32%) i ospa wietrzna (n=7; 29,17%) oraz infekcje układu oddechowego (n=7; 29,17%). Rzadszym objawem infekcji u dzieci był nieżyt żołądkowo-jelitowy (n=1) i opryszczka (n=1).

Częstość występowania i rodzaj zakażeń poprzedzających ZOMRiM u dzieci i dorosłych przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Częstość występowania i rodzaj zakażeń poprzedzających ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa	dzieci n=24		dorośli n=26		P
infekcja dróg oddechowych	n=7	29,17%	n=17	65,38%	=0,01
infekcja układu moczowego	n=0	-	n=2	7,69%	>0,05
infekcja ucha zewnętrznego	n=0	-	n=1	3,85%	>0,05
nieżyt żołądkowo-jelitowy	n=1	4,17%	n=0	-	>0,05
ospa wietrzna	n=7	29,17%	n=0	-	=0,0029
półpasiec	n=0	-	n=4	15,38%	=0,0451
nagminne zapalenie przyusznic	n=8	33,32%	n=2	7,69%	=0,0235
opryszczka	n=1	4,17%	n=0	-	>0,05

Po uwzględnieniu faktu, że ospa wietrzna i półpasiec powodowane są przez ten sam czynnik etiologiczny, to infekcje te są drugimi, po zakażeniach układu oddechowego, najczęstszymi infekcjami w okresie poprzedzającym zakażenie OUN (22% wszystkich infekcji).

4.2.1.3 Analiza manifestacji klinicznej zakażenia poprzedzającego ZOMRiM w podgrupach wiekowych

Przeprowadzono szczegółową analizę częstości występowania infekcji w okresie poprzedzającym zakażenie OUN w odniesieniu do wszystkich podgrup wiekowych. Powyżej 13 r.ż. ZOMRiM poprzedzone było najczęściej objawami zakażeniem układu oddechowego, a w przypadku dzieci młodszych – chorobami zakaźnymi wieku dziecięcego.

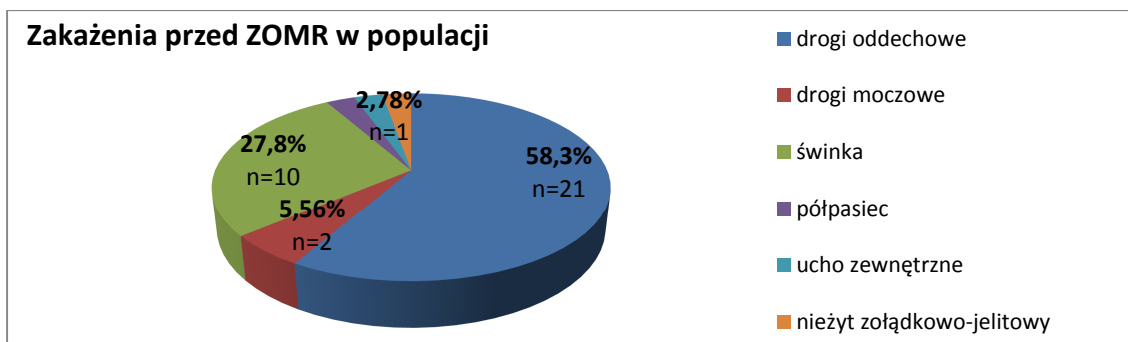
Procentowy rozkład manifestacji klinicznej zakażeń poprzedzających ZOMRiM w podgrupach wiekowych przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Częstość występowania i rodzaj zakażeń poprzedzających ZOMRiM w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	0-4 r.ż. n=6		5-12 r.ż. n=12		13-17 r.ż. n=6		18-49 r.ż. n=19		powyżej 50 r.ż. n=7	
infekcja dróg oddechowych	n=1	16,7%	n=2	16,7%	n=4	66,6%	n=13	68,4%	n=4	57,1%
infekcja układu moczowego	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=2	10,5%	n=0	-
infekcja ucha zewnętrznego	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=1	5,3%	n=0	-
nieżyt żołądkowo-jelitowy	n=0	-	n=0	-	n=1	16,7%	n=0	-	n=0	-
ospa wietrzna	n=5	83,3%	n=2	16,7%	n=0	-	n=0	-	n=0	-
półpasiec	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=1	5,3%	n=3	42,9%
nagminne zap. przyusznic	n=0	-	n=7	58,3%	n=1	16,7%	n=2	10,5%	n=0	-
opryszczka	n=0	-	n=1	8,3%	n=0	-	n=0	-	n=0	-

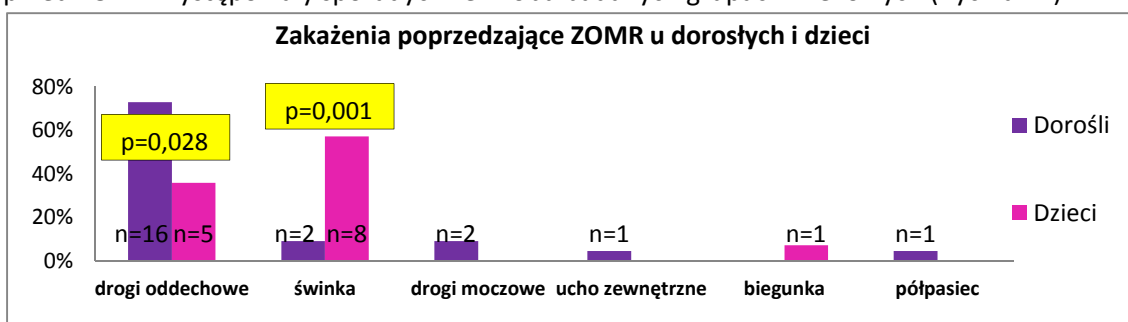
4.2.1.4 Analiza manifestacji klinicznej zakażenia przed ZOMR w populacji

Infekcja w okresie poprzedzającym ZOMR została zgłoszona przez 36 spośród 93 osób (38,7%). Różnica w częstości wystąpienia infekcji w grupie dzieci (n=14; 44,17%) v. grupa dorosłych (n=22; 37,28%) nie uzyskała istotności statystycznej (p>0,05). Ocena obecności i rodzaju manifestacji klinicznej infekcji w okresie poprzedzającym ZOMR w całej populacji ilustruje Rycina 11.



Rycina 11. Procentowy rozkład zakażeń poprzedzających ZOMR w populacji.

Infekcja układu oddechowego wśród dorosłych okazała się być najczęściej zgłaszaną dolegliwością, istotną statystycznie ($p=0,0281$). W grupie dzieci zamiennie najczęstszym ($p=0,0017$) zakażeniem poprzedzającym ZOMR było nagminne zapalenie przyusznic. Pozostałe rodzaje zakażeń przed ZOMR występowały sporadycznie w obu badanych grupach wiekowych (Rycina 12).



Rycina 12. Procentowy rozkład zakażeń poprzedzających ZOMR w głównych grupach wiekowych.

Analizą objęto też występowanie zakażeń poprzedzających typowe objawy ZOMR w podgrupach wiekowych, co zostało przedstawione w Tabeli 9. Oceniono, że tylko nagminne zapalenie przyusznic w okresie poprzedzającym ZOMR, istotnie statystycznie najczęściej występowało między 5. a 12.r.ż. ($p=0,0075$). Żadna inna postać zakażenia istotnie częściej nie poprzedzała ZOMR ($p>0,05$). W skrajnych podgrupach wiekowych jedyną infekcją w okresie poprzedzającym ZOMR było zakażenie układu oddechowego. Analiza wykazała też, że ten typ infekcji jako jedyny wystąpił w każdej podgrupie badanej.

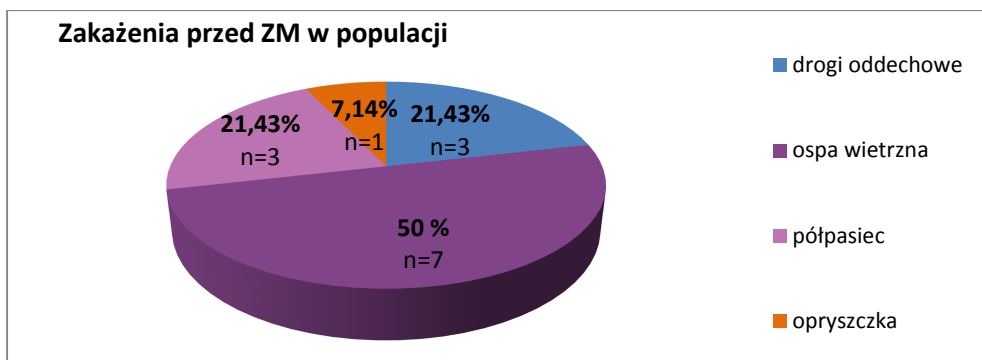
Tabela 9. Częstość manifestacji klinicznych infekcji poprzedzających ZOMR w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	0-4 r.ż.		5-12 r.ż.		13-17 r.ż.		18-50 r.ż.		powyżej 50 r.ż.	
Rodzaj zakażenia	n=1	100%	n=2	22,2%	n=2	50%	n=13	68,4%	n=3	100%
infekcja dróg oddechowych	n=1	100%	n=2	22,2%	n=2	50%	n=13	68,4%	n=3	100%
infekcja układu moczowego	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=2	10,5%	n=0	-
infekcja ucha zewnętrznego	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=1	5,26%	n=0	-
nieżyt żołądkowo-jelitowy	n=0	-	n=0	-	n=1	25%	n=0	-	n=0	-
ospa wietrzna	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=0	-
półpasiec	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=1	5,26%	n=0	-
nagminne zap. przyusznic	n=0	-	n=7	77,8%	n=1	25%	n=2	10,5%	n=0	-

4.2.1.5 Analiza manifestacji klinicznej zakażenia przed ZM w populacji

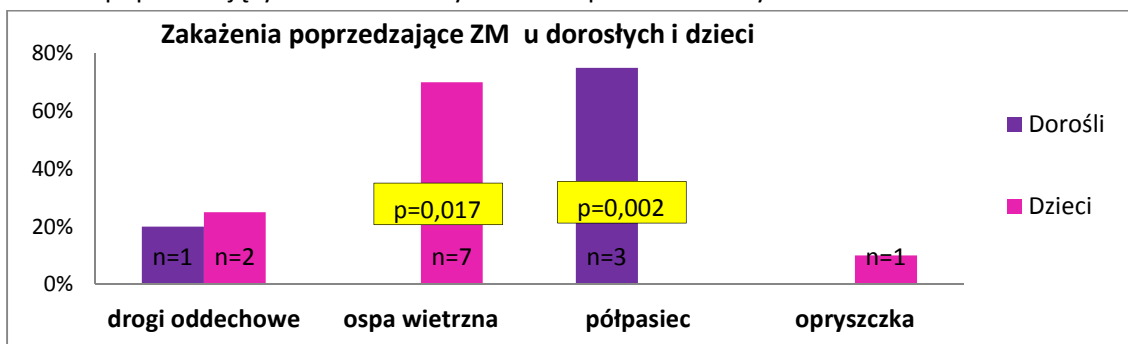
Ogólnie 14 spośród 31 chorych (45,16%) z ZM podało przebycie infekcji w okresie poprzedzającym: 10 dzieci i 4 osoby dorosłe (Rycina 13).

Infekcja pierwotna (ospa wietrzna) i reaktywacja zakażenia (półpasiec) były dominującym typem infekcji poprzedzającym ZM u dzieci i dorosłych.



Rycina 13. Procentowy rozkład zakażeń poprzedzających ZM w populacji.

Istotnie statystycznie najczęstszą manifestacją zakażenia przed wystąpieniem objawów ZM w grupie dorosłych był półpasiec ($p=0,002$), a w grupie dzieci ospa wietrzna ($p=0,017$). Objawy ze strony dróg oddechowych poprzedzały ZM w obu badanych grupach, nie uzyskując jednak statystycznie istotnej przewagi w częstotliwości występowania w grupie dorośli v. dzieci ($p>0,05$). Procentowy rozkład zakażeń poprzedzających ZM u dorosłych i dzieci przedstawia Rycina 14.



Rycina 14. Procentowy rozkład zakażeń poprzedzających ZM w głównych grupach wiekowych.

Analizie poddano także typ manifestacji klinicznej infekcji poprzedzającej ZM w stosunku do każdej podgrupy wiekowej (Tabela 10). Chociaż najczęstszą infekcją poprzedzającą ZM powyżej 50.r.ż. był półpasiec, nie uzyskano istotności statystycznej ($p>0,05$). Poniżej 4.r.ż. najczęściej występującą infekcją, istotną statystycznie, poprzedzającą ZM była ospa wietrzna ($p=0,0003$).

Tabela 10. Częstość infekcji poprzedzających ZM w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	0-4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.
Rodzaj zakażenia	n=5	n=3	n=2	n=0	n=4
infekcja dróg oddechowych	n=0	n=0	n=2	n=0	n=1
ospa wietrzna	100%	66,7%	-	-	25%
półpasiec	-	-	-	-	75%
opryszczka	-	33,3%	-	-	-

4.2.1.6 Symulacja możliwości uniknięcia potencjalnych infekcji OUN

U 7 spośród 14 dzieci z ZM (50%) w okresie poprzedzającym infekcję OUN wystąpiła ospa wietrzna. Można przyjąć, że w przypadku wykonania szczepienia przeciwko ospie wietrznej, można byłoby uniknąć 50% zachorowań na ZM w tej grupie wiekowej.

U 8 spośród 34 dzieci z ZOMR (23,5%) oraz u 2 osób dorosłych spośród 59 z ZOMR (3,4%) w okresie poprzedzającym infekcję OUN wystąpiło nagminne zapalenie przyusznic. Można sądzić, że w przypadku wykonania szczepienia przeciwko śwince, można byłoby uniknąć zachorowań na ZOMR u 10,75% całej populacji.

4.2.2 Ocena występowania dolegliwości przed hospitalizacją, zgłaszanych przez chorych w momencie przyjęcia do szpitala

W analizie oceniono częstość wystąpienia dolegliwości, które pojawiły się przed przyjęciem do szpitala, a zostały zgłaszane przez chorych lub ich rodziny w momencie hospitalizacji. Analiza taka została odniesiona do całej populacji, grup i podgrup wiekowych w zależności od lokalizacji zmian zapalnych w OUN. Obecność niektórych dolegliwości nie mogła zostać odnotowana w przypadku każdej osoby. Najczęstszą przyczyną był młody wiek chorego, albo też jego stan (obecność zaburzeń świadomości i funkcji poznawczych).

4.2.2.1 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w ZOMR i ZM w populacji

W wywiadzie, odnośnie dolegliwości poprzedzających hospitalizację, uwzględniono obecność następujących objawów: podwyższonej temperatury ciała, bólów głowy, nudności lub/i wymiotów, zawrotów głowy lub/i zaburzeń równowagi.

W ZOMR najczęstszymi dolegliwościami były (malejąco): bóle głowy, podwyższona temperatura ciała, nudności lub/i wymioty, zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi.

W ZM najczęstszymi dolegliwościami były (malejąco): bóle głowy, podwyższona temperatura ciała, nudności lub/i wymioty, zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi, napady drgawkowe. Częstość występowania dolegliwości w badanej populacji w ZOMR i w ZM przedstawia Tabela 11.

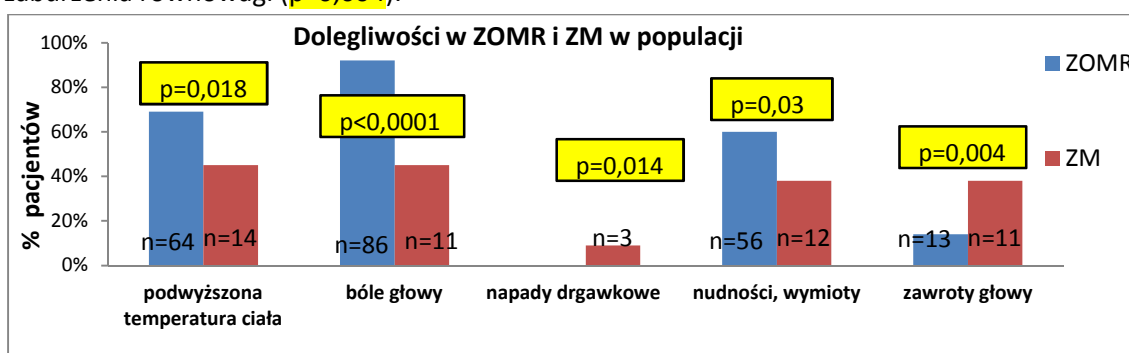
Tabela 11. Częstość występowania dolegliwości w ZOMR i w ZM w populacji.

Dolegliwości	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
podwyższona temperatura ciała		n=64	68,82%	n=14	45,16%
bóle głowy		n=86	92,47%	n=11	45,83%
napady drgawkowe		n=0	-	n=3	9,68%
nudności, wymioty		n=56	60,22%	n=12	38,71%
zawroty głowy, zaburzenia równowagi		n=13	13,98%	n=11	37,93%

Analiza poszczególnych dolegliwości wykazała, że częstość występowania wszystkich dolegliwości w całej populacji uzyskała ważne statystycznie różnice (Rycina 15).

W ZOMR ze zgłaszanych dolegliwości, znamiennej częściej odnotowano: podwyższoną temperaturę ciała ($p=0,018$), bóle głowy ($p<0,0001$) oraz nudności lub/i wymioty ($p=0,037$).

W ZM znamiennej częściej wystąpiły: napady drgawkowe ($p=0,01449$) oraz zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi ($p=0,004$).



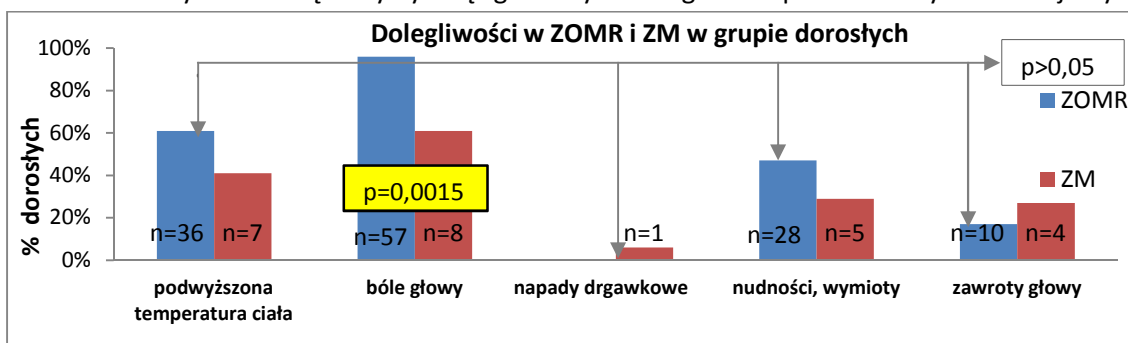
Rycina 15. Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM w populacji.

4.2.2.2 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Następnie oceniono, które z uwzględnionych dolegliwości wystąpiły częściej w każdym typie infekcji OUN, osobno u dzieci i u dorosłych.

4.2.2.2.1 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w ZOMR i ZM u dorosłych

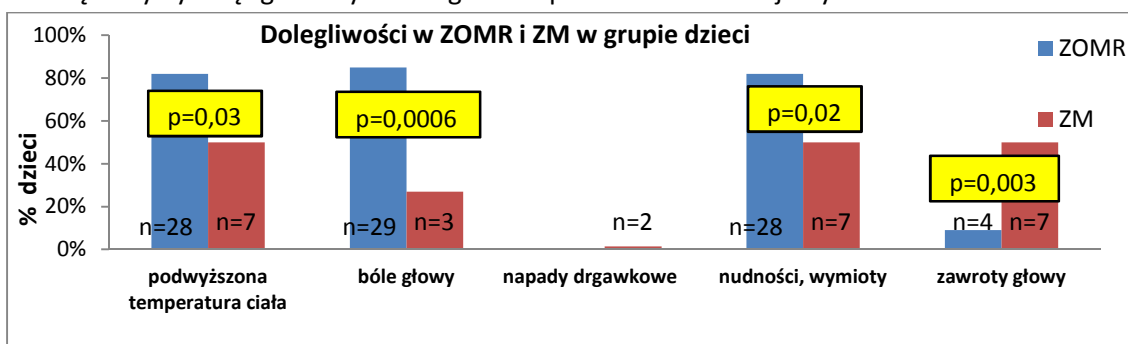
Najczęstszą dolegliwością, występującą przed przyjęciem do szpitala, zgłoszoną przez dorosłych zarówno w ZOMR jak i w ZM były bóle głowy. Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie dorosłych z podawanych dolegliwości, statystycznie częściej w ZOMR niż w ZM, wystąpiły tylko bóle głowy ($p=0,00156$). Żadna ze zgłaszanych dolegliwości nie wystąpiła statystycznie częściej w ZM v. ZOMR u dorosłych. Analizę statystyczną zgłaszanych dolegliwości przez dorosłych obrazuje Rycina 16.



Rycina 16. Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM w grupie dorosłych.

4.2.2.2.2 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w ZOMR i ZM u dzieci

Najczęstszą dolegliwością zgłaszaną przez dzieci w ZOMR były bóle głowy, a nieco rzadziej podwyższona temperatura ciała i nudności. Natomiast w przebiegu ZM w połowie przypadków występowały: nudności lub/i wymioty, zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi oraz podwyższona temperatura ciała. Analiza danych wykazała, że w przypadku dzieci statystycznie częściej w ZOMR niż w ZM wystąpiły następujące dolegliwości: gorączka ($p=0,03358$), nudności lub/i wymioty ($p=0,02187$) oraz bóle głowy ($p=0,00066$). Natomiast znamienne częściej w ZM niż w ZOMR, w tej grupie chorych, wykazano obecność zawrotów głowy lub/i zaburzeń równowagi ($p=0,00341$). Analizę statystyczną zgłaszanych dolegliwości przez dzieci obrazuje Rycina 17.



Rycina 17. Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM w grupie dzieci.

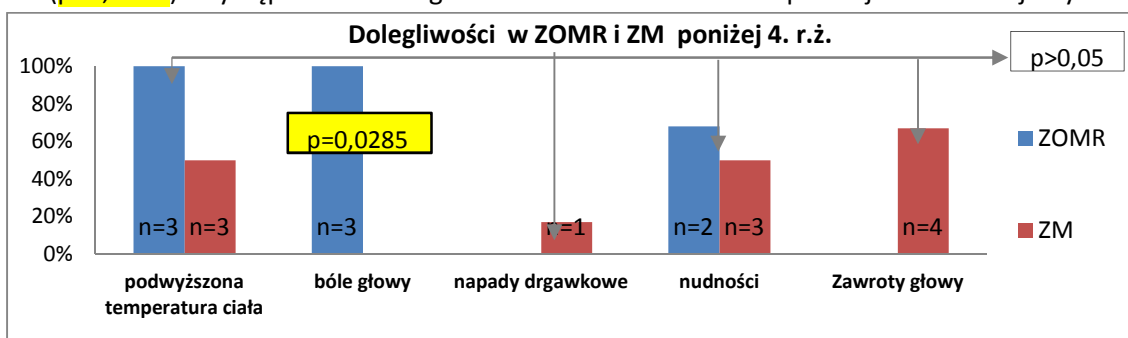
4.2.2.3 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w ZOMR i ZM w podgrupach wiekowych

Następnie przeprowadzono ocenę częstości występowania dolegliwości w każdej podgrupie wiekowej w przebiegu ZOMR v. ZM.

4.2.2.3.1 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją u chorych do 4.r.ż.

W podgrupie dzieci najmłodszych, tj. poniżej 4.r.ż. najczęstszymi dolegliwościami w przebiegu ZOMR były bóle głowy i podwyższona temperatura ciała, a w przebiegu ZM zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi. Spośród wszystkich ocenianych dolegliwości w tej podgrupie wiekowej tylko

częstość występowania bólów głowy w przebiegu ZOMR była znacząco częstsza niż w przebiegu ZM ($p=0,0285$). Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM u dzieci poniżej 4r.ż. obrazuje Rycina 18.

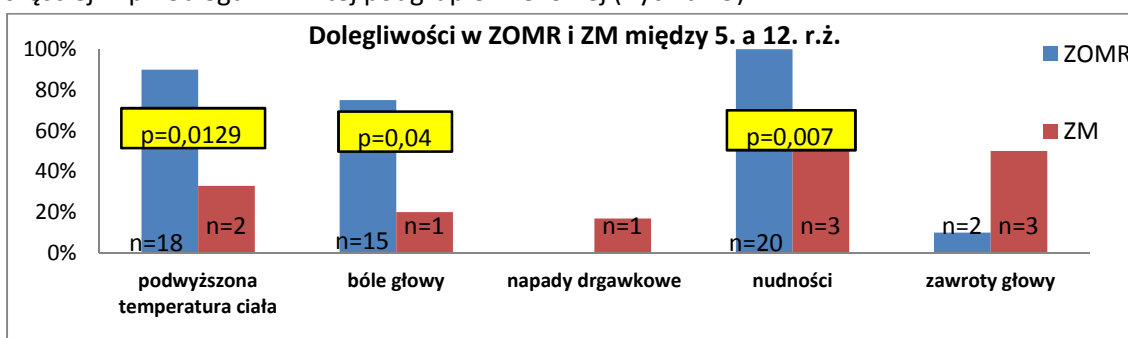


Rycina 18. Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM w podgrupie poniżej 4.r.ż.

4.2.2.3.2 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją u chorych między 5. a 12.r.ż.

W podgrupie dzieci między 5. a 12.r.ż. najczęstszymi dolegliwościami w przebiegu ZOMR i ZM były nudności lub/i wymioty. Między 5. a 12.r.ż. wśród dolegliwości występujących znacząco częściej w przebiegu ZOMR v. ZM odnotowano: bóle głowy ($p=0,0403$); gorączkę ($p=0,0129$), nudności lub/i wymioty ($p=0,00769$).

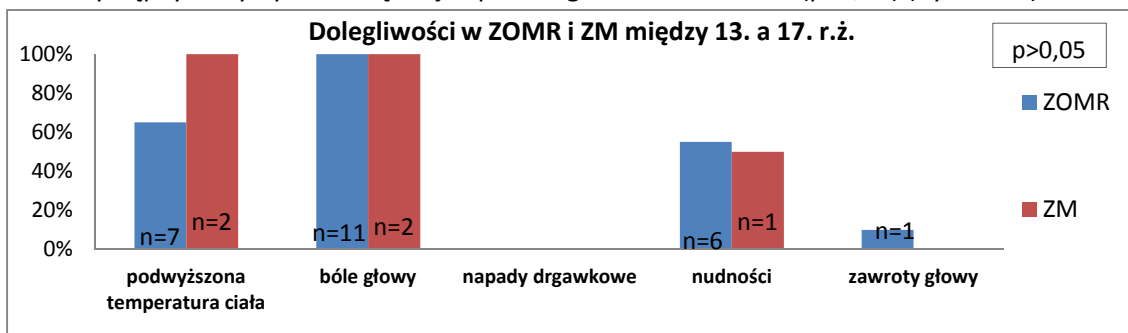
Natomiast nie odnotowano, aby jakkolwiek dolegliwość wystąpiła istotnie statystycznie częściej w przebiegu ZM w tej podgrupie wiekowej (Rycina 19).



Rycina 19. Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM w podgrupie między 5. a 12.r.ż.

4.2.2.3.3 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją u chorych między 13. a 17.r.ż.

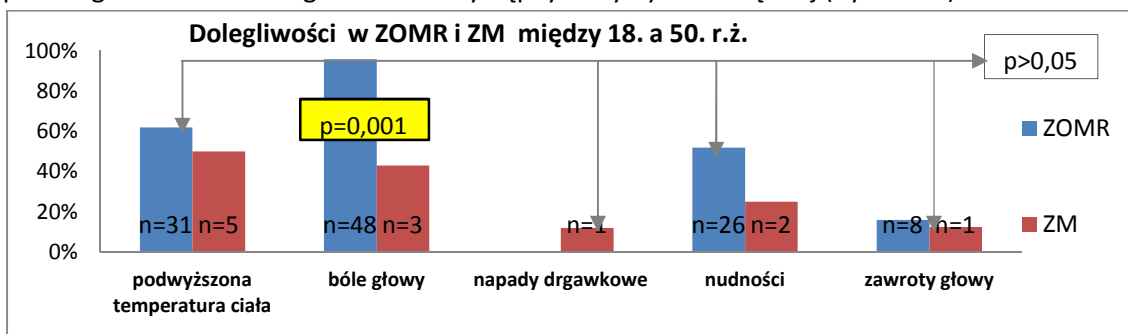
W podgrupie dzieci między 13. a 17.r.ż., u wszystkich chorych wystąpiły bóle głowy oraz podwyższona temperatura ciała w przebiegu ZM, natomiast nie odnotowano żadnych dolegliwości, które wystąpiły statystycznie częściej w przebiegu ZOMR lub w ZM ($p>0,05$) (Rycina 20).



Rycina 20. Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM w podgrupie między 13. a 17.r.ż.

4.2.2.3.4 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją u chorych między 18. a 50.r.ż.

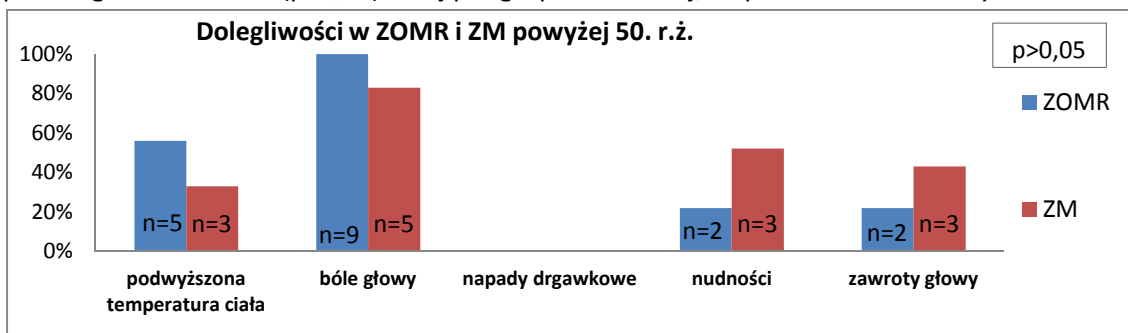
U chorych pomiędzy 18.a 50 r.ż. w przebiegu ZOMR bóle głowy były najczęstszą podawaną dolegliwością, natomiast w przebiegu ZM - podwyższona temperatura ciała. W tej podgrupie wiekowej jedynie bóle głowy wystąpiły statystycznie częściej w ZOMR v. ZM ($p=0,001$). Natomiast w przebiegu ZM żadne dolegliwości nie wystąpiły statystycznie częściej (Rycina 21).



Rycina 21. Występowanie dolegliwości w ZOMR i ZM w podgrupie między 18. a 50.r.ż.

4.2.2.3.5 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją u chorych powyżej 50. r.ż.

U chorych powyżej 50 r.ż. najczęstszą dolegliwością w obu typach infekcji OUN były bóle głowy. Natomiast żadna z ocenianych dolegliwości nie wystąpiła znamienne częściej, zarówno w przebiegu ZOMR v. ZM ($p>0,05$) w tej podgrupie wiekowej, co przedstawiono na Rycinie 22.



Rycina 22. Częstość występowania dolegliwości w ZOMR i ZM u dorosłych powyżej 50r.ż.

4.2.2.4 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w przebiegu ZOMR

Została przeprowadzona ocena częstości występowania poszczególnych dolegliwości zgłaszanych przez chorych w przebiegu ZOMR.

4.2.2.4.1 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w przebiegu ZOMR w głównych grupach wiekowych

Przeprowadzono analizę porównawczą częstości występowania dolegliwości w przebiegu ZOMR, podawanych przez dzieci i dorosłych, co przedstawiono w Tabeli 12.

Tabela 12. Częstość wystąpienia dolegliwości w ZOMR w głównych grupach wiekowych.

Dolegliwości	Grupa wiekowa	dzieci	dorośli
podwyższona temperatura ciała		n=28, 82,35%	n=36, 61%
bóle głowy		n=29, 85,29%	n=57, 96,6%
nudności, wymioty		n=28, 82,35%	n=28, 47,46%
zawroty głowy, zaburzenia równowagi		n=3, 8,8%	n=10, 16,95%

Analiza danych wykazała, że w przebiegu ZOMR z dolegliwości zgłaszanych przez chorych u dzieci istotnie statystycznie częściej występowały nudności lub/i wymioty ($p=0,0001$) oraz podwyższona temperatura ciała ($p=0,0137$). U dorosłych w przebiegu ZOMR, w porównaniu do dzieci, zmiennie częściej wystąpiły bóle głowy ($p=0,0196$).

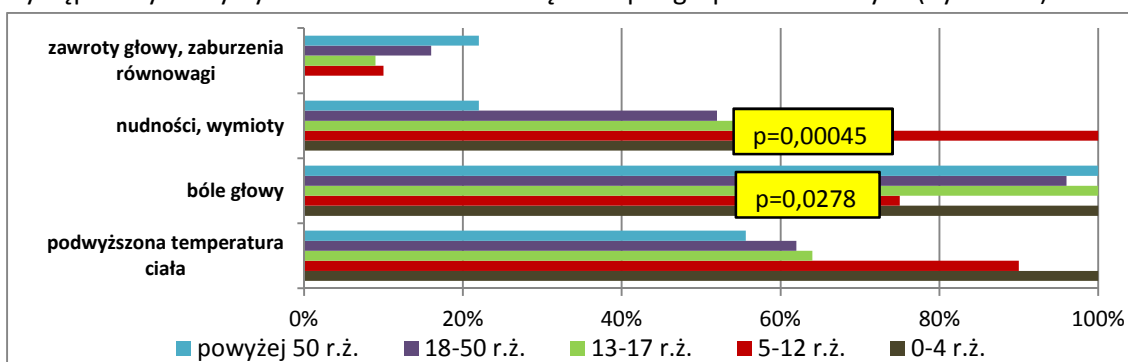
4.2.2.4.2 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w przebiegu ZOMR w podgrupach wiekowych

Analizie poddano częstość występowania podawanych dolegliwości, występujących przed hospitalizacją z powodu ZOMR, we wszystkich podgrupach wiekowych, co przedstawia Tabela 13. W każdej podgrupie wystąpiły 3 (z 4 ocenianych) dolegliwości: bóle głowy, podwyższona temperatura ciała, nudności lub/i wymioty. Najczęściej występującym objawem w ZOMR, bez względu na wiek, okazały się bóle głowy, które w 3 (z 5 badanych) podgrupach wiekowych wystąpiły u wszystkich chorych. Drugim objawem, który wystąpił w każdej podgrupie wiekowej więcej niż w połowie przypadków, była podwyższona temperatura ciała. Najrzadziej dorośli i dzieci w przebiegu ZOMR skarżyli się na zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi.

Tabela 13. Częstość wystąpienia dolegliwości w ZOMR w podgrupach wiekowych.

Dolegliwości	Podgrupa		0-4 r.ż.		5-12 r.ż.		13-17 r.ż.		18-49 r.ż.		powyżej 50 r.ż.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
podwyższona temp. ciała	n=3	100%	n=18	90%	n=7	64%	n=31	62%	n=5	55,6%		
bóle głowy	n=3	100%	n=15	75%	n=11	100%	n=48	96%	n=9	100%		
nudności, wymioty	n=2	67,7%	n=20	100%	n=6	54,5%	n=26	52%	n=2	22%		
zawroty głowy, zaburzenia równowagi	n=0	-	n=2	10%	n=1	9%	n=8	16%	n=2	22%		

Analiza częstości występowania poszczególnych dolegliwości, w przebiegu ZOMR, względem siebie wykazała, że tylko bóle głowy ($p=0,0278$) oraz nudności lub/i wymioty ($p=0,00045$) występowały statystycznie istotnie różnie często w podgrupach wiekowych (Rycina 23).



Rycina 23. Procentowy rozkład częstości występowania dolegliwości w ZOMR w podgrupach wiekowych.

4.2.2.5 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w przebiegu ZM

Została przeprowadzona ocena częstości występowania poszczególnych dolegliwości, będących przyczyną zgłoszenia się chorych do szpitala, w przebiegu ZM.

4.2.2.5.1 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w przebiegu ZM w głównych grupach wiekowych

Identyczna analiza została przeprowadzona w przebiegu ZM, co przedstawia Tabela 14. Oprócz obecności dolegliwości zgłoszonych przez chorych, które były oceniane w przebiegu ZOMR takich jak: podwyższona temperatura ciała, nudności lub/i wymioty, zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi, bóle głowy, uwzględniono również wystąpienie napadów drgawkowych.

Tabela 14. Częstość wystąpienia dolegliwości w ZM w głównych grupach wiekowych.

Dolegliwości	Grupa wiekowa	dzieci		dorośli	
podwyższona temperatura ciała		n=7	50%	n=7	41%
bóle głowy		n=3	27,27%	n=8	61,5%
napady drgawkowe		n=2	14,29%	n=1	5,9%
nudności, wymioty		n=7	50%	n=5	29%
zawroty głowy, zaburzenia równowagi		n=7	50%	n=4	26,7%

W przebiegu ZM istotnie statystycznie częściej odnotowano wystąpienie zawrotów głowy lub/i zaburzeń równowagi w grupie pediatrycznej niż w grupie dorosłych ($p=0,0084$). Natomiast dorośli v. dzieci znamienne częściej zgłaszali bóle głowy ($p=0,0002$) w okresie przed przyjęciem do szpitala.

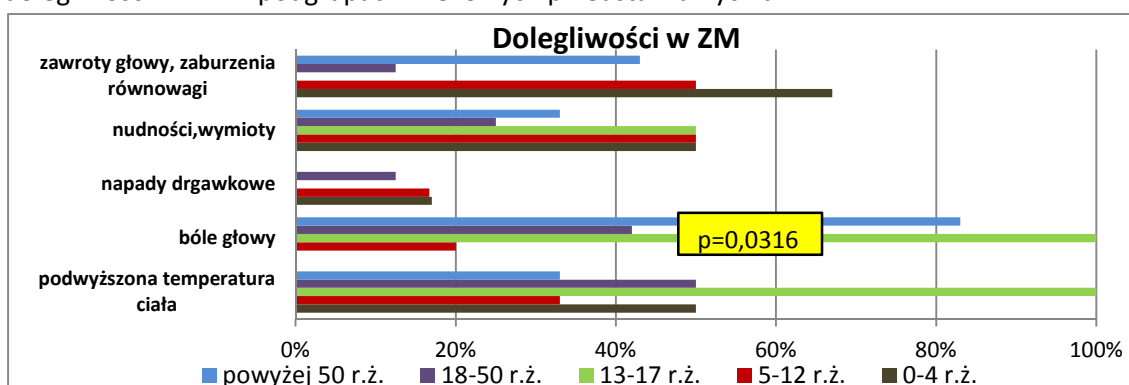
4.2.2.5.2 Analiza częstości występowania dolegliwości przed hospitalizacją w przebiegu ZM w podgrupach wiekowych

Z 5 ocenianych dolegliwości (gorączka, nudności lub/i wymioty, zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi, bóle głowy oraz napady drgawkowe) jedynie podwyższona temperatura ciała oraz nudności lub/i wymioty wystąpiły we wszystkich podgrupach wiekowych. Wykazano, że najczęściej podawana dolegliwość przez chorych, w każdej podgrupie wiekowej była inna. Jedynie w podgrupie między 13. a 17.r.ż., u wszystkich badanych, wystąpiła gorączka i bóle głowy (Tabela 15).

Tabela 15. Częstość wystąpienia dolegliwości w ZM w podgrupach wiekowych.

Dolegliwości	0-4 r.ż.		5-12 r.ż.		13-17 r.ż.		18-49 r.ż.		powyżej 50 r.ż.	
podwyższona temp. ciała	n=3	50%	n=2	33%	n=2	100%	n=5	50%	n=3	33%
bóle głowy	n=0	-	n=1	20%	n=2	100%	n=3	42%	n=5	83%
napady drgawkowe	n=1	17%	n=1	16,7%	n=0	-	n=1	12,5%	n=0	-
nudności, wymioty	n=3	50%	n=3	50%	n=1	50%	n=2	25%	n=3	33%
zawroty głowy, zaburzenia równowagi	n=4	67%	n=3	50%	n=0	-	n=1	12,5%	n=3	43%

Analiza częstości występowania poszczególnych dolegliwości względem siebie wykazała, że tylko bóle głowy wystąpiły przed hospitalizacją ze statystycznie istotną zróżnicowaną częstością w podgrupach wiekowych w przebiegu ZM ($p=0,0316$). Procentowy rozkład częstości występowania dolegliwości w ZM w podgrupach wiekowych przedstawia Rycina 24.



Rycina 24. Procentowy rozkład częstości występowania dolegliwości w ZM w podgrupach wiekowych.

4.2.2.6 Analiza częstości wystąpienia dolegliwości przed hospitalizacją w zależności od płci

Oceniono również częstość występowania wszystkich dolegliwości, będących przyczyną zgłoszenia się do IP, względem płci. Żadna z podanych dolegliwości nie osiągnęła znamiennej różnicy w częstości występowania u płci męskiej w stosunku do żeńskiej ($p>0,05$).

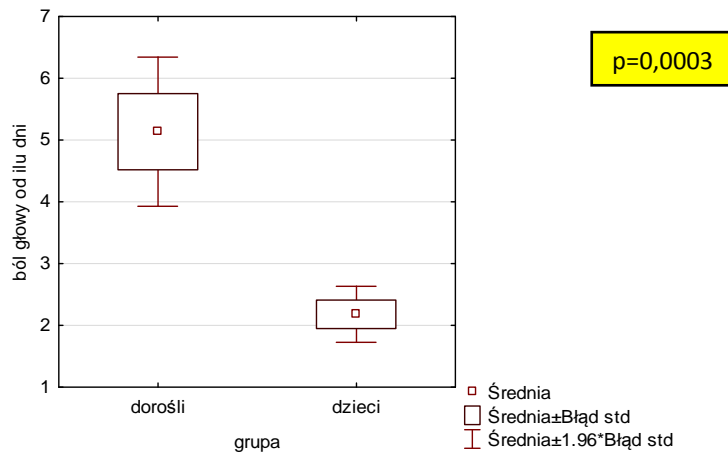
4.2.2.7 Ocena charakteru poszczególnych dolegliwości występujących przed hospitalizacją w ZOMRiM

Ocenił poddano długość trwania oraz lokalizację dolegliwości bólowych głowy, nasilenie i czas trwania podwyższonej ciepłoty ciała, rodzaj napadów drgawkowych przed hospitalizacją w zależności od wieku i lokalizacji infekcji OUN.

4.2.2.7.1 Bóle głowy przed hospitalizacją

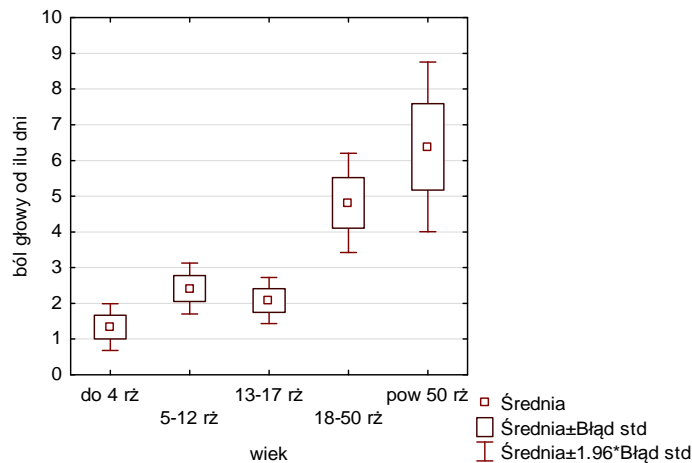
4.2.2.7.1.1 Analiza długości trwania bólów głowy przed hospitalizacją w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Analiza długości trwania bólu głowy do momentu przyjęcia do szpitala wykazała, że statystycznie dłużej dolegliwości te trwały w grupie dorosłych - średnio 5,1 doby, niż w grupie dzieci - średnio 2 doby ($p=0,0003$), co przedstawiono na Rycinie 25.



Rycina 25. Średnia długość trwania bólu głowy w głównych grupach wiekowych.

Analiza długości trwania bólów głowy wykazała, że im starsza podgrupa wiekowa, tym dłużej trwały bóle głowy przed przyjęciem do szpitala, co przedstawiono na Rycinie 26.



Rycina 26. Średnia długość trwania bólu głowy w podgrupach wiekowych.

4.2.2.7.1.2 Analiza długości trwania dolegliwości bólowych głowy w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych

Oceniono długość trwania bólów głowy przed hospitalizacją u dzieci i dorosłych, osobno w ZOMR i w ZM, co przedstawia Tabela 16. Analiza długości trwania bólów głowy przed hospitalizacją wykazała znamiennej statystycznie różnicę między grupą dorosłych a dziećmi w przebiegu ZOMR ($p=0,000146$), zjawisko to nie zostało wykazane w przebiegu ZM ($p>0,05$).

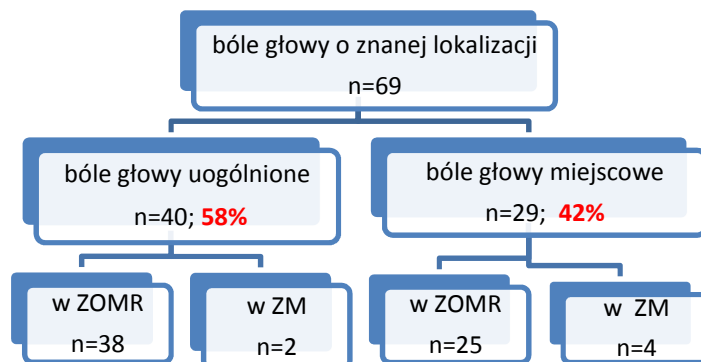
Analiza długości trwania bólów głowy przed hospitalizacją w zależności od lokalizacji procesu zapalnego w OUN, wykazała istotną różnicę w ZM v. ZOMR w grupie osób dorosłych ($p=0,0343$).

Tabela 16. Długość trwania bólu głowy przed hospitalizacją w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

Średnia długość trwania bólu głowy	Grupa wiekowa	dzieci		dorośli		
w ZOMR [doby]		2,13		4,7		$p=0,000146$
mediana		2,0		4,0		
w ZM [doby]		2,66		8,57		$p>0,05$
mediana		2,0		7,0		
		$p>0,05$		$p=0,0343$		

4.2.2.7.1.3 Analiza dolegliwości bólowych głowy o znanej lokalizacji w populacji badanej

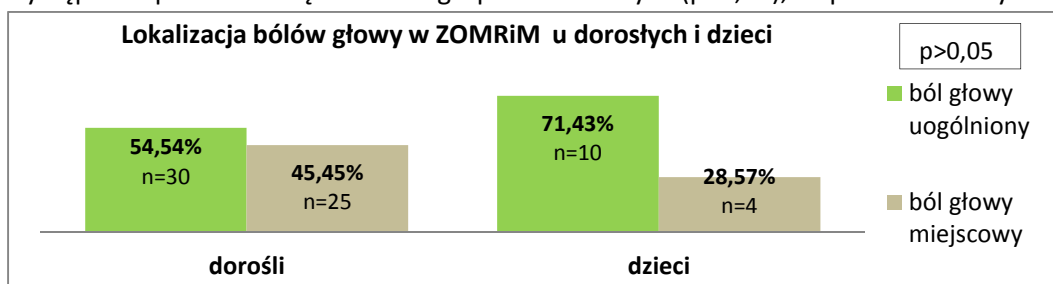
Spośród wszystkich 97 chorych z bólami głowy, 69 osób podało lokalizację bólu. Większość, bo 40 osób (58%) wskazało ból jako rozlany, a 29 osób (42%) jako miejscowy (Rycina 27). Częstość żadnej z obu ocenianych lokalizacji bólu głowy nie osiągnęła istotności statystycznej ($p>0,05$).



Rycina 27. Liczebność chorych z bólami głowy o znanej lokalizacji w przebiegu ZOMRiM.

4.2.2.7.1.4 Analiza dolegliwości bólowych głowy o znanej lokalizacji w przebiegu ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Oceniono częstość występowania bólów głowy uogólnionych i miejscowych w grupie dorosłych i dzieci. W obu grupach wiekowych częściej występowały uogólnione bóle głowy niż miejscowe. Analiza porównawcza wykazała, że miejscowy jak i uogólniony ból głowy, w ZOMRiM, występował podobnie często w obu grupach wiekowych ($p>0,05$), co przedstawia Rycina 28.

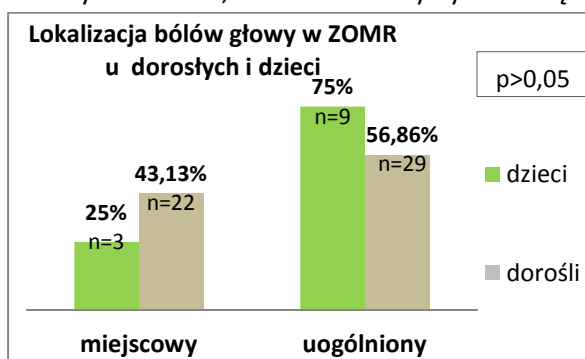


Rycina 28. Częstość bólów głowy o znanej lokalizacji w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

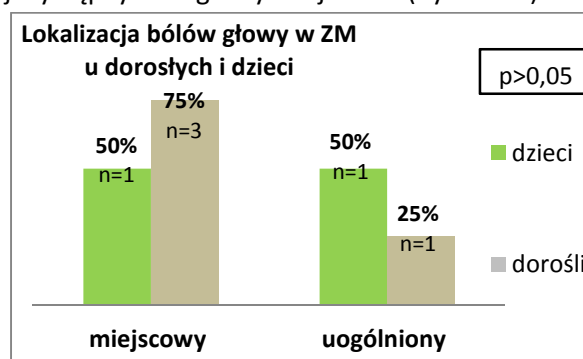
4.2.2.7.1.5 Analiza dolegliwości bólowych głowy o znanej lokalizacji w ZOMR i ZM w grupach wiekowych

Analizą objęto częstość i lokalizację dolegliwości bólowych głowy w zależności od lokalizacji infekcji w OUN, w obu grupach wiekowych. W przebiegu ZOMR zarówno u dzieci jak i dorosłych,

wystąpiły częściej uogólnione bóle głowy (Rycina 29). Natomiast w przebiegu ZM, w grupie osób dorosłych v. dzieci, nieistotnie statystycznie częściej wystąpiły bóle głowy miejscowe (Rycina 30).



Rycina 29. Dolegliwości bólowe głowy o znanej lokalizacji w głównych grupach wiekowych w ZOMR.



Rycina 30. Dolegliwości bólowe głowy o znanej lokalizacji w głównych grupach wiekowych w ZM.

4.2.2.7.1.6 Analiza dolegliwości bólowych głowy w ZOMRiM względem płci

Przeprowadzono analizę długości trwania dolegliwości bólowych głowy przed hospitalizacją w stosunku do płci. Średnia trwania długości bólu głowy u chorych płci żeńskiej (4,76 doby; mediana 3,0) była nieco dłuższa niż u chorych płci męskiej (3,59 dnia; mediana 2,0). Nie wykazano ważnej statystycznie różnicy długości trwania tych dolegliwości w zależności od płci ($p > 0,05$).

Nie wykazano statystycznie istotnej zależności lokalizacji bólu głowy: miejscowego i uogólnionego w zależności od płci ($p > 0,05$), co przedstawiono w Tabeli 17.

Tabela 17. Lokalizacja bólów głowy w ZOMRiM według płci.

Lokalizacja bólu głowy \ Płeć	żeńską	męską	p
uogólniony	n=18 45%	n=22 55%	>0,05
miejscowy	n=13 44,83%	n=16 55,17%	>0,05

4.2.2.7.2 Nieprawidłowa temperatura ciała przed hospitalizacją

Nieprawidłowa temperatura ciała przed przyjęciem do szpitala została podana przez 78 spośród 124 chorych (62,9% populacji). U żadnego chorego nie odnotowano hipotermii.

4.2.2.7.2.1 Analiza temperatury ciała przed hospitalizacją w głównych grupach wiekowych

Częstość występowania zaburzeń temperatury ciała w badanych grupach przedstawia Tabela 18. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy częstości wystąpienia podwyższonej temperatury ciała w grupie dorosłych ($n = 43$) w stosunku do dzieci ($n=35$) ($p > 0,05$).

Tabela 18. Rozkład temperatury ciała w głównych grupach wiekowych przed hospitalizacją.

Grupa wiekowa: \ Temperatura ciała	prawidłowa	podwyższona
dzieci n=48	n=13 27%	n=35 73%
dorośli n=76	n=33 43,42%	n=43 56,58%

4.2.2.7.2.2 Analiza czasu trwania nieprawidłowej temperatury ciała przed hospitalizacją w głównych grupach wiekowych w ZOMR i ZM

W grupie dorosłych podana długość utrzymywania się podwyższonej temperatury ciała przed hospitalizacją była nieco dłuższa niż u dzieci, co przedstawiono w Tabeli 19 ($p > 0,05$). Analizując podaną przez chorych średnią długość trwania nieprawidłowej ciepłoty ciała w przebiegu ZOMR oraz w ZM, w obu podstawowych grupach badanych, nie uzyskano istotnej różnicy ($p > 0,05$).

Tabela 19. Długość trwania podwyższonej temperatury ciała przed hospitalizacją w grupach wiekowych.

Srednia długość trwania podwyższonej temp. ciała	Grupa wiekowa	dzieci	dorośli	p
w ZOMRIM mediana	[doby]	2,5 2,0	3,53 2,0	>0,05
w ZOMR mediana	[doby]	2,53 2,0	3,194 2,5	>0,05
w ZM mediana	[doby]	2,4 2,0	5,28 2,0	>0,05

4.2.2.7.2.3 Analiza czasu trwania nieprawidłowej temperatury ciała przed hospitalizacją w podgrupach wiekowych

Ocena długości trwania nieprawidłowej temperatury ciała przed przyjęciem do szpitala nie pokazała, aby statystycznie dłużej dolegliwość ta wystąpiła w jakimkolwiek określonym przedziale wiekowym ($p > 0,05$). Średni czas trwania podwyższonej ciepłoty ciała wynosił od dwóch dni między 13. a 17.r.ż., do 3,87 dnia w grupie powyżej 50.r.ż. co przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Długość trwania podwyższonej temperatury ciała przed hospitalizacją w podgrupach wiekowych.

Długość trwania podwyższonej temp. ciała	Podgrupa	0-4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.
średnia [doby]		2,37	2,77	2,00	3,45	3,87
mediana		1,5	2,0	2,0	2,0	3,0

4.2.2.7.2.4 Analiza częstości wystąpienia i czasu trwania nieprawidłowej temperatura ciała w zależności od płci

Nieznacznie częściej wystąpienie podwyższonej temperatury ciała przed hospitalizacją podawali mężczyźni. U kobiet podwyższona temperatura ciała utrzymywała się dłużej. Żadna z analizowanych różnic: częstości występowania, wartości i długości trwania podwyższonej ciepłoty ciała przed hospitalizacją nie osiągnęła istotności statystycznej względem płci ($p > 0,05$) (Tabela 21).

Tabela 21. Częstość i wartości podwyższonej temperatury przed hospitalizacją ciała według płci.

Podwyższona temperatura ciała przed hospitalizacją	Płeć	żeńską n=58	męską n=66	p
liczba osób		n=33 56,89%	n=45 68,18%	>0,05
średnia długość trwania [doby]		3,5	2,68	>0,05
mediana		2,0	2,0	

4.2.2.7.3 Napady drgawkowe

Wystąpienie napadów drgawkowych odnotowano tylko u chorych z ZM. Przy przyjęciu do szpitala 3 chorych lub ich rodziny zgłosiły wystąpienie incydentów napadowych. U jednej osoby dorosłej przed hospitalizacją występowały napady częściowe złożone. Natomiast u 1 dziecka wystąpił napad uogólniony toniczny, a u drugiego napad uogólniony toniczno-kloniczny. Dodatkowo podczas hospitalizacji odnotowano wystąpienie napadu drgawkowego u dwóch innych chorych.

Częstość wystąpienia incydentów napadowych w przebiegu ZM przed przyjęciem do szpitala wyniosła 9,68%. Łączna częstość wystąpienia incydentów napadowych przed i podczas hospitalizacji wyniosła 16,13%. W żadnym przypadku napady drgawkowe nie wystąpiły podczas gorączki. Ze względu na ustąpienie napadów podczas hospitalizacji, u żadnego z tych chorych nie rozpoznano padaczki, uznając tym samym, że napady prowokowane były obecnością procesu zapalnego.

4.2.3 Ocena długości trwania dolegliwości przed hospitalizacją

Przy przyjęciu do szpitala 122 osób lub członkowie ich rodzin, podali długość występowania dolegliwości, które były przyczyną zgłoszenia się do szpitala. Danych takich nie uzyskano w przypadku 2 osób dorosłych.

4.2.3.1 Analiza długości trwania dolegliwości przed hospitalizacją w głównych grupach wiekowych

Oceniono, że średnia długość trwania wszystkich analizowanych dolegliwości przed przyjęciem do szpitala trwała istotnie krócej w grupie dzieci (2,43 doby; mediana 2,0; SD 1,71) w porównaniu z grupą osób dorosłych (4,5 doby; mediana 3,5; SD 3,55) ($p < 0,0001$).

4.2.3.2 Analiza długości trwania dolegliwości przed hospitalizacją w ZOMR i w ZM w głównych grupach wiekowych

Zarówno średnia długość trwania dolegliwości będących przyczyną zgłoszenia się chorego do IP w przebiegu ZOMR i ZM była dłuższa w grupie dorosłych w porównaniu do grupy dzieci. Różnice te były istotne statystycznie, co zostało przedstawione w Tabeli 22.

Tabela 22. Długość trwania dolegliwości przed hospitalizacją w ZOMR i w ZM w głównych grupach wiekowych.

Średnia długość trwania dolegliwości	Grupa wiekowa	dzieci	dorośli	p
w ZOMR	[doby]	2,59	4,31	0,000961
SD		1,72	2,96	
w ZM	[doby]	2,21	5,18	0,042731
SD		1,71	5,23	

W grupie dorosłych dolegliwości w przebiegu ZM trwały dłużej (średnio 5,18 doby) niż w ZOMR (średnio 4,31 doby). Różnica ta okazała się jednak nieistotna statystycznie ($p > 0,05$).

Natomiast w grupie dzieci dolegliwości w przebiegu ZOMR (średnio 2,59 doby) trwały nieco dłużej niż w ZM (średnio 2,21 doby). Ta niewielka różnica długości trwania dolegliwości także nie uzyskała ważnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$).

4.3 Analiza kliniczna populacji badanej przy przyjęciu do szpitala

W pracy oceniono częstość występowania objawów zakażenia układu nerwowego, wartość parametrów życiowych oraz obecność objawowej infekcji w IP.

4.3.1 Analiza charakterystycznych objawów przedmiotowych ZOMR i M przy przyjęciu do szpitala

Wszyscy chorzy przy przyjęciu byli oceniani przez lekarza w IP pod kątem występowania objawów wskazujących na zajęcie OUN przez proces zapalny.

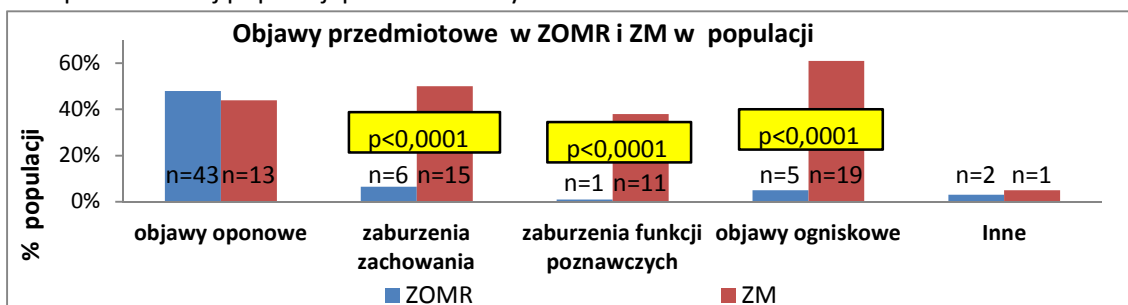
4.3.1.1 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu w całej populacji

Przy przyjęciu do szpitala w badaniu przedmiotowym uwzględniono obecność: objawów oponowych, ogniskowych deficytów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych i zachowania, nadwrażliwości na światło lub/ i na hałas (Tabela 23).

Tabela 23. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM w populacji.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
objawy oponowe ztywność karku obj. Kerniga obj. Brudzińskiego	n=43	48,86%	n=13	44,83%	
	n=43	48,86%	n=12	41,38%	
	n=5	5,68%	n=3	10,34%	
	n=5	5,68%	n=3	10,34%	
zaburzenia zachowania senność pobudzenie	n=6	6,45%	n=15	50%	
	n=6	6,45%	n=13	41,94%	
	n=0	-	n=2	6,45%	
zaburzenia czynności poznawczych	n=1	1,08%	n=11	37,93%	
objawy ogniskowe	n=5	5,38%	n=19	61,29%	
nadwrażliwość na światło	n=2	2,2%	n=1	5,26%	
nadwrażliwość na hałas	n=1	1,1%	n=0	-	

W całej badanej populacji, w ZOMR żaden z objawów nie występował znamienne częściej niż w ZM. W przebiegu ZM znamienne częściej wystąpiły: zaburzenia zachowania ($p<0,0001$), senność ($p<0,0001$), zaburzenia czynności poznawczych ($p<0,0001$) oraz objawy ogniskowego uszkodzenia mózgowia ($p<0,0001$). Graficzną analizę częstości występowania objawów ZOMR i ZM przy przyjęciu do szpitala w całej populacji przedstawia Rycina 31.



Rycina 31. Występowanie objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM w populacji.

Inne: nadwrażliwość na światło i hałas.

4.3.1.2 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

W celu określenia różnicy w częstości występowania odchyień w badaniu przedmiotowym w grupie dorosłych w stosunku do dzieci, przeprowadzono ocenę ich występowania osobno w stosunku do głównych grup wiekowych.

4.3.1.2.1 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala w grupie dorosłych

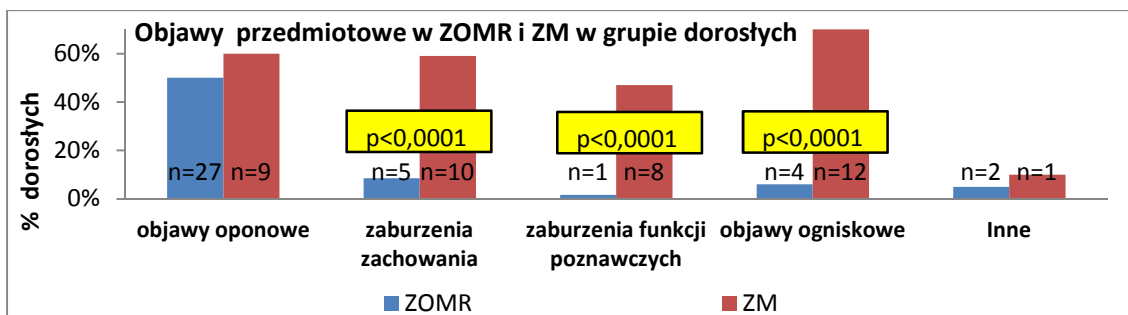
Przeprowadzona analiza częstości występowania objawów przedmiotowych występujących u dorosłych w IP, wykazała, że objawy oponowe zostały najczęściej odnotowane zarówno w przebiegu ZOMR, a objawy ogniskowego uszkodzenia OUN w ZM, co przedstawiono w Tabeli 24.

Tabela 24. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM u dorosłych.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
objawy oponowe		n=27	50%	n=9	60 %
sztynność karku		n=27	50%	n=8	53,33 %
obj. Kerniga		n=3	5,56%	n=3	20%
obj. Brudzińskiego		n=4	7,41	n=2	13%
zaburzenia zachowania		n= 5	8,47%	n= 10	58,8 %
senność		n=5	8,47 %	n= 8	47 %
pobudzenie		n=0	-	n=2	11,76 %
zaburzenia czynności poznawczych		n=1	1,69 %	n=8	47,06 %
objawy ogniskowe		n=4	6,78%	n=12	70,59%
nadwrażliwość na światło		n=2	3,51%	n=1	10 %
nadwrażliwość na hałas		n=1	1,75%	n=0	-

Żaden z ocenianych objawów w grupie dorosłych nie wystąpił statystycznie częściej w przebiegu ZOMR v. ZM.

W przebiegu ZM w porównaniu z ZOMR w grupie dorosłych znamienne częściej wystąpiły: zaburzenia zachowania ($p<0,0001$) w tym: senność ($p=0,0002$), pobudzenie ($p=0,04772$), zaburzenia czynności poznawczych ($p<0,0001$) oraz objawy ogniskowego uszkodzenia mózgowia ($p<0,0001$). Analiza statystyczna objawów występujących w neuroinfekcjach u dorosłych obrazuje Rycina 32.



Rycina 32. Występowanie objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM w grupie dorosłych.

Inne: nadwrażliwość na światło i hałas

4.3.1.2.2 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala w grupie dzieci

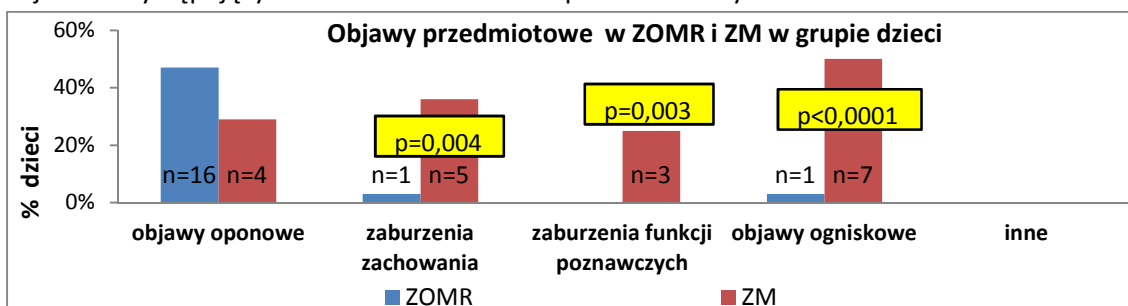
Następnie przeprowadzono ocenę częstości występowania objawów występujących u dzieci przy przyjęciu do szpitala, co przedstawia Tabela 25. Wśród dzieci, tak jak u dorosłych, najczęstszym objawem w przebiegu ZOMR okazały się objawy oponowe, a w ZM ogniskowe deficyty neurologiczne.

Tabela 25. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i w ZM u dzieci.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
objawy oponowe sztywność karku obj. Kerniga obj. Brudzińskiego		n=16	47,06%	n=4	28,57%
		n=16	47,06%	n=4	28,57%
		n=2	5,88%	n=0	-
		n=1	2,94%	n=1	7,14%
zaburzenia zachowania senność pobudzenie		n=1	2,94%	n=5	35,71%
		n=1	2,94%	n=5	35,71%
		n=0	-	n=0	-
zaburzenia czynności poznawczych		n=0	-	n=3	25%
objawy ogniskowe		n=1	2,94%	n=7	50%
nadwrażliwość na światło		n=0	-	n=0	-
nadwrażliwość na hałas		n=0	-	n=0	-

W grupie dzieci żaden z objawów nie wystąpił znamiennej częściej w przebiegu ZOMR.

Natomiast znamiennej częściej w przebiegu ZM, w tej grupie chorych, wykazano obecność: zaburzeń zachowania ($p=0,00424$) w tym: senności ($p=0,00579$), zaburzeń czynności poznawczych ($p=0,00341$) oraz objawów ogniskowego uszkodzenia mózgowia ($p < 0,0001$). Analiza statystyczna objawów występujących w ZOMR i ZM u dzieci przedstawia Rycina 33.



Rycina 33. Występowanie objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM w grupie dzieci.

Inne: nadwrażliwość na światło i hałas.

4.3.1.3 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala w podgrupach wiekowych

Przeprowadzono ocenę częstości występowania poszczególnych objawów, odnotowywanych przez lekarza w IP, w poszczególnych podgrupach wiekowych.

4.3.1.3.1 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala u chorych do 4.r.ż.

W podgrupie dzieci najmłodszych częstość występowania objawów w obu typach neuroinfekcji przedstawia Tabela 26. Najczęstszym objawem w przebiegu ZOMR były objawy oponowe, a w przebiegu ZM objawy ogniskowe. U dzieci poniżej 4.r.ż. żaden objaw nie wykazał znamiennej statystycznie różnicy w występowaniu w obu typach neuroinfekcji ($p>0,05$).

Tabela 26. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM u dzieci do 4 r.ż.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
		n	%	n	%
objawy oponowe		n=1	33%	n=2	33%
zaburzenia zachowania		n=0	-	n=0	-
zaburzenia czynności poznawczych		n=0	-	n=0	-
objawy ogniskowe		n=0	-	n=3	50%
nadwrażliwość na światło		n=0	-	n=0	-
nadwrażliwość na hałas		n=0	-	n=0	-

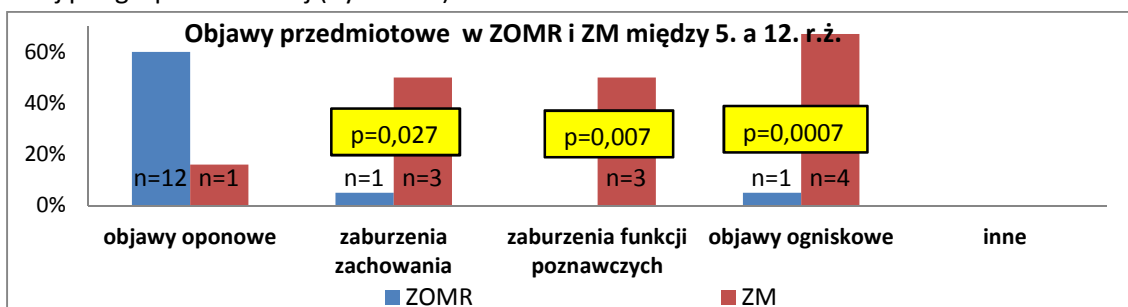
4.3.1.3.2 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala u chorych między 5. a 12.r.ż.

W podgrupie dzieci między 5. a 12.r.ż. częstość występowania objawów w obu typach neuroinfekcji przedstawiono w Tabeli 27. Najczęstszym objawem w przebiegu ZOMR były objawy oponowe, a w przebiegu ZM objawy ogniskowe.

Tabela 27. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM między 5. a 12.r.ż.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
		n	%	n	%
objawy oponowe		n=12	60%	n=1	16,7%
zaburzenia zachowania		n=1	5%	n=3	50%
zaburzenia czynności poznawczych		n=0	0%	n=3	50%
objawy ogniskowe		n=1	5%	n=4	66,67%
nadwrażliwość na światło		n=0	-	n=0	-
nadwrażliwość na hałas		n=0	-	n=0	-

Między 5. a 12.r.ż. spośród objawów stwierdzanych w IP, istotnie statystycznie częściej w ZM wystąpiły: zaburzenia zachowania ($p=0,02776$) oraz czynności poznawczych ($p=0,00769$), ogniskowe deficyty neurologiczne ($p=0,007$). Żaden objaw nie wystąpił statystycznie częściej w przebiegu ZOMR w tej podgrupie wiekowej (Rycina 34).



Rycina 34. Występowanie objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM w podgrupie między 5. a 12.r.ż. Inne: nadwrażliwość na światło i hałas.

4.3.1.3.3 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala u chorych między 13. a 17.r.ż.

W podgrupie dzieci między 13. a 17.r.ż. spośród ocenianych objawów wystąpiły tylko 2, a mianowicie objawy oponowe oraz zaburzenia zachowania. Najczęstszym objawem w przebiegu ZOMR były objawy oponowe, a w przebiegu ZM zaburzenia świadomości, co przedstawia Tabela 28.

Tabela 28. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM między 13. a 17.r.ż.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
		n	%	n	%
objawy oponowe		n=3	27%	n=1	50%
zaburzenia zachowania		n=0	-	n=2	100%
zaburzenia czynności poznawczych		n=0	-	n=0	-
objawy ogniskowe		n=0	-	n=0	-
nadwrażliwość na światło		n=0	-	n=0	-
nadwrażliwość na hałas		n=0	-	n=0	-

W podgrupie dzieci między 13. a 17.r.ż. nie odnotowano żadnego objawu, który wystąpiłby statystycznie częściej w przebiegu ZOMR niż w ZM. Natomiast istotnie częściej w ZM wystąpiły tylko zaburzenia zachowania ($p=0,01282$).

4.3.1.3.3 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala u chorych między 18. a 50.r.ż.

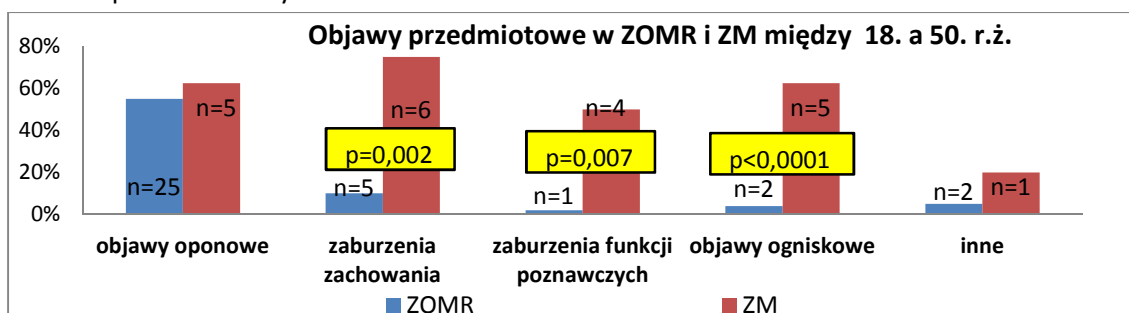
W podgrupie między 18. a 50.r.ż. najczęstszym objawem w przebiegu ZOMR były objawy oponowe, a w przebiegu ZM zaburzenia zachowania (Tabela 29).

Tabela 29. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM między 18. a 50.r.ż.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
		n	%	n	%
objawy oponowe		n=25	55,56%	n=5	62,5%
zaburzenia zachowania		n=5	10%	n=6	75%
zaburzenia czynności poznawczych		n=1	2%	n=4	50%
objawy ogniskowe		n=2	4%	n=5	62,5%
nadwrażliwość na światło		n=2	4%	n=1	20%
nadwrażliwość na hałas		n=1	2%	n=0	-

Między 18. a 50.r.ż. statystycznie częściej w przebiegu ZM wystąpiły zaburzenia świadomości ($p=0,00027$), zaburzenia funkcji poznawczych ($p=0,0007$) i objawy ogniskowe ($p<0,0001$).

Żaden z objawów w tej podgrupie wiekowej nie wystąpił statystycznie częściej w przebiegu ZOMR. Występowanie statystycznie częstszych objawów w ZOMR i ZM w podgrupie osób między 18. a 50. r.ż. przedstawia Rycina 35.



Rycina 35. Występowanie objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM w podgrupie między 18. a 50.r.ż. Inne: nadwrażliwość na światło i hałas.

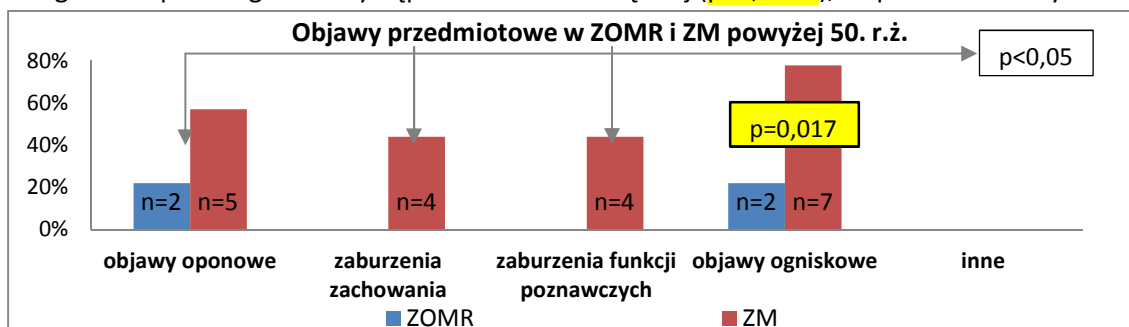
4.3.1.3.4 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala u chorych powyżej 50.r.ż.

Częstość występowania objawów obecnych przy przyjęciu do szpitala u chorych powyżej 50.r.ż. przedstawiono w Tabeli 30. W przebiegu ZOMR równie często odnotowano obecność objawów oponowych i ogniskowych. Natomiast w przebiegu ZM najczęściej odnotowano objawy ogniskowego uszkodzenia mózgowia.

Tabela 30. Częstość występowania objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM powyżej 50.r.ż.

Objawy	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
objawy oponowe		n=2	22,2%	n=5	57%
zaburzenia zachowania		n=0	-	n=4	44,4%
zaburzenia czynności poznawczych		n=0	-	n=4	44,4%
objawy ogniskowe		n=2	22,2%	n=7	77,8%
nadwrażliwość na światło		n=0	-	n=0	-
nadwrażliwość na hałas		n=0	-	n=0	-

U chorych powyżej 50. r.ż. tylko częstość występowania objawów ogniskowego uszkodzenia mózgowia w przebiegu ZM wystąpiła znamiennej częściej ($p=0,0179$), co przedstawia Rycina 36.



Rycina 36. Występowanie objawów przedmiotowych w ZOMR i ZM w podgrupie powyżej 50 r.ż. Inne: nadwrażliwość na światło i hałas

4.3.1.4 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych przy przyjęciu do szpitala w zależności od typu infekcji OUN

Celem dokładnego określenia częstości występowania poszczególnych objawów przedmiotowych w zależności od lokalizacji procesu zapalnego w mózgowiu i wieku chorego dokonano szczegółowych analiz, co przedstawiono poniżej.

4.3.1.4.1 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych w ZOMR przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

Przeprowadzono ocenę porównawczą występowania objawów w przebiegu ZOMR, odnotowanych przez lekarza w IP, w grupie dorosłych i dzieci. Wyniki przedstawiono w Tabeli 31.

Tabela 31. Częstość wystąpienia objawów przedmiotowych w ZOMR w głównych grupach wiekowych.

Objawy	Grupa wiekowa	dzieci		dorośli	
objawy oponowe		n=16	47%	n=27	50%
sztywność karku		n=16		n=27	
objaw Brudzińskiego		n=1		n=4	
objaw Kerniga		n=2		n=3	
zaburzenia zachowania		n=1	2,94%	n=5	8,47%
senność		n=1		n=5	
pobudzenie		n=0		n=0	
nadwrażliwość na światło		n=0	-	n=2	3,51%
nadwrażliwość na hałas		n=0	-	n=1	1,75%

W ZOMR nie wykazano istotnie znamiennej częściej występującego objawu w grupie dzieci v. dorośli, który mógł zostać odnotowanym w IP ($p>0,05$). Najczęściej występującym objawem w obu grupach wiekowych były objawy oponowe. Najrzadziej występującym objawem stwierdzonym, tylko u 2 dorosłych, była nadwrażliwość na światło i hałas – w tym u jednej osoby wystąpiły oba objawy.

4.3.1.4.2 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych w ZOMR przy przyjęciu do szpitala w podgrupach wiekowych

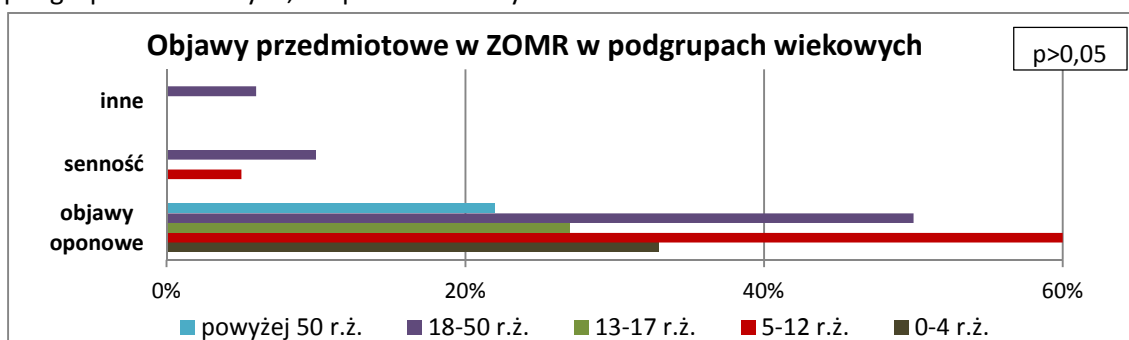
Analizie poddano także częstość występowania objawów w przebiegu ZOMR, stwierdzanych przez lekarza w IP we wszystkich podgrupach wiekowych, co przedstawia Tabela 32. Jedynym

objawem ZOMR występującym przy przyjęciu w każdej badanej podgrupie wiekowej, okazały się objawy oponowe, a w szczególności sztywność karku. Inne objawy takie jak: senność, nadwrażliwość na światło lub/i hałas występowały sporadycznie.

Tabela 32. Częstość wystąpienia objawów przedmiotowych w ZOMR w podgrupach wiekowych.

Objawy	0-4 r.ż.		5-12 r.ż.		13-17 r.ż.		18-50 r.ż.		powyżej 50 r.ż.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
objawy oponowe	n=1	33%	n=12	60%	n=3	27%	n=25	50%	n=2	22%
sztywność karku	n=1		n=12		n=3		n=25		n=2	
objaw Brudzińskiego	n=0		n=1		n=0		n=3		n=1	
objaw Kerniga	n=0		n=1		n=1		n=2		n=1	
zaburzenia zachowania	n=0	-	n=1	5%	n=0	-	n=5	10%	n=0	-
senność			n=1				n=5			
pobudzenie			n=0				n=0			
nadwrażliwość na światło	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=2	4%	n=0	-
nadwrażliwość na hałas	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=1	2%	n=0	-

Analiza częstości występowania poszczególnych objawów względem siebie nie wykazała, aby jakkolwiek objaw w przebiegu ZOMR występował statystycznie częściej w poszczególnych podgrupach wiekowych, co przedstawia Rycina 37.



Rycina 37. Procentowy rozkład częstości występowania objawów przedmiotowych w ZOMR w podgrupach wiekowych.

Inne: nadwrażliwość na światło i hałas.

4.3.1.4.3 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych w ZM przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

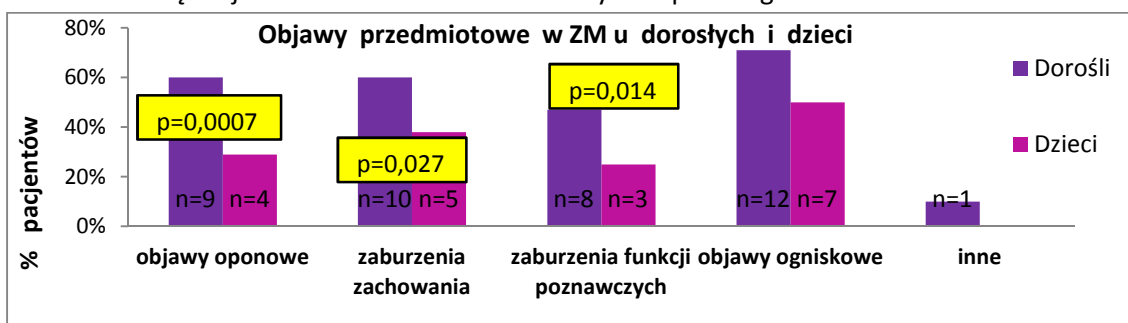
W przebiegu ZM, analogicznie jak w ZOMR, oceniono częstość wystąpienia objawów odnotowanych przez lekarzy w IP, takich jak: objawy oponowe, zaburzenia zachowania, nadwrażliwość na światło lub/i hałas. Dodatkowo uwzględniono obecność objawów ogniskowego uszkodzenia mózgowia i zaburzenia funkcji poznawczych. Dane te zamieszczono w Tabeli 33.

Tabela 33. Częstość wystąpienia objawów przedmiotowych w ZM w głównych grupach wiekowych.

Objawy	dzieci		dorośli	
Grupa wiekowa	n	%	n	%
objawy oponowe	n=4	28,57%	n=9	60%
sztywność karku	n=4		n=8	
objaw Brudzińskiego	n=1		n=2	
objaw Kerniga	n=0		n=3	
zaburzenia zachowania	n=5	38,46%	n=10	59%
senność	n=5		n=8	
pobudzenie	n=0		n=2	
zaburzenia czynności poznawczych	n=3	25%	n=8	47%
objawy ogniskowe	n=7	50%	n=12	70,59%
nadwrażliwość na światło	n=0	-	n=1	10%
nadwrażliwość na hałas	n=0	-	n=0	-

Wśród analizowanych objawów w grupie dorosłych statystycznie częściej wystąpiły objawy oponowe ($p=0,007$), zaburzenia zachowania ($p=0,0227$) oraz zaburzenia czynności poznawczych

($p=0,0142$), co przedstawia Rycina 38. Żaden z ocenianych objawów nie został odnotowany znamienne częściej u dzieci w stosunku do dorosłych w przebiegu ZM.



Rycina 38. Występowanie objawów przedmiotowych w ZM w głównych grupach wiekowych. Inne: nadwrażliwość na światło i hałas.

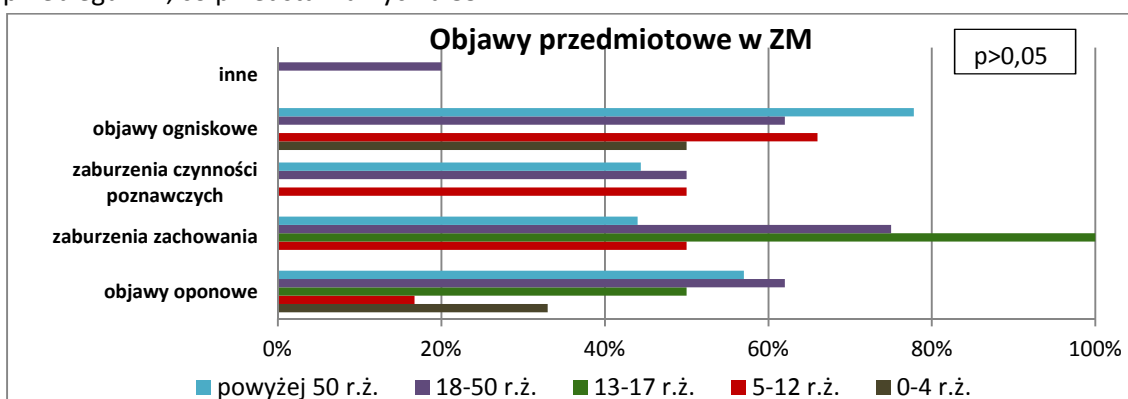
4.3.1.4.4 Analiza częstości występowania objawów przedmiotowych w ZM przy przyjęciu do szpitala w podgrupach wiekowych

Analiza porównawcza wykazała, że w przebiegu ZM tylko objawy oponowe wystąpiły w każdym przedziale wiekowym. Zaburzenia zachowania i ogniskowe deficyty neurologiczne wystąpiły w 4 (z 5 ocenianych) podgrup wiekowych. Ocena częstość występowania objawów w IP w poszczególnych podgrupach wiekowych w przebiegu ZM została przedstawiona w Tabeli 34.

Tabela 34. Częstość wystąpienia objawów przy przyjęciu do szpitala w przebiegu ZM w podgrupach wiekowych.

Objawy	0-4 r.ż.		5-12 r.ż.		13-17 r.ż.		18-50 r.ż.		powyżej 50 r.ż.	
objawy oponowe	n=2	33%	n=1	16,7%	n=1	50%	n=5	62%	n=4	57%
sztwywność karku	n=2		n=1		n=1		n=4		n=4	
objaw Brudzińskiego	n=1		n=0		n=0		n=2		n=1	
objaw Kerniga	n=0		n=0		n=0		n=1		n=1	
zaburzenia zachowania	n=0	-	n=3	50%	n=2	100%	n=6	75%	n=4	44%
senność			n=3		n=2		n=5		n=3	
popudzenie			n=0		n=0		n=1		n=1	
zaburzenia czynności poznawczych	n=0	-	n=3	50%	n=0	-	n=4	50%	n=4	44,4%
objawy ogniskowe	n=3	50%	n=4	66,7%	n=0	-	n=5	62,5%	n=7	77,8%
nadwrażliwość na światło	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=1	20%	n=0	-
nadwrażliwość na hałas	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=0	-	n=0	-

Analiza częstości występowania poszczególnych objawów względem siebie wykazała, że żaden objaw nie wystąpił statystycznie istotniej częściej w poszczególnych podgrupach wiekowych w przebiegu ZM, co przedstawia Rycina 39.



Rycina 39. Procentowy rozkład częstości obecności objawów przedmiotowych w ZM w podgrupach wiekowych. Inne: nadwrażliwość na światło i hałas.

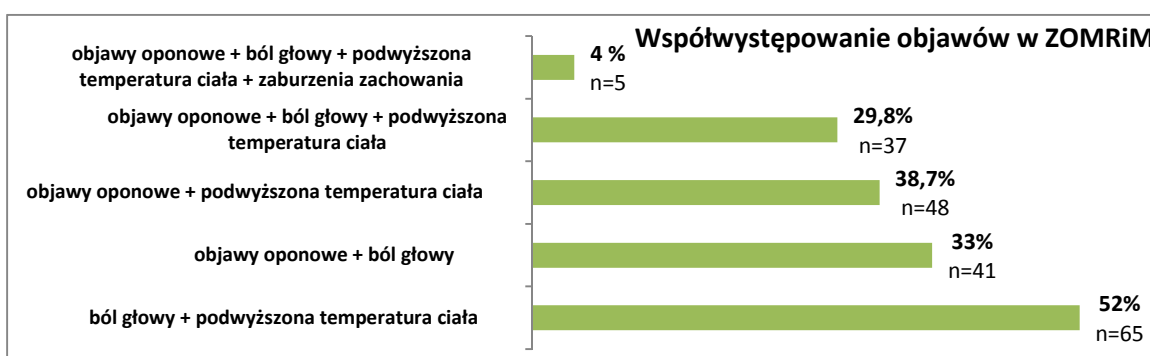
4.3.1.5 Analiza częstości objawów przedmiotowych ZOMRiM przy przyjęciu do szpitala w zależności od płci

Oceniono również częstość występowania wszystkich objawów względem płci. Jedyna, istotna statystycznie zależność została wykazana odnośnie częstszego wystąpienia zaburzeń czynności poznawczych u płci żeńskiej (n=10; 17,5%) v. męskiej (n=2; 3,08%) ($p=0,00743$).

4.3.2 Ocena częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w przebiegu infekcji OUN

4.3.2.1 Analiza współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w ZOMRiM w populacji badanej

Przeprowadzona analiza współwystępowania poszczególnych objawów i dolegliwości wykazała, że najczęściej u co drugiego chorego wystąpiła podwyższona temperatura ciała z bólami głowy (n=65). Rzadziej bóle głowy wystąpiły równocześnie z objawami oponowymi (n=48). U co trzeciej osoby z infekcją OUN wystąpiły objawy oponowe z podwyższoną ciepłotą ciała bez/lub z bólem głowy. Częstość występowania objawów i dolegliwości w ZOMRiM przedstawia Rycina 40.



Rycina 40. Częstość współwystępowania objawów i dolegliwości w ZOMRiM w populacji badanej.

4.3.2.1.1 Analiza częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Następnie analizie poddano współwystępowanie tych objawów i dolegliwości osobno w grupie dzieci i dorosłych w ZOMRiM (Tabela 35). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy częstości występowania jakiegokolwiek połączenia objawów w obu grupach ($p>0,05$).

Tabela 35. Częstość współwystępowania objawów i dolegliwości w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

Objawy+dolegliwości	Grupa wiekowa		p	
	dzieci	dorośli		
ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n=25 52,08%	n=40 52,63%	>0,05	
objawy oponowe + podwyższona temperatura ciała	n= 16 33,3%	n=25 32,89%	>0,05	
objawy oponowe + ból głowy	n= 16 33,3%	n=32 42,1%	>0,05	
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n= 13 27,08%	n=24 31,58%	>0,05	
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała + zaburzenia zachowania	n= 1 2,08%	n= 4 5,26%	>0,05	

4.3.2.1.2 Analiza częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w ZOMRiM w podgrupach wiekowych

Badaniu poddano częstość występowania połączeń objawów i dolegliwości w odniesieniu do poszczególnych podgrup wiekowych, co przedstawione jest w Tabeli 36.

Analiza częstości współwystępowania poszczególnych objawów neuroinfekcji nie wykazała statystycznie istotnie wyższego występowania połączeń objawów w jakiegokolwiek podgrupie wiekowej chorych ($p>0,05$).

Tabela 36. Częstość współwystępowania objawów i dolegliwości w ZOMRiM w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	0-4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.	p
objawy+dolegliwości						
ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n=3 33,3%	n=13 50%	n=12 75%	n=30 54,5%	n=7 38,9%	>0,05
objawy oponowe + podwyższona temperatura ciała	n=2 22,2%	n=11 42,3%	n= 4 25%	n=21 38,2%	n=3 16,67%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy	n=1 11,1%	n=11 42,3%	n=5 31,25%	n=27 49,09%	n=4 22,2%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n=1 11,1%	n=9 34,62%	n= 4 25%	n=20 36,36%	n=3 16,67%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała + zaburzenia zachowania	n=0	n=0	n=1 6,25%	n=4 7,27%	n=0	>0,05

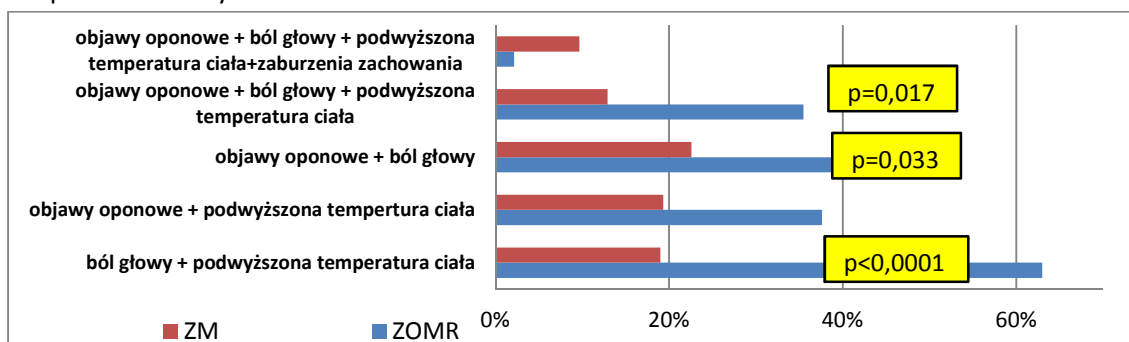
4.3.2.2 Analiza częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w przebiegu ZOMR i ZM w populacji

W przebiegu ZOMR w populacji najczęściej stwierdzono współwystępowanie dolegliwości bólowych głowy i podwyższonej temperatury ciała. Natomiast w przebiegu ZM najczęściej obserwowano bóle głowy u chorych z objawami oponowymi, co przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Częstość współwystępowania objawów w ZOMR i ZM w populacji.

Objawy + dolegliwości	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM	
		n	%	n	%
ból głowy + podwyższona temp. ciała		n=59	63,44%	n=6	19,35%
objawy oponowe + podwyższona temperatura ciała		n=35	37,63%	n= 6	19,35%
objawy oponowe + ból głowy		n=41	44,09%	n= 7	22,58%
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała		n=33	35,48%	n= 4	12,9%
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała + zaburzenia zachowania		n= 2	2,15%	n= 3	9,68%

Znamiennie częściej w ZOMR niż w ZM w populacji odnotowano współwystępowanie następujących dolegliwości: bóle głowy + podwyższona ciepłota ciała ($p<0,0001$), objawy oponowe + bóle głowy ($p=0,033$), objawy oponowe + bóle głowy + podwyższona temperatura ciała ($p=0,0173$). Żaden z ocenianych połączeń objawów nie wystąpił statystycznie częściej w ZM. Analiza częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w przebiegu ZOMR i ZM przedstawia Rycina 41.



Rycina 41. Współwystępowanie objawów i dolegliwości w ZOMR i ZM w populacji.

4.3.2.2.1 Analiza częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w ZOMR w głównych grupach wiekowych

Ocena częstości współwystępowania objawów w ZOMR u dzieci i dorosłych nie wykazała, aby połączenie objawów istotnie częściej występowało w określonej grupie ($p > 0,05$) (Tabela 38).

Tabela 38. Częstość współwystępowania objawów i dolegliwości w ZOMR w głównych grupach wiekowych.

Objawy i dolegliwości	Grupa wiekowa		dorośli		p
	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli	
ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n= 23	67,65%	n= 36	61,02%	>0,05
objawy oponowe + podwyższona temperatura ciała	n=14	41,18%	n= 21	35,59%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy	n=14	41,18%	n= 27	45,76%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n=12	35,29%	n= 21	35,59%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała + zaburzenia zachowania	n=0	-	n=2	3,39%	>0,05

4.3.2.2.2 Analiza częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w ZM w głównych grupach wiekowych

W przebiegu ZM wśród dorosłych najczęściej występowały objawy oponowe i dolegliwości bólowe głowy. Natomiast wśród dzieci żaden układ objawów i dolegliwości nie występował częściej niż inne. Analiza porównawcza współwystępowania objawów w ZM u dzieci w stosunku do dorosłych nie wykazała, aby któraś kombinacja objawów wystąpiła statystycznie częściej w jednej z grup wiekowych ($p > 0,05$), co przedstawia Tabela 39.

Tabela 39. Częstość współwystępowania objawów i dolegliwości w ZM w głównych grupach wiekowych.

Objawy i dolegliwości	Grupa wiekowa		dorośli		p
	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli	
ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n=2	14,29%	n= 4	23,35%	>0,05
objawy oponowe + podwyższona temperatura ciała	n=2	14,29%	n= 4	23,35%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy	n= 2	14,29%	n=5	29,41%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała	n=1	7,14%	n= 3	17,65%	>0,05
objawy oponowe + ból głowy + podwyższona temperatura ciała + zaburzenia zachowania	n=1	7,14%	n= 2	11,76%	>0,05

4.3.2.3 Analiza częstości współwystępowania objawów przedmiotowych i dolegliwości w ZOMRiM w zależności od płci

Spośród wszystkich ocenianych połączeń objawów najczęściej, bez względu na płeć, średnio u co drugiej osoby, wystąpiły bóle głowy i podwyższona temperatura ciała. Analiza żadnej grupy objawów nie osiągnęła jednak istotnej statystycznie różnicy w grupie mężczyzn v. kobiety ($p > 0,05$).

4.3.3 Ocena parametrów życiowych przy przyjęciu do szpitala

Ocenianymi parametrami życiowym przy przyjęciu do szpitala była wysokość temperatury ciała oraz wartość ciśnienia tętniczego krwi.

4.3.3.1 Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala

Ze 124 badanych chorych przy przyjęciu do szpitala podwyższona temperatura ciała została odnotowana u 75 osób (61,98%) i prawidłowa u 46 osób (38,02%), brak danych w 3 przypadkach. U żadnej osoby nie odnotowano hipotermii.

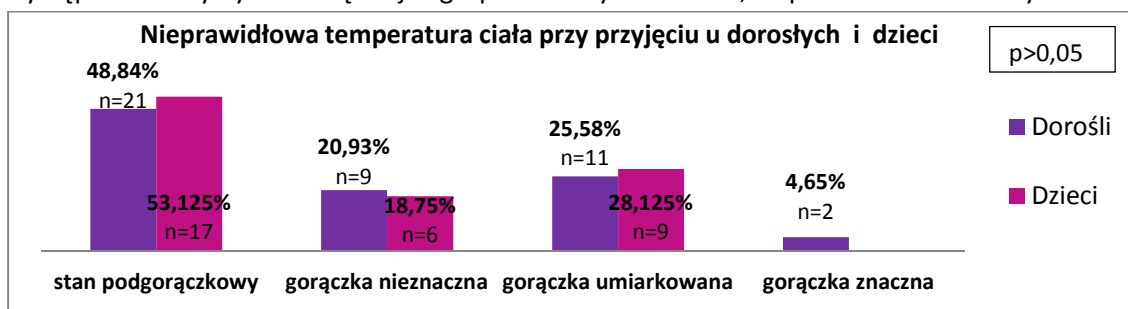
4.3.3.1.1 Temperatura ciała przy przyjęciu w głównych grupach wiekowych – podział

Zarówno wśród dzieci jak i w grupie dorosłych, przy przyjęciu do szpitala, częściej występowała podwyższona niż prawidłowa temperatura ciała. Wśród obu grup najczęściej występował stan podgorączkowy, a następnie gorączka umiarkowana, co przedstawia Tabela 40.

Tabela 40. Temperatura ciała przy przyjęciu w głównych grupach wiekowych w ZOMRiM.

Temperatura ciała	Grupa wiekowa	dzieci n=48		dorośli n=73	
prawidłowa	n= 46	n= 16	33,33%	n=30	41,1%
nieprawidłowa	n= 75	n=32	66,67%	n=43	58,9%
stan podgorączkowy		n=17	35,42%	n=21	28,76%
gorączka nieznaczna		n=6	12,5%	n=9	12,33%
gorączka umiarkowana		n=9	18,75%	n=11	15,06%
gorączka znaczna		n=0	-	n=2	2,74%

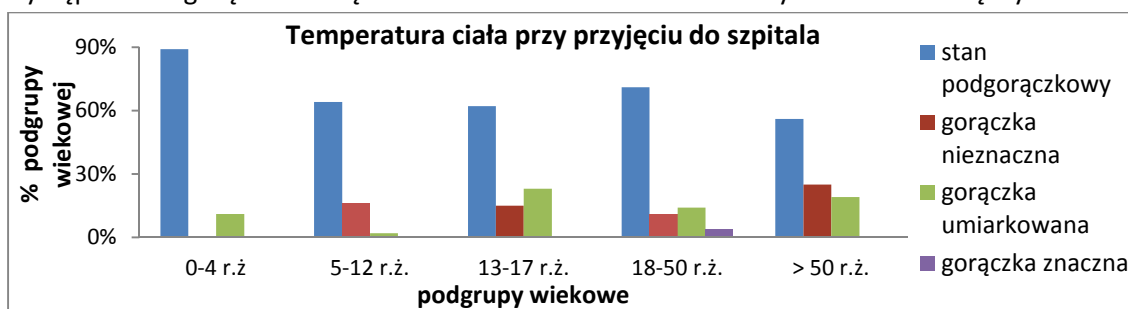
Analiza statystyczna nie wykazała, aby któryś z rodzajów nieprawidłowej temperatury ciała występował statystycznie częściej w grupie dorosłych v. dzieci, co przedstawiono na Rycinie 42.



Rycina 42. Nieprawidłowa temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych.

4.3.3.1.2 Nieprawidłowa temperatura ciała przy przyjęciu w podgrupach wiekowych – podział

Częstość występowania podwyższonej temperatury ciała w podgrupach wiekowych przy przyjęciu przedstawiono na Rycinie 43. Najczęściej w każdej podgrupie wiekowej przy przyjęciu został odnotowany stan podgorączkowy. Im starsza podgrupa chorych, tym częściej odnotowano występowanie gorączki. Gorączka znaczna została odnotowana tylko u 2 osób między 18. a 50.r.ż.



Rycina 43. Nieprawidłowa temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala w podgrupach wiekowych.

4.3.1.1.3 Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala w grupach wiekowych – wartości średnie

Przeprowadzoną ocenę średniej wysokości temperatury ciała w IP przedstawiono w Tabeli 41. W grupie dzieci średnia temperatura ciała była wyższa (37,41°C) w stosunku do grupy dorosłych (36,93°C), jednak bez istotnej statystycznie różnicy (p>0,05).

Tabela 41. Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych.

Temperatura ciała	Grupa	dzieci	dorośli	p
średnia	[°C]	37,41	36,93	>0,05
mediana		37,0	37,2	
SD		0,84	4,53	
maksymalna	[°C]	39,0	39,5	
minimalna	[°C]	36,1	36,0	

4.3.3.1.4 Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala w podgrupach wiekowych – wartości średnie

Różnica w temperaturach między podgrupami nie osiągnęła istotnej różnicy statystycznej ($p>0,05$), co przedstawia Tabela 42. Najniższa średnia temperatura ciała wynosząca $36,77^{\circ}\text{C}$ odnotowana została w podgrupie między 18. a 50.r.ż., a najwyższa $37,59^{\circ}\text{C}$ między 13. a 17.r.ż.

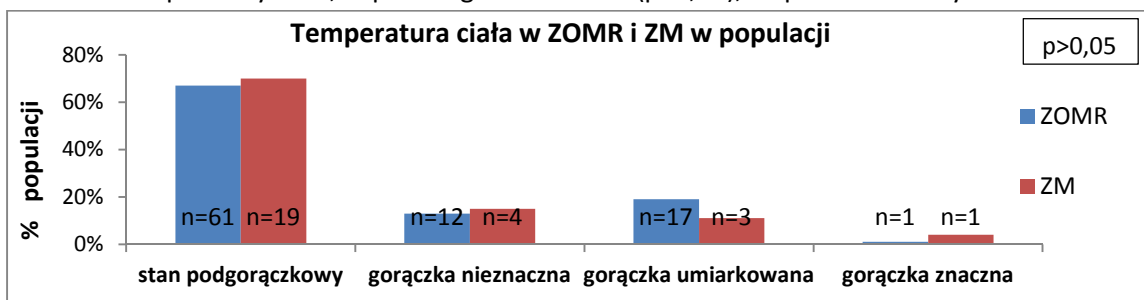
Tabela 42. Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	0-4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.	p
Temp. przy przyjęciu						
średnia [°C]	37,04	37,46	37,59	36,77	37,5	
mediana	36,8	37,0	37,4	37,3	37,15	$>0,05$
SD	0,78	0,81	0,92	5,12	0,91	

4.3.3.1.5 Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala w przebiegu ZOMR i ZM w populacji

Średnia temperatura ciała chorych z ZOMR wynosiła $37,08^{\circ}\text{C}$ ($SD=4,02$), a ZM $37,29^{\circ}\text{C}$ ($SD=36,8$). Różnica ta nie osiągnęła jednak istotnej statystycznie wartości ($p>0,05$).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania stopnia nasilenia zaburzeń temperatury ciała, w przebiegu ZOMR i ZM ($p>0,05$), co przedstawia Rycina 44.



Rycina 44. Zaburzenia temperatury ciała w ZOMR i ZM w populacji.

Przeprowadzona analiza wysokości temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w przebiegu ZOMR ($p>0,05$). Natomiast znamienne wyższa temperatura ciała w przebiegu ZM została odnotowana w grupie osób dorosłych v. dzieci ($p=0,023$) (Tabela 43).

Tabela 43. Temperatura ciała przy przyjęciu w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

Średnia temp. przy przyjęciu	Grupa wiekowa	dzieci	dorośli	p
w ZOMR [°C]		37,62	36,75	$>0,05$
mediana		37,6	37,2	
SD		0,84	5,02	
w ZM [°C]		36,86	37,69	$p=0,023$
mediana		36,6	37,6	
SD		0,59	1,03	

Analiza różnicy wysokości temperatury ciała przy przyjęciu w grupie dorosłych z ZOMR w stosunku do chorych z ZM, nie wykazała statystycznej różnicy ($p>0,05$). Natomiast analogiczna analiza wśród dzieci wykazała, że w tej grupie wiekowej średnia wartość temperatury ciała w przebiegu ZOMR ($37,62^{\circ}\text{C}$) była istotnie wyższa niż w ZM ($36,86^{\circ}\text{C}$) ($p=0,002152$).

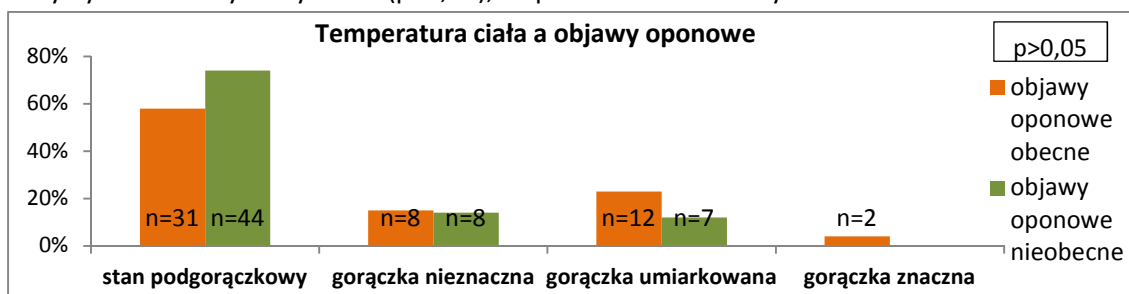
4.3.3.1.6 Analiza wysokości temperatury ciała przy przyjęciu, a występowanie objawów oponowych w populacji badanej

Niższe wartości temperatury ciała przy przyjęciu odnotowano u osób, u których objawy oponowe były nieobecne, co przedstawiono w Tabeli 44. Pomimo występowania różnicy w wysokości ciepłoty ciała u osób z/bez objawów oponowych, nie były to jednak istotnie statystycznie różnice.

Tabela 44. Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu a objawy oponowe w populacji badanej.

Temp. przy przyjęciu	Objawy oponowe	brak	obecne	p
średnia	[°C]	36,69	37,6	>0,05
SD		4,92	0,92	

Przeprowadzona analiza obecności/braku objawów oponowych w populacji, w zależności od nasilenia zaburzeń temperatury ciała stwierdzanej przy przyjęciu do szpitala, również nie osiągnęła statystycznie ważnych wyników ($p>0,05$), co przedstawiono na Rycinie 45.



Rycina 45. Występowanie objawów oponowych a zaburzenia temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala.

4.3.3.1.7 Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala w zależności od płci

Podwyższona temperatura ciała przy przyjęciu została nieco częściej odnotowana u płci męskiej ($p>0,05$). Mimo zauważalnej wyższej temperatury u płci męskiej, średnia wartość temperatury ciała, nie osiągnęło statystycznej istotności ($p>0,05$), co przedstawiono w Tabeli 45.

Tabela 45. Częstość i wartości podwyższonej temperatury ciała według płci.

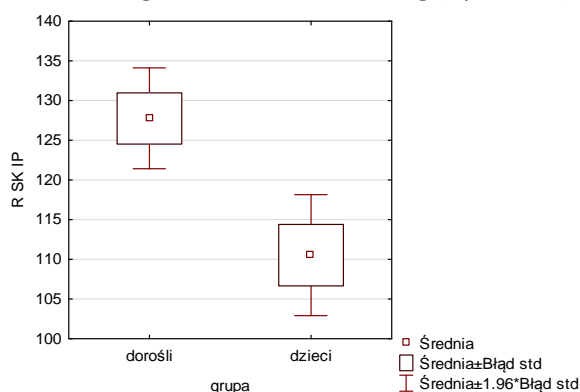
Temperatura przy przyjęciu	Płeć	żeńska n=58	męska n=66	p
podwyższona		n=27 46,55%	n=34 51,51%	>0,05
średnia wartość	[°C]	36,6	37,54	>0,05
SD		5,146	0,89	

4.3.3.2 Wartości ciśnienia tętniczego krwi przy przyjęciu do szpitala

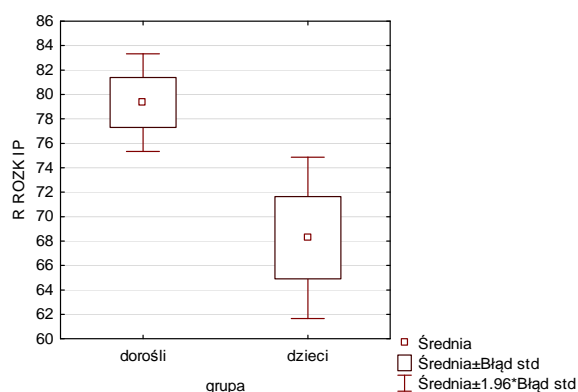
Wśród ocenianej 124 osobowej populacji wartości ciśnienia tętniczego krwi (RR) przy przyjęciu do szpitala zostały odnotowane u 63 osób: 51 dorosłych i 12 dzieci.

4.3.3.2.1 Wartości średnie RR przy przyjęciu w głównych grupach wiekowych

Średnia wartość ciśnienia skurczowego w grupie dorosłych wyniosła 127,76 mmHg, a u dzieci 110,54 mmHg (Rycina 46). Natomiast średnie wartości ciśnienia rozkurczowego wynosiły u dorosłych 79,34 mmHg, a u dzieci 68,27mmHg (Rycina 47).



Rycina 46. Średnia wartość ciśnienia skurczowego krwi przy przyjęciu do szpitala w grupach wiekowych.



Rycina 47. Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego krwi przy przyjęciu do szpitala w grupach wiekowych.

4.3.3.2 Wartości nieprawidłowe RR przy przyjęciu w głównych grupach wiekowych

U 12 osób dorosłych, spośród 51(23,53%), które miały zmierzone RR w IP, wystąpiły podwyższone wartości. Z tego 5 osób leczyło się z powodu nadciśnienia tętniczego przed przyjęciem do szpitala. U pozostałych 7 osób ze względu na prawidłowe wartości RR w następnych dobach hospitalizacji, nie rozpoznano nadciśnienia tętniczego, a incydentalny skok RR.

Nie odnotowano nieprawidłowych wartości RR u dzieci, u których dokonano jego pomiaru.

4.3.3.2.3 Wartości RR przy przyjęciu do szpitala w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych

Dokonano oceny porównawczej średnich wartości RR przy przyjęciu, u dorosłych i dzieci, w zależności od lokalizacji infekcji w OUN, nie uzyskując różnic istotnych statystycznie (Tabela 46).

Tabela 46. Ciśnienie tętnicze przy przyjęciu w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych

RR	Typ infekcji OUN	ZOMR	ZM	p
DOROŚLI				
skurczowe	[mmHg]	125,4	137,2	>0,05
Mediana		120,00	125,0	
rozkurczowe	[mmHg]	79,7	77,9	>0,05
Mediana		80,0	80,0	
DZIECI				
skurczowe	[mmHg]	111,75	107,33	>0,05
Mediana		109,5	107	
rozkurczowe	[mmHg]	67,62	70	>0,05
Mediana		67,5	70	

4.3.4 Ocena obecności potencjalnych ognisk zapalnych przy przyjęciu do szpitala

Przy przyjęciu do szpitala u chorych przeprowadzono badanie podmiotowe, przedmiotowe oraz badania dodatkowe (laboratoryjne i radiologiczne) w celu wykrycia potencjalnych ognisk zapalnych mogących być źródłem neuroinfekcji. Spośród 124 osobowej populacji przy przyjęciu do szpitala odnotowano obecność ognisk zapalnych u 65 chorych (52,4% populacji), w tym u 38 osób dorosłych (50% grupy dorosłych) i 27 dzieci (56,2% grupy dziecięcej). W przypadku 7 osób dorosłych i 5 dzieci występowało kilka ognisk zapalnych.

4.3.4.1 Analiza obecności potencjalnych ognisk zapalnych przy przyjęciu do szpitala w populacji

Dzięki badaniu przedmiotowemu chorego w IP wykryto następujące odchylenia od stanu prawidłowego:

- u 25 osób ostre zapalenie gardła (n=11 dorosłych; n=14 dzieci),
- u 10 osób przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych (n=9 dorosłych; n=1 dziecko),
- u 7 osób dorosłych zęby zostały uznane jako ognisko szerzącej się infekcji,
- u 7 osób bolesne powiększenie ślinianek przyusznych w przebiegu nagminnego zapalenia przyusznic (n=2 dorosłych; n=5 dzieci),
- u 7 dzieci zmiany skórne w przebiegu ospy wietrznej,
- u 6 osób nieżyt nosa (n=4 dorosłych; n=2 dzieci),
- u 5 osób dorosłych zmiany skórne w przebiegu półpaśca,
- u 1 osoby dorosłej zmiany skórne w przebiegu opryszczki,
- u 1 osoby dorosłej zapalenie ucha zewnętrznego,
- u 1 osoby dorosłej przewlekłe zapalenie ucha środkowego,
- u 1 osoby dorosłej przewlekłe zapalenie krtani.

Na podstawie wykonanych badań laboratoryjnych w IP w kierunku wykrycia ognisk zapalnych otrzymano nieprawidłowe wyniki:

- u 6 osób odczyn zapalny w badaniu ogólnym moczu (n=4 dorosłych; n=2 dzieci), z tego u 2 osób dorosłych dodatni posiew moczu w kierunku infekcji bakteryjnej.
- u 1 dziecka dodatnia hodowla kału w kierunku adenowirusów.

Wśród wykonanych badań radiologicznych klatki piersiowej i zatok przynosowych w celu znalezienia ogniska zapalnego, wykryto następujące odchylenia:

- u 8 osób niewielkie pogrubienie śluzówki w badaniu rentgenowskim zatok przynosowych (n=7 dorosłych; n=1 dziecko)
- u 3 osób poziom płynu w badaniu rentgenowskim zatok przynosowych (n=3 dorosłych)
- u 3 osób zapalenie płuc w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej (n=2 dorosłych; n=1 dziecko).

4.3.4.2 Analiza częstości występowania potencjalnych ognisk zapalnych w populacji

Ocena występowania potencjalnych ognisk zapalnych wykazała, że tylko nieco częściej wystąpiły one w przypadku ZM (n=19; 61,29%), niż w ZOMR (n=46; 50,55%) (p>0,05).

4.3.4.3 Analiza częstości występowania potencjalnych ognisk zapalnych w głównych grupach wiekowych

Przeprowadzona ocena porównawcza częstości występowania potencjalnych ognisk zapalnych przy przyjęciu do szpitala wykazała, że u dzieci statystycznie częściej wystąpiło: ostre zapalenie gardła (p= 0,0469) oraz ospa wietrzna (p=0,00098) v. dorosli. Natomiast u dorosłych ogniska próchnicze w uzębieniu wystąpiły statystycznie częściej niż u dzieci (p=0,042), co przedstawia Tabela 47.

Tabela 47. Częstość występowania potencjalnych ognisk zapalnych w głównych grupach wiekowych.

Ognisko zapalne w IP:	Grupa wiekowa		p		
	dzieci n=27	dorośli n=38			
ostre zapalenie gardła	n=14	29,17%	n=11	14,47%	p=0,0469
zapalenie płuc	n=1	2,08%	n=2	2,63%	>0,05
nieżyt nosa	n=2	4,17%	n=4	5,26%	>0,05
przewlekłe zap. zatok przynosowych	n=0	-	n=3	3,95%	>0,05
przewlekłe zap. migdałków podniebiennych	n=1	2,08%	n=9	11,84%	>0,05
przewlekłe zapalenie krtani	n=0	-	n=1	1,32%	n.s.
przewlekłe zapalenie ucha środkowego	n=0	-	n=1	1,32%	n.s.
zapalenie ucha zewnętrznego	n=0	-	n=1	1,32%	n.s.
infekcja układu moczowego	n=2	4,17%	n=4	5,26%	>0,05
ospa wietrzna	n=7	14,58%	n=0	-	p=0,00098
nagminne zapalenie przyusznic	n=5	10,42%	n=2	2,63%	n.s.
opryszczka	n=0	-	n=1	1,32%	n.s.
półpasiec	n=0	-	n=5	6,58%	>0,05
próchnica	n=0	-	n=7	9,21%	p=0,042

4.4 Analiza przebiegu klinicznego ZOMRiM w populacji badanej

Podczas pobytu na oddziałach, analogicznie jak przy przyjęciu do szpitala, uwzględniono ocenę podstawowych parametrów życiowych tj. wartość temperatury ciała oraz wartości RR. Oceniono także wystąpienie powikłań, które miały miejsce w trakcie hospitalizacji.

4.4.1 Analiza parametrów życiowych podczas hospitalizacji

Z ocenianych wartości parametrów życiowych podczas hospitalizacji, analizą objęto wartości temperatury ciała w 3. i 7. dobie, oraz wartości RR w 7. dobie pobytu w szpitalu.

4.4.1.1 Wysokości temperatury ciała – ocena średnich wartości i zmienności w trakcie hospitalizacji

Z danych zawartych w dokumentacji medycznej z przebiegu hospitalizacji analizą objęto wysokość temperatury ciała oraz jej wartości maksymalne, a także długość trwania podwyższonej ciepłoty ciała w czasie hospitalizacji.

4.4.1.1.1 Wysokości temperatury ciała – ocena wartości średnich, maksymalnych i zmienności w czasie w głównych grupach wiekowych

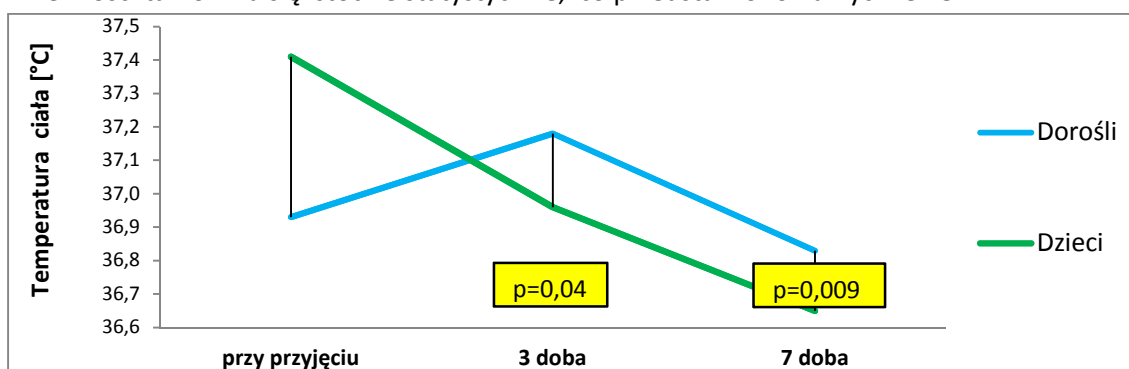
Średnia temperatura ciała, odnotowana w 3. i 7. dobie pobytu w szpitalu oraz średnia wartość temperatury maksymalnej u dzieci i dorosłych przedstawiono w Tabeli 48. Żadna z porównywanych wartości między grupą dzieci, a dorosłych nie osiągnęła ważnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

Tabela 48. Temperatura ciała podczas hospitalizacji w głównych grupach wiekowych.

Temperatura ciała	Grupa wiekowa	dzieci	dorośli	p
średnia w 3 dobie	[°C]	36,96	37,18	>0,05
SD		0,76	0,79	
średnia w 7 dobie	[°C]	36,65	36,83	>0,05
SD		0,41	0,79	
max.średnia	[doba hospitalizacji]	1,8	2,19	>0,05

Podwyższona temperatura ciała u dorosłych ustąpiła średnio w 5,07 dobie hospitalizacji, a u dzieci w 3,1 dobie - nie uzyskując tym samym ważnej statystycznie różnicy jej trwania ($p > 0,05$).

Wykonana analiza zmienności średnich wartości temperatury ciała w obu grupach wiekowych wykazała, że pomimo niewielkich różnic w temperaturach ciała między dziećmi a dorosłymi, zmienność ta różniła się istotnie statystycznie, co przedstawiono na Rycinie 48.



Rycina 48. Zmienność średnich wartości temperatury ciała w głównych grupach wiekowych w czasie hospitalizacji.

4.4.1.1.2 Wysokości temperatury ciała – ocena wartości średnich i zmienności w czasie hospitalizacji w podgrupach wiekowych

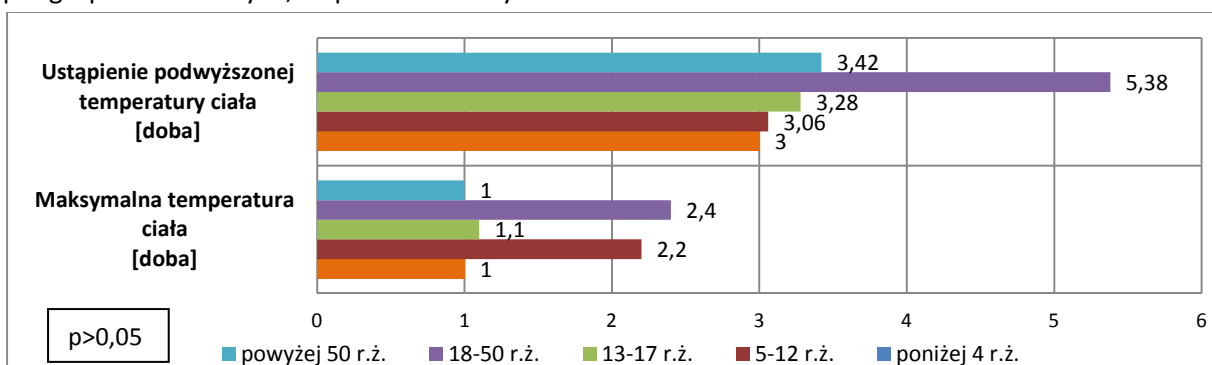
Pomiędzy podgrupami wiekowymi zaobserwowano różnice w wysokości średniej temperatury ciała odnotowanych w 3. i w 7. dobie oraz wartości średniej temperatury maksymalnej (Tabela 49). Żadna z analizowanych wartości nie osiągnęła istotnej różnicy statystycznej ($p > 0,05$).

Tabela 49. Temperatura ciała podczas hospitalizacji w podgrupach wiekowych.

Temperatura ciała	Podgrupa	0-4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50r.ż.
średnia [°C] w 3 dobie		36,82	37,02	36,9	37,24	36,98
SD		0,51	0,83	0,8	0,82	0,65
średnia [°C] w 7 dobie		36,7	36,64	36,65	36,87	36,69
SD		0,6	0,42	0,26	0,52	0,33

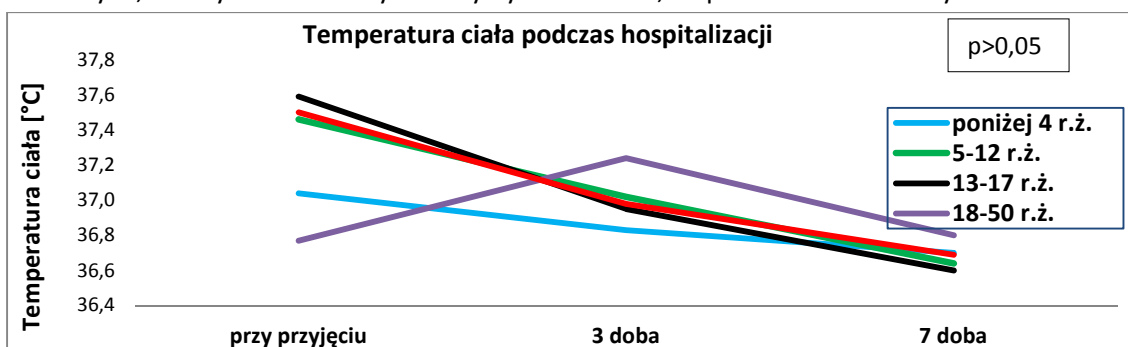
Zaobserwowano, że podwyższone wartości temperatury ciała utrzymywały się dłużej wśród grupy dorosłej niż u dzieci, różnice te nie były jednak istotne statystycznie ($p>0,05$).

Maksymalna temperatura ciała w pierwszej dobie hospitalizacji wystąpiła w skrajnych podgrupach wiekowych, co przedstawia Rycina 49.



Rycina 49. Długość trwania i wartość średniej maksymalnej temperatury ciała w podgrupach wiekowych.

Analiza zmienności średnich wartości temperatury ciała w czasie hospitalizacji w podgrupach wiekowych, nie wykazała istotnych statystycznie różnic, co przedstawiono na Rycinie 50.



Rycina 50. Zmienność średnich wartości temperatury ciała w podgrupach wiekowych w czasie hospitalizacji.

4.4.1.2 Wartości RR – wartości średnie i zmienność w czasie hospitalizacji

Średnie wartości RR w 7. dobie hospitalizacji, wykazały niższe średnie wartości w stosunku do momentu przyjęcia. Średnia wartość ciśnienia skurczowego w grupie dorosłych wyniosła 122,67 mmHg, a rozkurczowego 77,3 mmHg. Wartości podwyższonego RR utrzymały się w przypadku 3 chorych z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym.

Wśród dzieci średnia wartość RR wyniosła 107,8 mmHg, a rozkurczowego 69,5 mmHg. W obu grupach wiekowych różnice w wartościach RR mierzonego przy przyjęciu i w 7. dobie, mimo niższych wartości w trakcie hospitalizacji, okazały się statystycznie nieistotne ($p>0,05$).

4.4.2 Analiza powikłań występujących podczas hospitalizacji w populacji

Podczas pobytu na oddziale odnotowano wystąpienie powikłań u 21 chorych (16,9% populacji).

Powikłania podzielono na następujące grupy:

- wynikające z neuroinfekcji (n=4):
 - napady drgawkowe (dorośli n=2; dzieci n=1)
 - narastanie ubytkowych objawów neurologicznych (dzieci n=1).
- wynikające z choroby zakaźnej, uznanej za objawową infekcję podczas hospitalizacji (n=12):
 - zapalenie płuc (dorośli n=1; dzieci n=2),
 - zapalenie gardła i oskrzeli (dorośli n=2),
 - infekcja układu moczowego (dorośli n=1),

- zapalenie trzustki (dorośli n=1; dzieci n=5),
- powikłania farmakoterapii (n=3):
- wysypka o nieznannej etiologii (dorośli n=1),
 - obrzęk Quinckego (dorośli n=1),
 - grzybica jamy ustnej (dorośli n=1).
- o niepewnej etiologii (n=2):
- ostra niewydolność nerek (dorośli n=1),
 - łupież różowy Giberta (dorośli n=1).

Niepomyślny przebieg hospitalizacji zakończony zgonem wystąpił u 2 osób dorosłych (śmiertelność - 1,6% populacji z aseptycznym ZOMRiM; 6,45% osób z całej populacji z ZM, a 11,76% osób dorosłych z ZM).

4.4.2.1 Analiza powikłań występujących podczas hospitalizacji w głównych grupach wiekowych

Powikłania podczas hospitalizacji wystąpiły u 15,78% (n=12) z grupy dorosłych i u 18,75% (n=9) z grupy dzieci. Jednak różnica ta okazała się nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

Wśród 2 osób dorosłych, u których wystąpiły napady drgawkowe podczas pobytu na oddziale, w przypadku 1 osoby były to napady *de novo*, a w przypadku drugiej – napady o takiej samej morfologii jak w domu, przed przyjęciem do szpitala. U jednego dziecka podczas hospitalizacji wystąpił *de novo* napad częściowy prosty. Natomiast wszystkie powikłania uznane jako wynik zastosowanej farmakoterapii, powiązano ze stosowaną antybiotykoterapią.

4.4.2.2 Analiza powikłań występujących podczas hospitalizacji w podgrupach wiekowych

Ocena częstości występowania powikłań podczas hospitalizacji wykazała, że wystąpiły one częściej powyżej 18 r.ż., co przedstawiono w Tabeli 50. Pomimo różnic w częstości powikłań względem podgrup wiekowych, wartości te nie osiągnęły różnic istotnych statystycznie ($p>0,05$).

Tabela 50. Częstość występowania powikłań podczas hospitalizacji w podgrupach wiekowych.

Powikłania \ Podgrupa	0-4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50r.ż.	p
obecne	n=0 -	n=7 27%	n=2 15,4%	n=9 15,5%	n=3 16,67%	>0,05

4.4.2.3 Analiza powikłań występujących podczas hospitalizacji w ZOMR i ZM w populacji

Częstość występowania powikłań podczas hospitalizacji w przebiegu ZOMR v. ZM przedstawiono w Tabeli 51. W przypadku ZM częściej statystycznie wystąpiły napady drgawkowe ($p=0,01449$) typowe dla tej postaci infekcji OUN. Powikłania zastosowanej farmakoterapii, wystąpiły tylko wśród osób dorosłych z ZOMR. Powikłanie pod postacią zapalenia trzustki zostało odnotowane tylko u chorych z ZOMR, w przebiegu nagminnego zapalenia przyusznic.

Tabela 51. Częstość występowania powikłań podczas hospitalizacji w ZOMR i ZM w populacji.

Powikłania \ Typ infekcji OUN	ZOMR n=93		ZM n=31		p
obecne:	n=11	11,82 %	n=9	29,03 %	>0,05
napady drgawkowe	n=0	-	n=3	100%	0,01449
objawowa infekcja	n=7	7,5%	n=5	16,13%	>0,05
powikłania farmakoterapii	n=3	3,23%	n=0	-	>0,05
inne	n=1	1%	n=1	3,2%	>0,05

4.4.2.4 Analiza powikłań występujących podczas hospitalizacji w zględem płci

Większą częstość występowania powikłań odnotowano u płci żeńskiej (n=8; 13,79%), w porównaniu do płci męskiej (n=7; 10,61%), ale różnica okazała się nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

4.5 Analiza wybranych aspektów badań laboratoryjnych krwi w populacji badanej

Dokonano oceny częstości wystąpienia zaburzeń wybranych parametrów laboratoryjnych krwi, będących wykładnikami procesu zapalnego, uszkodzenia narządów wewnętrznych oraz zaburzeń koagulologicznych w zależności od grup i podgrup wiekowych oraz typu neuroinfekcji. Wszystkie oceniane badania laboratoryjne krwi wykonano w IP lub też w pierwszej dobie hospitalizacji. Analizą objęto także poszczególne parametry PMR, otrzymanego z pierwszego i kontrolnych NL. Dokonano oceny korelacji wybranych wyników parametrów krwi i PMR pomiędzy sobą oraz w stosunku do objawów ZOMR i M.

4.5.1 Ocena laboratoryjnych markerów stanu zapalnego przy przyjęciu do szpitala

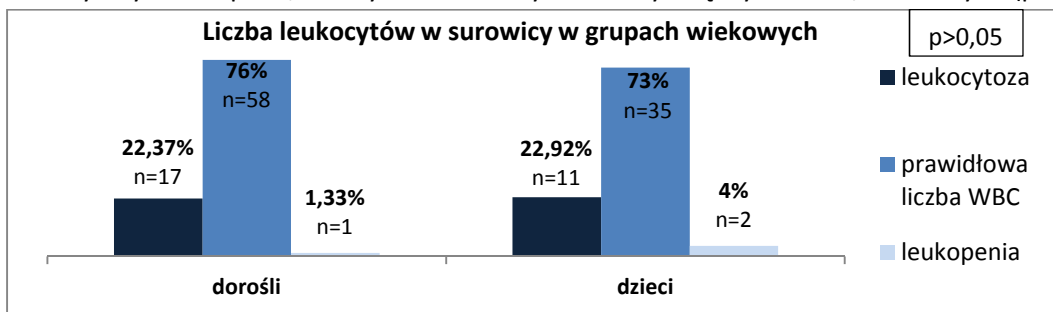
U chorych z neuroinfekcją porównano wartości markerów stanu zapalnego: podwyższoną liczbę leukocytów we krwi, przyspieszone OB i podwyższone stężenie CRP. W analizie porównawczej nie uwzględniono PCT, gdyż badanie to było wykonane tylko w przypadku jednego chorego.

4.5.1.1 Liczba białych krwinek krwi – częstość występowania wyników nieprawidłowych przy przyjęciu do szpitala

W chwili przyjęcia do szpitala nieprawidłowa liczba krwinek białych w surowicy wystąpiła w przypadku 31 chorych (25% populacji): u 3 osób odnotowano leukopenię (2,4%), a w przypadku 28 osób leukocytozę (22,58%). Uwzględniając typ infekcji OUN stwierdzono leukocytozę u 19 osób z ZOMR (20,43%) i 9 osób z ZM (29,03%) ($p > 0,05$).

4.5.1.1.1 WBC – przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych w ZOMR i ZM

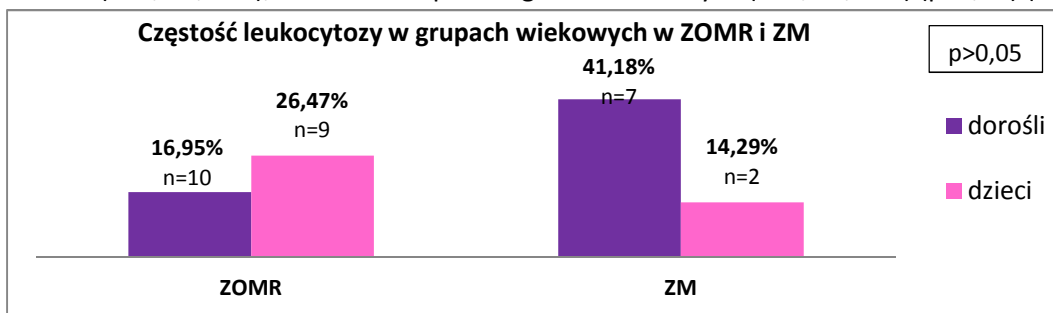
Leukocytoza przy przyjęciu do szpitala wystąpiła u 17 osób dorosłych (22,37%) oraz 11 dzieci (22,9%) (Rycina 51). Analiza porównawcza częstości występowania prawidłowych wyników WBC oraz leukocytozy i leukopenii, nie wykazała istotnych różnic między dziećmi, a dorosłymi ($p > 0,05$).



Rycina 51. Procentowy rozkład WBC przy przyjęciu w głównych grupach wiekowych.

Średnio w grupie osób dorosłych liczba leukocytów we krwi była 1,33-krotnie podwyższona, a w grupie dzieci 1,52-krotnie, nie osiągając istotnej różnicy ($p > 0,05$).

Częstość występowania leukocytozy przy przyjęciu w przebiegu ZOMR było nieistotnie wyższa u dzieci (n=9; 26,47%), natomiast w przebiegu ZM u dorosłych (n=7; 41,18%) ($p > 0,05$) (Rycina 52).



Rycina 52. Częstość wystąpienia leukocytozy w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

Przy przyjęciu do szpitala z powodu ZOMR u dzieci odnotowano nieco wyższe wartości leukocytozy, niż w grupie dorosłych ($p>0,05$). Natomiast w przebiegu ZM u dorosłych wystąpiły nieistotnie wyższe wartości leukocytozy niż u dzieci ($p>0,05$), co przedstawiono w Tabeli 52.

Tabela 52. Leukocytoza w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa	dzieci	dorośli	p
Podwyższone WBC w :			
ZOMR	1,58 - krotnie	1,32 - krotnie	$>0,05$
ZM	1,2 - krotnie	1,36 - krotnie	$>0,05$

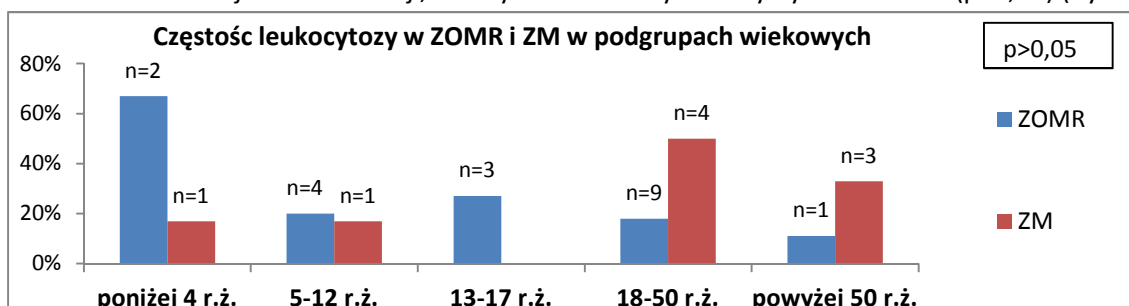
4.5.1.1.2 WBC – przy przyjęciu do szpitala w podgrupach wiekowych w ZOMR i ZM

Ocena częstości wystąpienia leukocytozy we krwi przy przyjęciu do szpitala wykazała, że najczęściej została ona odnotowana w przypadku dzieci najmłodszych, co przedstawiono w Tabeli 53. Pomimo zauważalnych różnic pomiędzy podgrupami wiekowymi w częstości występowania leukocytozy, różnice te okazały się nieistotne statystycznie ($p>0,05$).

Tabela 53. Częstość występowania liczby leukocytów w surowicy przy przyjęciu w podgrupach wiekowych.

podgrupa	WBC	podwyższona		prawidłowa		obniżona	
poniżej 4 r.ż.	n=3	33,33%	n=6	66,67%	n=0		
5-12 r.ż.	n=5	19,23%	n=20	76,92%	n=1	3,85%	
13-17 r.ż.	n=3	23,08%	n=9	69,23%	n=1	7,69%	
18-50 r.ż.	n=13	22,42%	n=44	75,86%	n=1	1,72%	
powyżej 50 r.ż.	n=4	22,22%	n=14	77,78%	n=0		
	$p>0,05$		$p>0,05$		$p>0,05$		

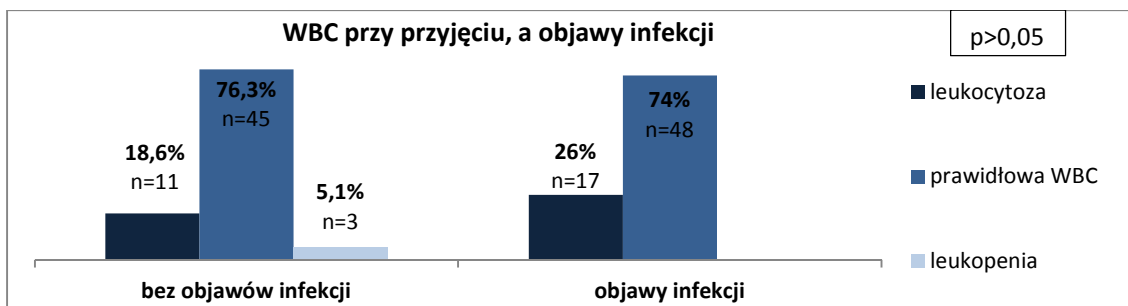
Przeprowadzona analiza częstości występowania leukocytozy w podgrupach wiekowych w zależności od rodzaju neuroinfekcji, nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) (Rycina 53).



Rycina 53. Częstość leukocytozy przy przyjęciu w podgrupach wiekowych w ZOMR i ZM.

4.5.1.1.3 WBC – przy przyjęciu do szpitala, a współwystępowanie objawów infekcji

W analizie częstości występowania leukocytozy uwzględniono fakt, że część chorych przy przyjęciu do szpitala miała objawową infekcję, która mogła wpłynąć na liczbę leukocytów we krwi. Wśród 28 osób z leukocytozą przy przyjęciu, większość ($n=17$) miała równocześnie objawy infekcji. Porównanie częstości wystąpienia leukocytozy u chorych z objawami dodatkowej infekcji, wobec osób z objawami tylko infekcji OUN przy przyjęciu, nie wykazała istotnej różnicy ($p>0,05$) (Rycina 54).



Rycina 54. Procentowy rozkład WBC przy przyjęciu w zależności od obecności objawów infekcji ogólnej.

Wyższe średnie wartości WBC wystąpiły nieco częściej u osób bez objawowej infekcji (WBC 1,52-krotnie podwyższone), w porównaniu do osób z objawową infekcją (WBC 1,33 – krotnie podwyższone) ($p>0,05$).

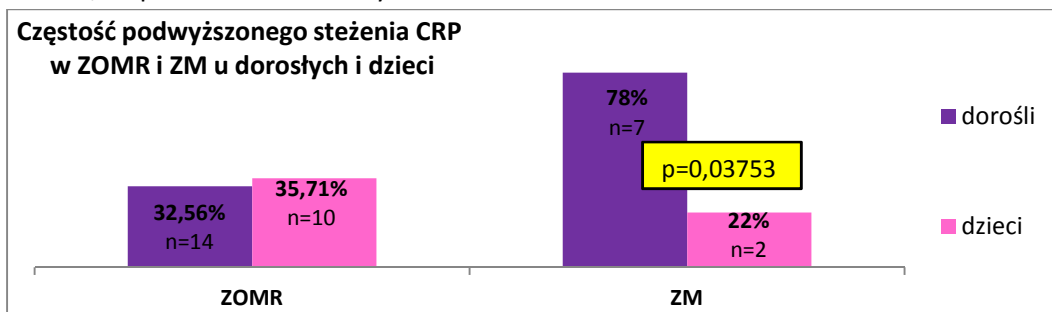
4.5.1.2 CRP – częstość występowania zaburzeń przy przyjęciu do szpitala

Przy przyjęciu do szpitala oznaczenie stężenia CRP zostało wykonane u 97 chorych, z czego u 55 osób dorosłych i 42 dzieci. Prawidłowy wynik CRP uzyskano u 64 osób (66%). Po uwzględnieniu rodzaju infekcji OUN, podwyższone stężenie CRP w populacji wystąpiło nieistotnej częściej u osób z ZM ($n=9$; 34,62%)v. ZOMR ($n=24$; 33,80%) ($p>0,05$).

4.5.1.2.1 CRP – przy przyjęciu do szpitala w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych

Oceniając częstość występowania podwyższonego stężenia CRP w IP, nie uzyskano ważnej statystycznie różnicy między grupą dorosłych ($n=21$; 38,18%), a dzieci ($n=12$; 28,57%) ($p>0,05$).

W przebiegu ZM zdecydowanie częściej podwyższone stężenie CRP odnotowano w grupie dorosłych ($p=0,03753$), natomiast w przebiegu ZOMR wystąpiło u co trzeciej osoby dorosłej i dziecka, co przedstawiono na Rycinie 55.



Rycina 55. Częstość występowania podwyższonego stężenia CRP w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

Średnio w grupie osób dorosłych stężenie CRP było 10,4-krotnie podwyższone, a w grupie dzieci 6,9-krotnie, nie uzyskując istotnej statystycznie różnicy pomiędzy głównymi grupami wiekowymi ($p>0,05$).

Wyższe wartości podwyższonego stężenia CRP, przy przyjęciu do szpitala, wystąpiły częściej u osób dorosłych w porównaniu do dzieci, bez względu na lokalizację infekcji w OUN, jednak różnice te okazały się nieistotne statystycznie ($p>0,05$), co przedstawiono w Tabeli 54.

Tabela 54. Podwyższone stężenie CRP w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa	dzieci	dorośli	p
Podwyższone CRP w:			
ZOMR	7,78 - krotnie	9,07- krotnie	$>0,05$
ZM	3,4 - krotnie	13,07 - krotnie	$>0,05$

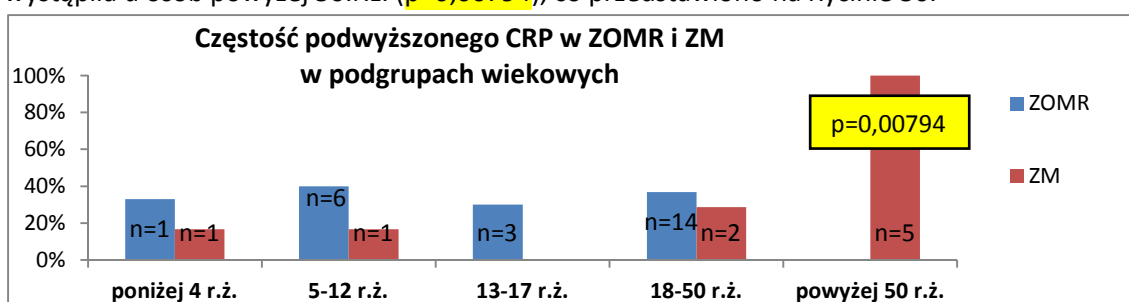
4.5.1.2.2 CRP – przy przyjęciu do szpitala w ZOMR i ZM w podgrupach wiekowych

Najczęściej podwyższone stężenie CRP zostało odnotowane w podgrupie najstarszej, a najrzadziej – w podgrupie najmłodszej, co przedstawia Tabela 55. Różnice w częstości występowania nieprawidłowych wyników CRP w zależności od wieku, nie osiągnęły istotności statystycznej ($p>0,05$).

Tabela 55. Rozkład stężenia CRP przy przyjęciu w ZOMRim w podgrupach wiekowych.

podgrupa	stężenie CRP		podwyższone		prawidłowe	
poniżej 4 r.ż.	n=2	22,22 %	n=7	77,78 %		
5-12 r.ż.	n=7	33,33 %	n=14	66,67 %		
13-17 r.ż.	n=3	25 %	n=9	75 %		
18-50 r.ż.	n=16	35,56 %	n=29	64,44 %		
powyżej 50 r.ż.	n=5	50 %	n=5	50 %		
	$p>0,05$			$p>0,05$		

Oceniając częstość wystąpienia podwyższonego stężenia CRP w zależności od typu infekcji OUN, nie wykazano różnic w podgrupach wiekowych do 50.r.ż. Jedynie istotna statystycznie różnica wystąpiła u osób powyżej 50.r.ż. ($p=0,00794$), co przedstawiono na Rycinie 56.



Rycina 56. Częstość występowania podwyższonego stężenia CRP przy przyjęciu w ZOMR i ZM w podgrupach wiekowych.

4.5.1.2.3 CRP – przy przyjęciu do szpitala, a współwystępowanie objawów infekcji

Analogicznie jak w analizie częstości występowania leukocytozy, tak samo w ocenie występowania podwyższonego stężenia CRP uwzględniono fakt, że część chorych przy przyjęciu do szpitala miała objawową infekcję, która mogła wpłynąć na wynik CRP. Porównanie częstości wystąpienia podwyższonego stężenia CRP u osób z objawami infekcji ($n=21$, 41,18%) w stosunku do osób bez tych objawów ($n=12$, 26%), nie wykazało istotnej różnicy ($p>0,05$).

Wyższe stężenia CRP wystąpiły u chorych bez objawowej infekcji (CRP 10,4-krotnie podwyższone), w porównaniu do osób z objawową infekcją (CRP 8,5 – krotnie podwyższone), różnica ta okazała się jednak nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

4.5.1.3 OB – częstość występowania zaburzeń przy przyjęciu do szpitala

Badanie OB przy przyjęciu do szpitala zostało wykonane w przypadku 21 chorych, z czego u 9 osób dorosłych i 12 dzieci. Nieprawidłowy wynik OB odnotowano u 8 osób (38%), a prawidłowy u 13 chorych (62 %).

Uwzględniając typ infekcji OUN nieprawidłowy wynik OB nieco częściej wystąpił w przebiegu ZM ($n=3$; 42,86%) niż ZOMR ($n=5$; 35,71%), nie uzyskując istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$).

4.5.1.3.1 OB – przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

Przyspieszone OB przy przyjęciu do szpitala wystąpiło nieco częściej w grupie osób dorosłych ($n=4$; 44,4%) niż dzieci ($n=4$; 33,33%). Różnica ta okazała się nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

4.5.1.3.2 OB – przy przyjęciu do szpitala, a współwystępowanie objawów infekcji

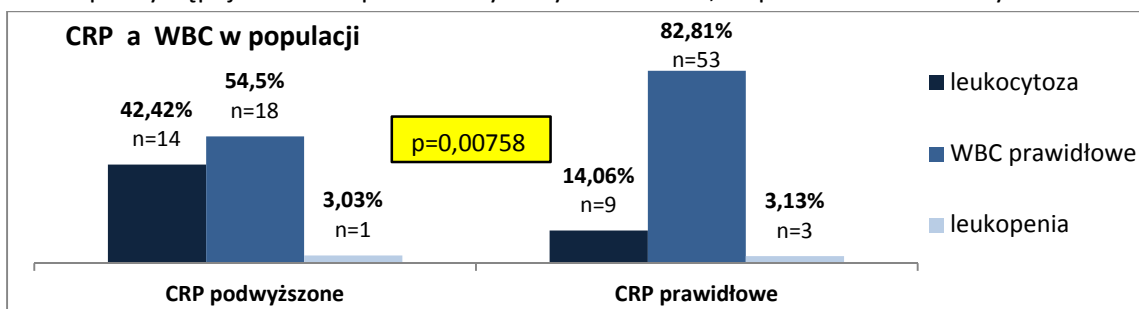
Ze względu na możliwość wpłynięcia obecności infekcji przy przyjęciu na wynik OB, oceniono częstość występowania wyników OB u chorych z i bez objawowej infekcji. Porównanie częstości wystąpienia nieprawidłowych wyników OB u osób z objawami infekcji (n=6, 35,3%) w stosunku do osób bez objawów (n=2, 50%), nie wykazało istotnej statystycznie różnicy (p>0,05).

4.5.1.4 Korelacja laboratoryjnych wykładników stanu zapalnego w surowicy

Przeprowadzono ocenę korelacji stężeń poszczególnych markerów stanu zapalnego w surowicy, oznaczonych przy przyjęciu do szpitala.

4.5.1.4.1 Stężenie CRP a WBC przy przyjęciu do szpitala

Ocena częstości współwystępowania: podwyższonej, prawidłowej i obniżonej liczby leukocytów we krwi, do podwyższonych i prawidłowych stężeń CRP wykazała znamienne statystycznie różnice w populacji (p>0,00758). Analiza wykazała, że częściej prawidłowego stężenie CRP współwystępuje u osób z prawidłowym wynikiem WBC, co przedstawiono na Rycinie 57.



Rycina 57. Wyniki CRP a WBC w surowicy w populacji, przy przyjęciu do szpitala w populacji.

Przeprowadzona ocena korelacji wyników WBC i stężenia CRP w grupie dorosłych w obu typach infekcji OUN nie wykazała istotnych różnic (p>0,05), co przedstawiono w Tabeli 56.

Tabela 56. Wyniki CRP a WBC w ZOMR i ZM w grupie dorosłych.

WBC \ stężenie CRP	prawidłowe		podwyższone		p
ZOMR					
prawidłowa	n=26	89,66%	n=10	71,43%	>0,05
podwyższona	n=2	6,9%	n=4	28,57%	
obniżona	n=1	3,45%	n=0		
ZM					
prawidłowa	n=3	60%	n=3	42,86%	>0,05
podwyższona	n=2	40%	n=4	57,14%	

Natomiast w grupie dzieci istotnie częściej odnotowano współwystępowanie podwyższonego stężenia CRP z leukocytozą (p=0,0419), ale tylko w przebiegu ZOMR, co przedstawia Tabela 57.

Tabela 57. Wyniki CRP a WBC w ZOMR i ZM w grupie dzieci.

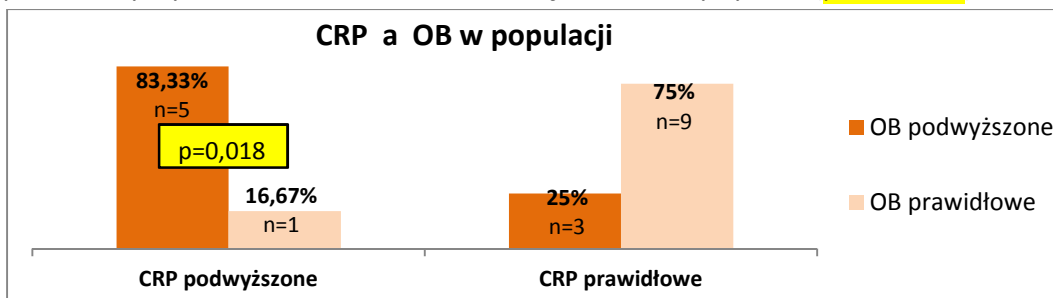
WBC \ stężenie CRP	prawidłowe		podwyższone		p
ZOMR					
prawidłowa	n=14	77,78%	n=3	30%	>0,05
podwyższona	n=3	16,67%	n=6	60%	p=0,04179
obniżona	n=1	5,56%	n=1	10%	>0,05
ZM					
prawidłowa	n=10	83,33%	n=2	100%	>0,05
podwyższona	n=2	16,67%	n=0		

4.5.1.4.2 WBC a OB przy przyjęciu do szpitala w populacji

Oceniając częstość występowania w populacji prawidłowej i podwyższonej liczby leukocytów do częstości nieprawidłowego wyniku OB, nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$). Wśród większości chorych z leukocytozą występował nieprawidłowy wynik OB ($n=4$; 66,67%), w porównaniu do występowania leukocytozy u osób z prawidłowym wynikiem OB ($n=2$; 15,45%).

4.5.1.4.3 CRP a OB przy przyjęciu do szpitala w populacji

Ocena korelacji częstości występowania prawidłowych i podwyższonych stężeń CRP do wartości OB przedstawiona została na Rycinie 58. Wykazano, że większość osób z podwyższonym stężeniem CRP miała podwyższone OB, a większość osób z prawidłowym stężeniem CRP miała prawidłowy wynik OB. Zależność ta okazała się istotna statystycznie ($p=0,001888$).



Rycina 58. Wyniki CRP a OB w surowicy przy przyjęciu do szpitala w populacji.

4.5.2 Ocena występowania laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego we krwi a objawy infekcji OUN

Oceniono występowanie objawów neuroinfekcji, takich jak: objawy oponowe oraz bóle głowy, w odniesieniu do laboratoryjnych parametrów krwi, będących wykładnikami infekcji.

4.5.2.1 Objawy oponowe a WBC przy przyjęciu do szpitala w populacji

Analiza wykazała, że w badanej populacji częstość współwystępowania objawów oponowych u osób z leukocytozą we krwi ($n=13$; 23,21%), nie różni się istotnie od częstości występowania podwyższonej liczby leukocytów we krwi przy braku objawów oponowych ($n=15$; 22,06%) ($p > 0,05$).

Po wykluczeniu chorych z objawową infekcją w IP, analiza nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy częstością występowania leukocytozy we krwi pomiędzy chorymi z objawami oponowymi ($n=3$; 12,5%), a osobami bez objawów oponowych ($n=8$; 22,86%) ($p > 0,05$).

4.5.2.1.1 Objawy oponowe a WBC przy przyjęciu do szpitala w ZOMR i ZM

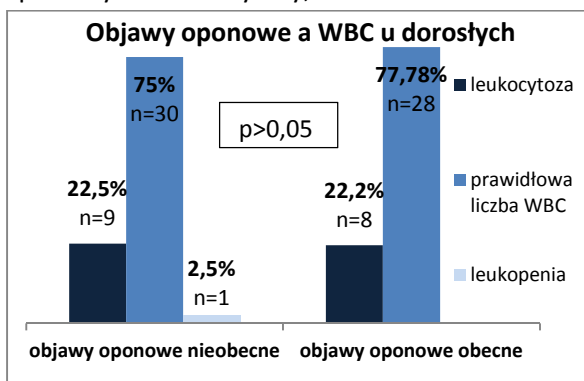
Analiza statystyczna nie wykazała, aby częstość występowania leukocytozy różniła się u chorych z objawami oponowymi w stosunku do chorych bez tych objawów, w żadnym z obu typów infekcji OUN, co przedstawiono w Tabeli 58.

Tabela 58. Objawy oponowe a stężenie WBC w ZOMR i ZM.

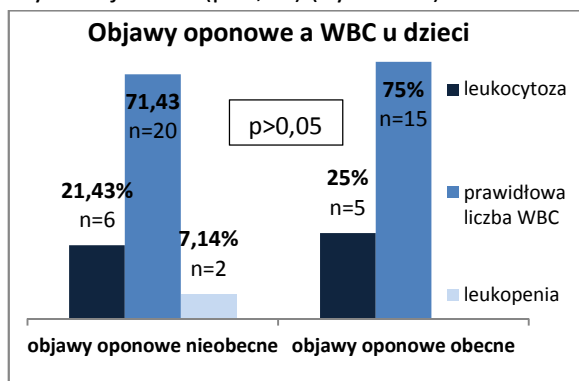
WBC \ Objawy oponowe	obecne	nieobecne	p
ZOMR			
podwyższona	n=11	n=8	>0,05
prawidłowe	n=32	n=39	
obniżona	n=0	n=3	
ZM			
podwyższona	n=2	n=7	>0,05
prawidłowe	n=11	n=11	
obniżona	n=0	n=0	

4.5.2.1.2 Objawy oponowe a WBC przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

Wśród dorosłych leukocytoza we krwi przy przyjęciu, występowała porównywalnie często zarówno u osób z objawami oponowymi (22,2%) jak i bez tych objawów (22,5%) (Rycina 59). Także wśród dzieci nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy współwystępowaniem objawów oponowych i leukocytozy, w stosunku do dzieci bez tych objawów ($p>0,05$) (Rycina 60).



Rycina 59. Objawy oponowe a WBC u dorosłych.



Rycina 60. Objawy oponowe a WBC dzieci.

4.5.2.2 Objawy oponowe a CRP przy przyjęciu do szpitala w populacji

Pomimo, że podwyższony wynik CRP wystąpił nieco częściej u chorych z objawami oponowymi ($n=19$; 44,19%) w porównaniu do chorych bez objawów oponowych ($n=14$; 25,93%), to różnica ta okazała się statystycznie nieistotna ($p>0,05$).

Po wykluczeniu chorych z objawową infekcją przy przyjęciu, analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy częstością występowania podwyższonego poziomu CRP u osób z objawami oponowymi ($n=5$; 27,78%) do osób bez objawów oponowych ($n=7$; 25%).

4.5.2.2.1 Objawy oponowe a stężenie CRP przy przyjęciu do szpitala w ZOMR i ZM w populacji

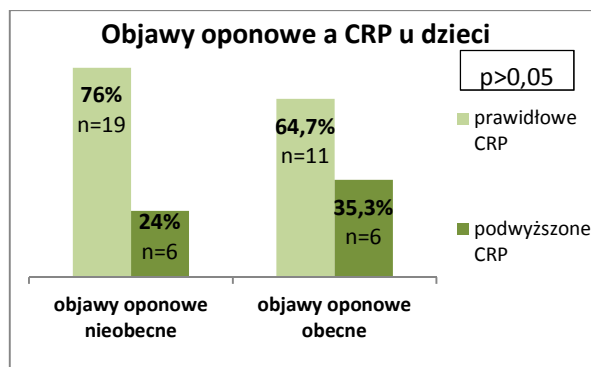
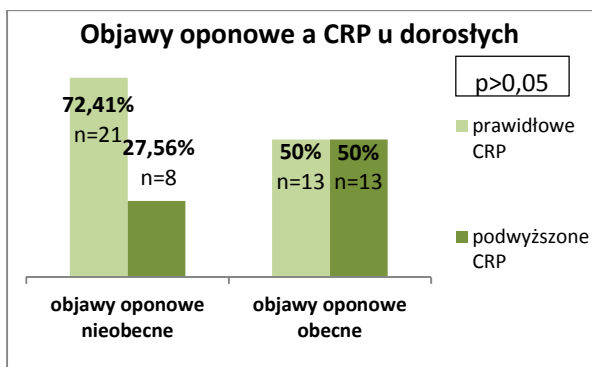
Zarówno w przebiegu ZOMR, jak i w ZM, nieco częściej chorzy z obecnymi objawami oponowymi miały prawidłowe wyniki CRP, w stosunku do chorych z podwyższonymi stężeniami CRP. Nie osiągnięto jednak żadnej istotnej korelacji pomiędzy występowaniem objawów oponowych, a wynikiem CRP w obu typach neuroinfekcji, co przedstawiono w Tabeli 59.

Tabela 59. Objawy oponowe a stężenie CRP w ZOMR i ZM w populacji.

CRP	Objawy oponowe	obecne	nieobecne	p
ZOMR				
prawidłowe	n=18	56,25%	n=29	74,36%
podwyższone	n=14	43,75%	n=10	25,64%
ZM				
prawidłowe	n=6	54,55%	n=11	73,33%
podwyższone	n=5	45,45%	n=4	26,67%

4.5.2.2.2 Objawy oponowe a CRP przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

Pomimo, że nieco częściej podwyższone stężenie CRP przy przyjęciu do szpitala wystąpiło u dorosłych (Rycina 61) i dzieci (Rycina 62) z objawami oponowymi, w stosunku do chorych bez objawów oponowych, to różnice te okazały się nieistotne statystycznie ($p>0,05$).



Rycina 61. Objawy oponowe a stężenie CRP w surowicy u dorosłych.

Rycina 62. Objawy oponowe a stężenie CRP w surowicy u dzieci.

4.5.2.3 Objawy oponowe a OB przy przyjęciu do szpitala w populacji

Przeprowadzona analiza wykazała, że w badanej populacji objawy oponowe wystąpiły nieistotnie częściej u chorych z prawidłowym wynikiem OB (n=7; 63,64%) w porównaniu do chorych z podwyższonym wynikiem OB (n=4; 36,36%)(p>0,05).

Po wykluczeniu chorych z objawową infekcją przy przyjęciu, analiza wykazała, że objawy oponowe wystąpiły tak samo często u chorych z prawidłowym, jak i podwyższonym OB (p>0,05).

4.5.2.4 Bóle głowy a WBC przy przyjęciu do szpitala w populacji

W badanej populacji odnotowano nieco rzadsze występowanie bólów głowy u chorych z leukocytozą (n=18; 18,56%), w porównaniu do chorych z leukocytozą i bez dolegliwości bólowych głowy (n=5; 25%) (p=0,05).

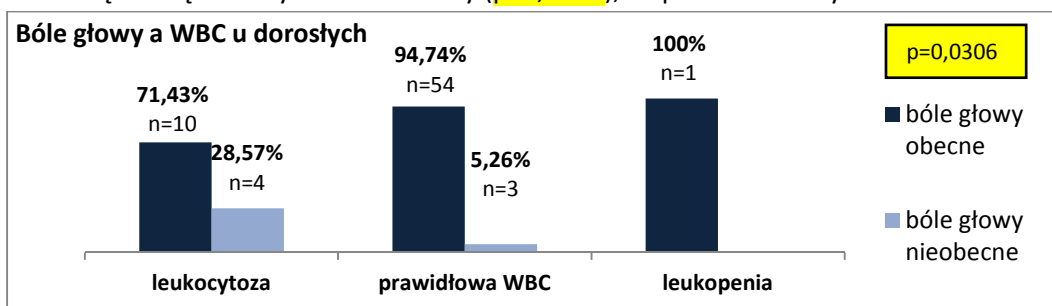
4.5.2.4.1 Bóle głowy a WBC przy przyjęciu do szpitala w ZOMR i ZM w populacji

Nie wykazano istotnych różnic w przebiegu ZOMR w zakresie częstości występowania leukocytozy w surowicy u chorych z bólami głowy (n=17; 19,77%) w stosunku do osób bez tych dolegliwości (n=2; 28,57%) (p>0,05).

Również ocena częstości występowania leukocytozy w przebiegu ZM u chorych z bólami głowy (n=1; 9,09%) w stosunku do osób bez dolegliwości bólowych (n=3; 23,08%) okazała się nieistotna statystycznie (p>0,05).

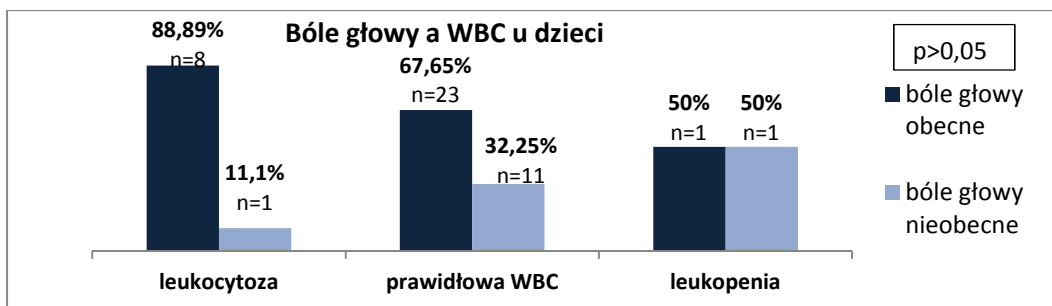
4.5.2.4.2 Bóle głowy a WBC przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

W grupie osób dorosłych uwidoczniła się wyraźna tendencja do rzadszego występowania dolegliwości bólowych głowy u chorych z leukocytozą w porównaniu do osób z prawidłową lub obniżoną ilością leukocytów w surowicy (p=0,0306), co przedstawia Rycina 63.



Rycina 63. Bóle głowy a WBC w surowicy u dorosłych.

Natomiast w grupie dzieci różnice pomiędzy częstością występowania nieprawidłowych wyników leukocytów w surowicy, w stosunku do współwystępowania/braku dolegliwości bólowych głowy, nie wykazały istotnych różnic (p>0,05), co przedstawiono na Rycinie 64.



Rycina 64. Bóle głowy a WBC w surowicy u dzieci.

4.5.2.5 Bóle głowy a CRP przy przyjęciu do szpitala w populacji

Analiza porównawcza częstości występowania podwyższonych wartości CRP u osób z bólami głowy (n=24; 33,3%) w stosunku do osób bez bólu głowy (n=4; 22,2%) nie wykazała różnic istotnych statystycznie (p>0,05).

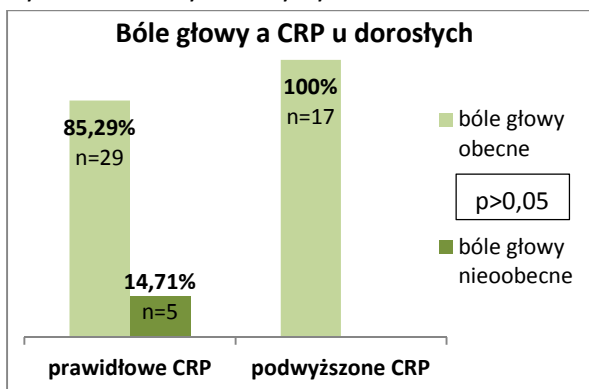
4.5.2.5.1 Bóle głowy, a CRP przy przyjęciu do szpitala w ZOMR i ZM w populacji

W przebiegu ZOMR nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania podwyższonego stężenia CRP w surowicy u osób z dolegliwościami bólowymi głowy (n=21; 32,81%) w stosunku do osób bez tych dolegliwości (n=3; 42,86%) (p>0,05).

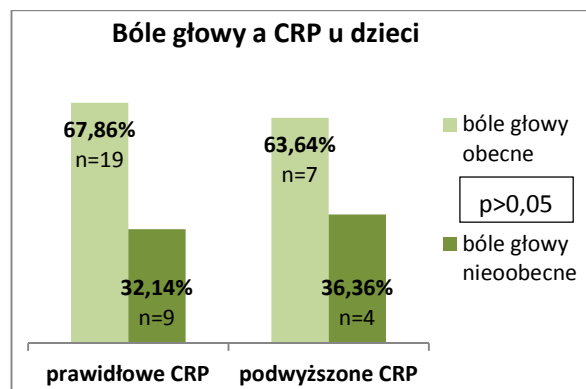
Także analiza częstości występowania podwyższonego stężenia CRP w surowicy w przebiegu ZM u osób z bólami głowy (n=3; 37,5%) w stosunku do osób bez tych dolegliwości bólowych (n=1; 9,1%) okazała się nieistotna statystycznie (p>0,05).

4.5.2.5.2 Bóle głowy a CRP przy przyjęciu do szpitala w głównych grupach wiekowych

Analiza porównawcza występowania dolegliwości bólowych głowy w odniesieniu do prawidłowych i podwyższonych wyników CRP u dorosłych (Rycina 65) oraz u dzieci (Rycina 66) nie wykazała istotnych statystycznie różnic.



Rycina 65. Bóle głowy a CRP w surowicy u dorosłych.



Rycina 66. Bóle głowy a CRP w surowicy u dzieci.

4.5.2.6 Bóle głowy a OB przy przyjęciu do szpitala w populacji

Przeprowadzona analiza wykazała, że częstość występowania podwyższonego OB u chorych z bólami głowy (n=5; 35,71%) jest nieistotnie niższa od częstości występowania podwyższonego OB u chorych bez bólu głowy (n=2; 50%).

4.5.3 Ocena częstości występowania zaburzeń hemostazy

Za wykładnik zaburzeń koagulologicznych przyjęto PLT w surowicy. Spośród 124 osobowej populacji prawidłowy wynik PLT w IP, odnotowano w przypadku 111 chorych (89,52% populacji), małopłytkowość wystąpiła w przypadku 6 osób (4,84%), a nadpłytkowość u 7 osób (5,64%).

4.5.3.1 PLT – ocena w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Nadpłytkowość przy przyjęciu została stwierdzona u 3 osób dorosłych (3,95%) oraz u 4 dzieci (8,33%), natomiast małopłytkowość u 4 osób dorosłych (5,26%) i dwójki dzieci (4,2%). Na podstawie analizy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami wiekowymi w zakresie częstości występowania nadpłytkowości, małopłytkowości oraz prawidłowej PLT ($p>0,05$).

4.5.3.2 PLT – ocena w ZOMR i ZM w populacji

Uwzględniając lokalizację zajęcia układu nerwowego, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania nieprawidłowej PLT ($p>0,05$), co przedstawia Tabela 60. Nadpłytkowość wystąpiła nieco częściej u osób z ZM, a małopłytkowość w przebiegu ZOMR.

Tabela 60. Rozkład częstości wyników PLT w ZOMR i ZM w populacji.

PLT	Typ infekcji OUN	ZOMR		ZM		p
prawidłowa		n=85	91,4%	n=26	83,87%	>0,05
podwyższona		n=5	5,38%	n=2	6,45%	>0,05
obniżona		n=3	3,23%	n=3	9,68%	>0,05

4.5.3.3 PLT – ocena w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych

Ocena częstości występowania nieprawidłowych wyników PLT przy przyjęciu pomiędzy dziećmi, a dorosłymi nie wykazała różnic istotnych statystycznie, ani w przebiegu ZOMR, ani w przebiegu ZM, co przedstawiono w Tabeli 61.

Tabela 61. Rozkład wyników PLT w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

PLT	grupa wiekowa	dorośli		dzieci		p
ZOMR						
prawidłowa	n=54	91,53%	n=31	91,18%	>0,05	
podwyższona	n=3	5,08%	n=2	5,88%		
obniżona	n=2	3,39%	n=1	2,94%		
ZM						
prawidłowa	n=15	88,24%	n=11	78,57%	>0,05	
podwyższona	n=0	-	n=2	14,29%		
obniżona	n=2	11,76%	n=1	7,14%		

4.5.4 Ocena innych wybranych parametrów biochemicznych

Przy przyjęciu do szpitala została przeprowadzona ocena wybranych parametrów biochemicznych krwi, w celu określenia obecności zaburzeń metabolicznych lub dysfunkcji poszczególnych narządów. W pracy uwzględniono aktywność ALT, AST, poziom amylazy, stężenie glukozy i kreatyniny w surowicy.

4.5.4.1 Analiza parametrów biochemicznych krwi przy przyjęciu w głównych grupach wiekowych

Przeprowadzona ocena częstości wystąpienia podwyższonych wyników poszczególnych parametrów biochemicznych, w odniesieniu do ilości przeprowadzonych badań, wskazujących na wystąpienie dysfunkcji odpowiedniego narządu została przedstawiona w Tabeli 62. Przeprowadzona analiza wybranych parametrów, nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania podwyższonych wyników biochemicznych krwi pomiędzy głównymi grupami wiekowymi ($p>0,05$).

Tabela 62. Częstość występowania nieprawidłowych wyników biochemicznych w grupach wiekowych.

Parametr:	Grupa wiekowa	dzieci		dorośli		p
ALT	n=3	12,0%	n=8	15,09%	>0,05	
AST	n=5	20,83%	n=3	6,12%	>0,05	
glukoza	n=13	40,63%	n=43	58,9%	>0,05	
kreatynina	n=0	-	n=3	4,17%	>0,05	
amylaza	n=5	55,5%	n=1	50%	>0,05	

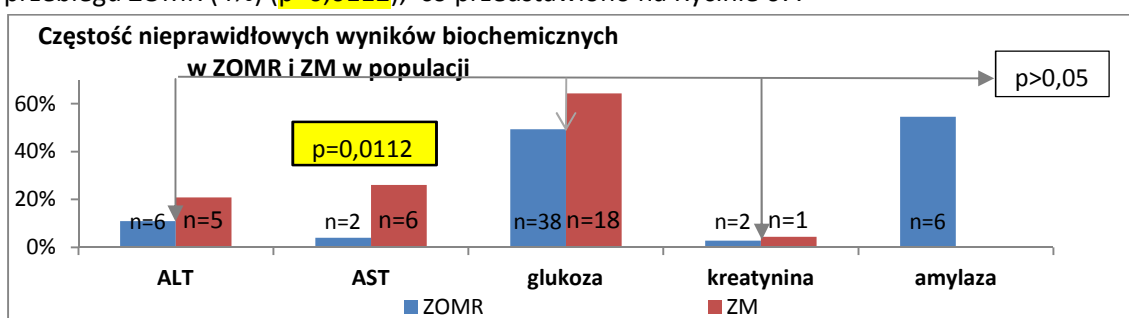
4.5.4.2 Analiza parametrów biochemicznych krwi przy przyjęciu w ZOMR i ZM

Wartości częstości występowania prawidłowych i podwyższonych wybranych parametrów biochemicznych krwi w zależności od typu neuroinfekcji zostały przedstawione w Tabeli 63.

Tabela 63. Rozkład występowania parametrów biochemicznych krwi w ZOMR i ZM w populacji.

Typ infekcji OUN Parametr	ZOMR				ZM			
	prawidłowy		podwyższony		prawidłowy		podwyższony	
ALT	n=41	75,93%	n=6	11,1%	n=15	62,5%	n=5	20,83%
AST	n=46	92%	n=2	4%	n=15	65,2%	n=6	26,09%
glukoza	n=39	50,65%	n=38	49,35%	n=10	35,71%	n=18	64,29%
kreatynina	n=49	69%	n=2	2,82%	n=17	73,91%	n=1	4,35%
amylaza	n=5	45,45%	n=6	54,54%	n=0	-	n=0	-

Z analizowanych parametrów biochemicznych krwi, tylko częstość występowania podwyższonej aktywności AST okazała się statystycznie częstsza u osób z ZM (26,09%) niż przebiegu ZOMR (4%) ($p=0,0112$), co przedstawiono na Rycinie 67.



Rycina 67. Częstość występowania nieprawidłowych wyników biochemicznych w ZOMR i ZM w populacji.

4.5.5 Ocena wybranych parametrów PMR i krwi

Każdy chory włączony do badania miał wykonane badanie ogólne PMR. Na potrzeby pracy analizą objęto liczbę krwinek białych i stężenie białka. W PMR u żadnego chorego nie oceniono stężenia mleczanów oraz PCT. U części osób dorosłych wykonano dodatkowe badania PMR i krwi w celu określenia przepuszczalności bariery krew-mózg i oceny wewnątrzoponowej syntezy Ig.

U 7 dzieci i 54 osób dorosłych wykonano drugie, kontrolne badanie PMR (PMR T2), średnio po 21,6 dniach od pierwszego w grupie dorosłych i 13,85 dnia w grupie dzieci.

U 24 osób dorosłych wykonano trzecie, kontrolne badanie PMR (PMR T3), średnio po 63 dniach od pierwszego badania.

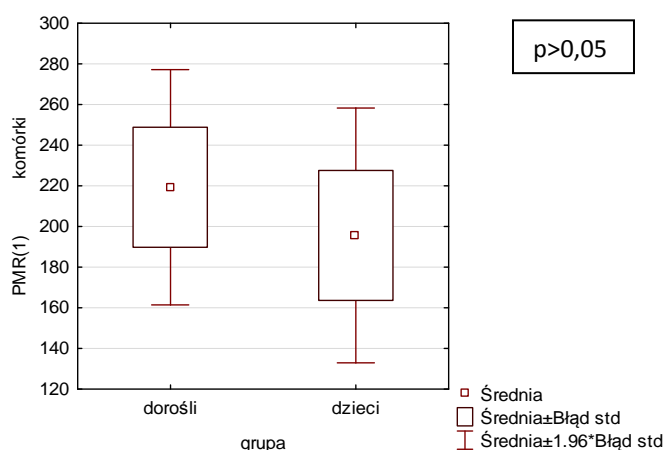
U 6 osób dorosłych wykonano czwarte badanie PMR (PMR T4), średnio po 114,5 dniach od pierwszego badania PMR.

4.5.5.1 Analiza cytozy w PMR

Wśród całej populacji średnia wysokość pleocytozy w pierwszym badaniu PMR (PMR T1) wyniosła 210/ul (mediana 108; SD=243,5). Ocena ilości komórek w PMR w zależności od typu infekcji OUN wykazała, że chociaż wyższa pleocytoza wystąpiła w przebiegu ZOMR (średnio =233,6/ul; mediana =123; SD=259) niż w przebiegu ZM (średnio=139,8/ul; mediana=70; SD=174), to różnica okazała się nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

4.5.5.1.1 Analiza pleocytozy w PMR T1 w ZOMR i M w głównych grupach wiekowych

W przebiegu ZOMR i M średnia ilość komórek w PMR T1 wyniosła: nieco wyższa wartość w grupie osób dorosłych 219,6/ul (mediana=120,5; SD= 257), niż w grupie dzieci 195,6/ul (mediana=87; SD=221), co przedstawiono na Rycinie 68.



Rycina 68. Wysokość pleocytozy w PMR T1 w głównych grupach wiekowych.

4.5.5.1.2 Analiza pleocytozy w PMR T1 w ZOMRiM w podgrupach wiekowych

Pomimo różnic w wysokości pleocytozy w PMR T1 pomiędzy podgrupami wiekowymi, analiza statystyczna nie wykazała, aby były to wartości istotne ($p > 0,05$), co przedstawiono w Tabeli 64.

Tabela 64. Wartość pleocytozy w PMR T1 w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	poniżej 4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.
Pleocytoza w PMR					
średnia w populacji	73,8	227,4	216,38	238,96	156,17
mediana	44,0	147,5	104	120,5	110
SD	89,8	237	237	278	164

4.5.5.1.3 Analiza pleocytozy w PMR T1 w przebiegu ZOMR w głównych grupach wiekowych

Średnia pleocytoza w PMR T1 w przebiegu ZOMR w populacji wyniosła średnio 233,6/ul (mediana = 123; SD=259). Choć średnia pleocytoza w grupie dorosłych wyniosła 253/ul (mediana=112; SD=277), a w grupie dzieci 230,6/ul (mediana=147,5; SD=227), to różnica okazała się nieistotna statystycznie ($p > 0,05$).

4.5.5.1.4 Analiza pleocytozy w PMR T1 w przebiegu ZOMR w podgrupach wiekowych

Średnia wysokość pleocytozy w PMR T1 w podgrupach wiekowych w przebiegu ZOMR została przedstawiona w Tabeli 65.

Tabela 65. Wysokość pleocytozy w PMR T1 w ZOMR w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	poniżej 4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.
Pleocytoza w PMR					
średnia w populacji	77,3	286,9	170	259,4	101,8
mediana	72	231,5	102	136,5	83
SD	36,3	240	208	292	97

Analizując wysokość pleocytozy w PMR w przebiegu ZOMR w zależności od podgrup wiekowych nie wykazano istotnych różnic ($p > 0,05$).

4.5.5.1.5 Analiza pleocytozy w PMR T1 w przebiegu ZM w głównych grupach wiekowych

Średnia pleocytoza w PMR T1 w przebiegu ZM w populacji wyniosła średnio 139,8/ul; (mediana=70; SD=174).

Wyższa średnia pleocytoza w PMR wynosząca 163,76/ul została odnotowana w grupie dorosłych (mediana=112; SD=277), w porównaniu do grupy dzieci (średnia=110,7/ul; mediana=33; SD=188), a różnica ta okazała się znamienne statystycznie ($p=0,0493$).

4.5.5.1.6 Analiza pleocytozy w PMR T1 w przebiegu ZM w podgrupach wiekowych

Średnia wysokość pleocytozy w pierwszym badaniu PMR w podgrupach wiekowych w przebiegu ZM została przedstawiona w Tabeli 66.

Tabela 66. Wysokość pleocytozy w PMR T1 w ZM w podgrupach wiekowych.

Podgrupa Pleocytoza w PMR	poniżej 4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.
średnia w populacji	72	29	471,5	111,2	210
mediana	33	26	471	90,5	140
SD	111	26,5	292	95	202

Analizując wysokość pleocytozy w PMR w przebiegu ZM w zależności od podgrup wiekowych wykazano istotne różnice w skrajnych podgrupach wiekowych ($p=0,0104$).

4.5.5.1.7 Zmienność pleocytozy w PMR w czasie hospitalizacji

Przeprowadzona ocena wysokości pleocytozy w kolejnych badaniach PMR wykazała tendencję do jej obniżania się w obu typach neuroinfekcji w czasie hospitalizacji, co przedstawia Tabela 67. Ze względu na małą grupę chorych poddanych kontrolnym badaniom PMR, analiza statystyczna była niemożliwa do wykonania.

Tabela 67. Wysokość pleocytozy w kolejnych badaniach PMR w ZOMR i ZM.

Badanie PMR	PMR T1 (n=124)	PMR T2 (n=61)	PMR T3 (n=24)	PMR T4 (n=6)
Średnia pleocytoza w:				
ZOMR	233,63	18,3	11,2	6
mediana	123	15	6	8
SD	259	14	15	4
ZM	139,8	23,25	16,25	2
mediana	70	4	9,5	2
SD	174	39	19	

4.5.5.2 Analiza stężenia białka w PMR

Średnie stężenie białka w PMR T1 w populacji wyniosło 76,13 mg/dl (mediana =60,5; SD=53). Przeprowadzona analiza statystyczna średnich wartości stężenia białka w PMR T1 w zależności od lokalizacji infekcji w OUN, nie wykazała różnic istotnych statystycznie ($p=0,05$). Średnie stężenie białka w PMR T1 w przebiegu ZM wyniosło 76,29 mg/dl (mediana=51; SD=71,8) i było nieistotnie wyższe niż w przebiegu ZOMR, gdzie wyniosło 76,08 mg/dl (mediana=63; SD=45,6).

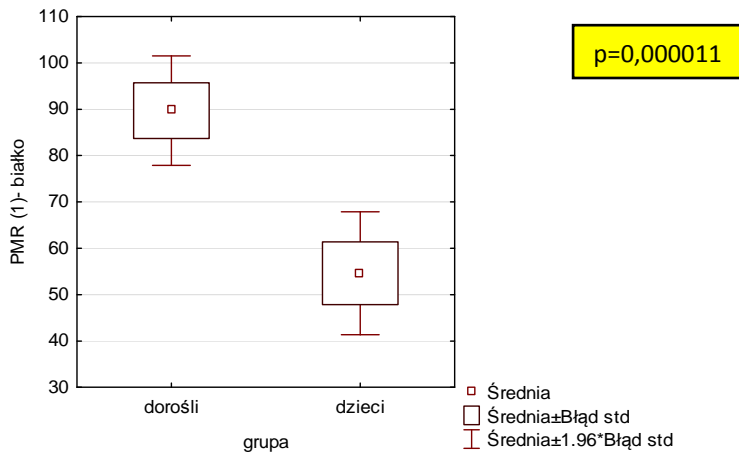
Przeprowadzono również ocenę częstości występowania podwyższonego stężenia białka w PMR T1 w całej populacji, miało to miejsce u 59 chorych (47,58%).

Natomiast po uwzględnieniu typu neuroinfekcji, podwyższone stężenie białka w PMR T1 tylko nieco częściej wystąpiło w przebiegu ZOMR ($n=47$; 50,54%), niż w ZM ($n=12$; 38,71%) ($p>0,05$).

4.5.5.2.1 Analiza stężenia białka w PMR T1 w ZOMR i M w głównych grupach wiekowych

Zdecydowanie częściej podwyższone stężenie białka w PMR wystąpiło w grupie dorosłych ($n=46$; 60,63%) niż w grupie dzieci ($n=13$; 27,08%) ($p=0,00028$).

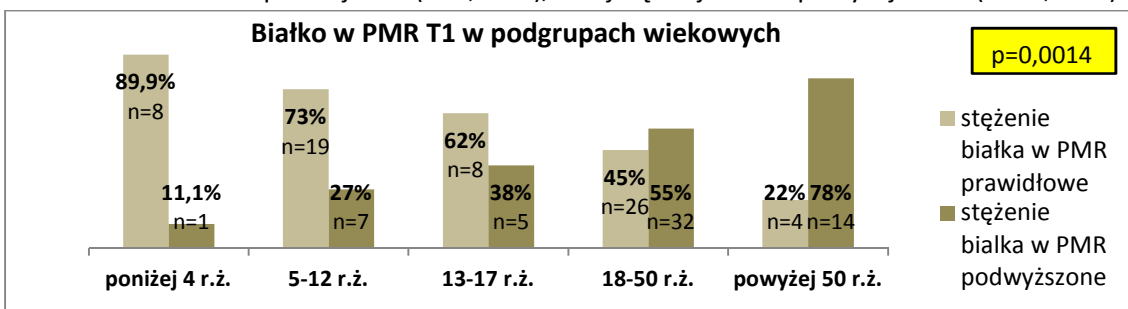
Średnie stężenie białka w PMR wśród osób dorosłych wyniosło 89,7 mg/dl (mediana 78; SD=52,4), a w grupie dzieci 54,6 mg/dl (mediana 37,5; SD=46,8), osiągając istotną różnicę ($p=0,000011$) co przedstawiono na Rycinie 69.



Rycina 69. Stężenie białka w PMR w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

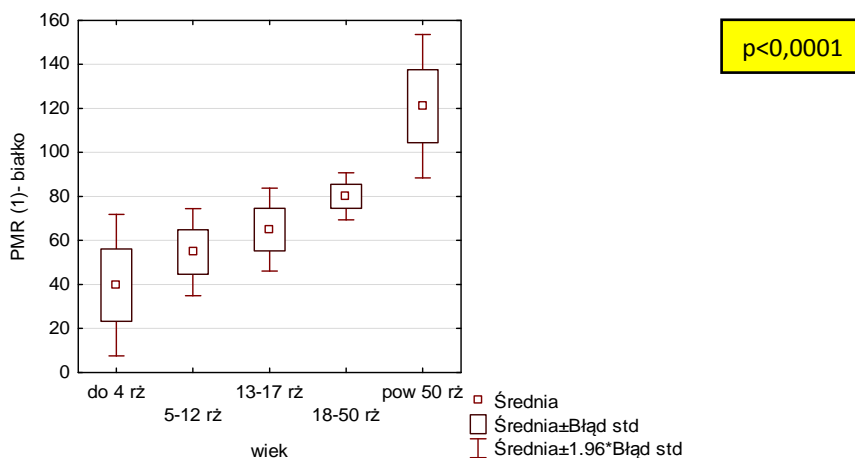
4.5.5.2.2 Analiza stężenia białka w PMR T1 w ZOMRiM w podgrupach wiekowych

Częstość występowania podwyższonego stężenia białka w PMR T1 różniła się znacznie pomiędzy podgrupami wiekowymi ($p=0,00148$) (Rycina 70). Najrzadziej podwyższone stężenia białka odnotowano u dzieci poniżej 4r.ż. ($n=1$; 11%), a najczęściej u osób powyżej 50r.ż. ($n=14$; 78%).



Rycina 70. Rozkład częstości stężenia białka w PMR T1 w ZOMRiM w podgrupach wiekowych.

Ocena porównawcza stężenia białka w PMR T1 w podgrupach wiekowych wykazała istotnie zwiększenie jego poziomu w coraz starszych podgrupach wiekowych, osiągając istotne różnice pomiędzy podgrupami osób dorosłych ($p<0,0001$), co przedstawiono na Rycinie 71.



Rycina 71. Stężenie białka w PMR T1 w ZOMRiM w podgrupach wiekowych.

4.5.5.2.3 Analiza stężenia białka w PMR T1 w ZOMR w głównych grupach wiekowych

W przebiegu ZOMR podwyższone stężenie białka w PMR T1 wystąpiło u 47 z pośród 93 osób (50,54%). Zdecydowanie częściej podwyższone stężenie białka w przebiegu ZOMR wystąpiło u osób dorosłych (n=37, 62,71%) niż u dzieci (n=10; 29,41%), osiągając istotną różnicę ($p=0,00198$).

Średnie stężenia białka w PMR T1 w przebiegu ZOMR u osób dorosłych wyniosło 87,2 mg/dl (mediana=88; SD=40,9), a u dzieci 56,85 mg/dl (mediana 39; SD=47,2), co uzyskało różnicę istotną statystycznie ($p=0,000336$).

4.5.5.2.4 Analiza stężenia białka w PMR T1 w ZOMR w podgrupach wiekowych

Wartości stężenia białka w PMR T1 w podgrupach wiekowych w ZOMR przedstawia Tabela 68.

Tabela 68. Stężenie białka w PMR T1 w ZOMR w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	poniżej 4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.
średnie [mg/dl]	18,3	58,7	63,99	85,76	95
mediana	15	33,5	58,9	87	100
SD	5,7	56	28,9	41,6	38
podwyższone n=47	n=0 -	n=6 30%	n=4 36,36%	n=31 62%	n=6 66,67%

Analiza statystyczna stężenia białka w PMR T1 w przebiegu ZOMR wykazała istotne różnice pomiędzy podgrupami wiekowymi ($p=0,0015$).

Wykazano również, że w przebiegu ZOMR im starsza podgrupa wiekowa, tym większy odsetek chorych ma podwyższone stężenie białka w PMR T1 ($p=0,2784$).

4.5.5.2.5 Analiza stężenia białka w PMR T1 w ZM w głównych grupach wiekowych

W przebiegu ZM podwyższone stężenie białka w PMR T1 wystąpiło u 12 z pośród 31 chorych (38,71%). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy osobami dorosłymi (n=9; 52,94%) a dziećmi (n=3; 21,43%) ($p>0,05$).

Średnie stężenia białka w PMR T1 w przebiegu ZM u osób dorosłych wyniosło 98,53 mg/dl (mediana=68; SD=81,8), a w grupie dzieci 49,28 mg/dl (mediana=28,5; SD=47,2), uzyskując różnicę istotną statystycznie ($p=0,0202$).

4.5.5.2.6 Analiza stężenia białka w PMR T1 w ZM w podgrupach wiekowych

Średnie stężenia białka w PMR T1 i częstość występowania jego wartości podwyższonych w przebiegu ZM w podgrupach wiekowych przedstawia Tabela 69.

Tabela 69. Stężenie białka w PMR T1 w ZM w podgrupach wiekowych.

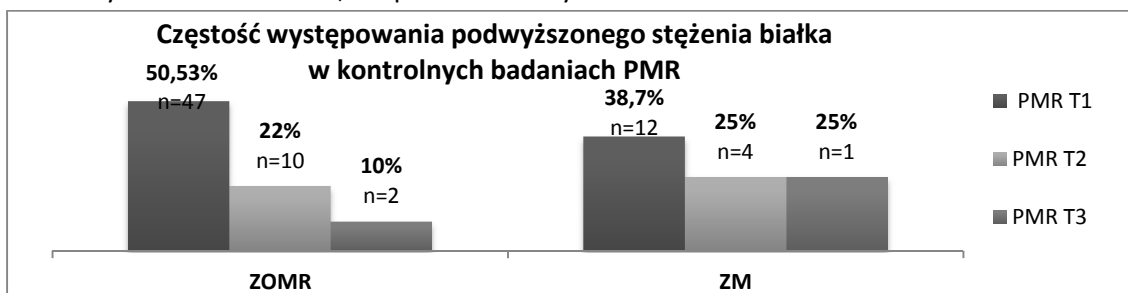
Podgrupa	poniżej 4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-17 r.ż.	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.
średnie [mg/dl]	50,3	41,3	70	44	147
mediana	24	39,5	70	39	130
SD	58	30	77,78	14,6	87
podwyższone	n=1 16,7%	n=1 16,7%	n=1 50%	n=1 12,5%	n=8 88,9%

Oceniając średnie stężenie białka w PMR T1 w przebiegu ZM w podgrupach wiekowych uzyskano statystyczną różnicę dla podgrup skrajnych, tj. poniżej 4r.ż. i powyżej 50r.ż. ($p=0,0159$).

Oceniając częstość występowania podwyższonego stężenia białka w PMR T1 w przebiegu ZM pomiędzy podgrupami wiekowymi, wykazano istotną różnicę ($p=0,006$), ale ze względu na małą liczebność osób w podgrupach nie można uznać tego wyniku za reprezentatywny dla ZM.

4.5.5.2.5 Zmienność stężenia białka w PMR w czasie hospitalizacji

W obu typach neuroinfekcji pojawiła się tendencja do obniżania się stężenia białka w kontrolnych badaniach PMR, co przedstawia Rycina 72.



Rycina 72. Częstość występowania podwyższonego stężenia białka w kontrolnych badaniach PMR.

Wartości średnich stężeń białka w kontrolnych badaniach PMR w ZOMR i ZM zawarte są w Tabeli 70.

Tabela 70. Średnie stężenie białka w kolejnych badaniach PMR w ZOMR i ZM w populacji.

Stężenie białka	Badanie PMR	PMR T1	PMR T2	PMR T3
ZOMR				
średnie [mg/dl]		76,08	52,2	41,7
mediana		63	46	37,5
SD		45,5	33,87	19
ZM				
średnie [mg/dl]		76,29	75,18	64,5
mediana		51	47,5	52
SD		71	86	28

Ze względu na malejącą ilość wykonanych kontrolnych badań PMR, niemożliwa była do przeprowadzenia analiza statystyczna zmienności stężenia białka w czasie.

4.5.5.3 Ocena sprawności bariery krew-PMR

Ocena stężenia albumin w PMR T1 została wykonana wśród większości osób dorosłych (n=53). Podwyższony wynik albumin w PMR wystąpił u 32 osób (60,38%), osiągając średni poziom 521,4 mg/l (mediana=415; SD=351). Nie wykonano tej analizy u żadnego dziecka.

4.5.5.3.1 Stężenie albumin w PMR T1 w ZOMR i ZM

Pomimo częstszego występowania podwyższonego stężenia albumin w PMR T1 w przebiegu ZOMR (n=27; 67,5%) niż w ZM (n=5; 38,46%), różnica to okazała się nieistotna statystycznie (p>0,05).

W zależności od typu neuroinfekcji średnie stężenie albumin w PMR T1 w przebiegu ZOMR wyniosło 518,8 mg/l (mediana=468,5; SD=292), a w przebiegu ZM 529 mg/l (mediana=327; SD=507), nie osiągając istotnej statystycznie różnicy (p>0,05).

4.5.5.3.2 Stężenie albumin w PMR T1 w podgrupach dorosłych

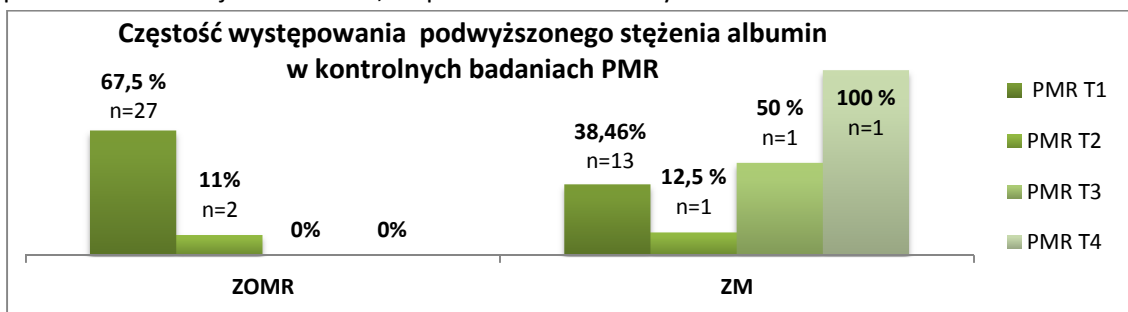
Różnica w częstość występowania podwyższonego poziomu albumin w PMR, pomiędzy osobami pomiędzy 18. a 50r.ż. (62,5%; n=25) a osobami powyżej 50r.ż. (54%; n=7) nie osiągnęła istotnych różnic (p>0,05). Różnica w średnich stężeniach albumin w PMR u osób powyżej 50 r.ż., a młodszymi, nie osiągnęła istotnej statystycznie różnicy, co przedstawia Tabela 71.

Tabela 71. Średnie stężenie albumin w PMR T1 w podgrupach wiekowych osób dorosłych.

stężenie albumin	podgrupy wiekowe	18-50 r.ż.	powyżej 50 r.ż.	p
średnie [mg/l]		490,9	615,15	>0,05
mediana		422	402	
SD		296	485	

4.5.5.3 Zmienność stężenia albumin w PMR u osób dorosłych w czasie hospitalizacji

Oceniając częstość występowania podwyższonego stężenia albumin w kolejnych badaniach PMR, odnotowano szybką tendencję spadkową w przebiegu ZOMR. Natomiast po przejściowym spadku częstości występowania podwyższonego stężenia albumin w PMR w przebiegu ZM ukazała się ponowna tendencja wzrostowa, co przedstawiono na Rycinie 73.



Rycina 73. Częstość występowania podwyższonego stężenia albumin w kontrolnych badaniach PMR u dorosłych.

Średnie wartości stężenia albumin w kontrolnych badaniach PMR przedstawia Tabela 72. Ze względu na zmienną i coraz mniejszą liczbę chorych u których wykonano kontrolne badania poziomu albumin w PMR, niemożliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej częstości występowania wartości podwyższonych oraz zmienności stężenia albumin w czasie hospitalizacji.

Tabela 72. Średnie stężenie albumin w kolejnych badaniach PMR w ZOMR i ZM u osób dorosłych.

Badanie PMR	PMR T1	PMR T2	PMR T3
ZOMR			
średnie [mg/l]	518	253,98	232,4
mediana	468	230	209
SD	292	92	90
ZM			
średnie [mg/l]	529	229,25	433
mediana	327	190,5	433
SD	507	95	190

4.5.5.4 Ocena wewnątrzoponowej syntezy Ig

Przy ocenie wewnątrzoponowej syntezy Ig posłużono się indeksem IgG, zwanym wskaźnikiem Linka oraz badaniem w kierunku obecności prążków oligoklonalnych.

4.5.5.4.1 Ocena wskaźnika Linka w PMR T1

Ocenę wskaźnika Linka wykonano tylko wśród osób dorosłych. Podwyższony wskaźnik Linka w PMR T1 wystąpił u 3 z spośród 53 osób badanych (5,66%): u 2 osób w podgrupie wiekowej 18-50 r.ż. (5%) i jednej osoby powyżej 50 r.ż. (7,69%). Wszystkie 3 nieprawidłowe wyniki wskaźnika Linka wystąpiły u osób z ZOMR.

Spośród 3 podwyższonych wartości wskaźnika Linka zaobserwowanych w PMR T1, podczas badania PMR T2, dwa uległy normalizacji, a trzeci wynik indeksu IgG jeszcze wzrósł.

Średnia wartość indeksu IgG w przebiegu ZOMR wyniosła 0,53, a w przebiegu ZM 0,47.

4.5.5.4.2 Ocena wskaźnika Linka w PMR w czasie

Podczas analizy częstość występowania podwyższonego indeksu IgG oraz jego średniego stężenia w kolejnych badaniach PMR, uwidoczniła się tendencja wzrostowa obu analizowanych wartości, bardziej nasilona w przebiegu ZM, co przedstawia Tabela 73.

Tabela 73. Średnie stężenie indeksu IgG oraz częstość podwyższonych wyników w kolejnych badaniach PMR w ZOMR i ZM w czasie.

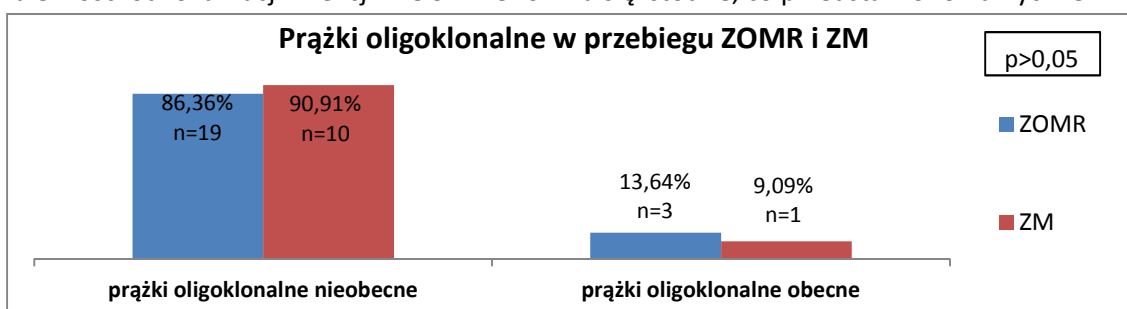
Indeks IgG	PMR T1		PMR T2		PMR T3	
	Średnie stężenie	% podwyższony	Średnie stężenie	% podwyższony	Średnie stężenie	% podwyższony
w ZOMRiM	0,52	5,67%	0,58	15,38%	0,755	22,22%
W ZOMR	0,53	7,5%	0,59	16,67%	0,55	14,28%
w ZM	0,47	0%	0,54	12,5%	1,45	50%

Ze względu na zmienną i malejącą liczbę kontrolnych oznaczeń wskaźników Linka, nie przeprowadzono analizy statystycznej zmienności indeksu IgG w czasie.

4.5.5.4.3 Ocena występowania prążków oligoklonalnych w PMR T1

Obecność prążków oligoklonalnych w PMR T1, wykazano u 4 z pośród 33 osób badanych (12,12%). Nie wykonano tego badania u żadnego dziecka.

Analiza statystyczna wykazała, że częstość występowania prążków oligoklonalnych w zależności od lokalizacji infekcji w OUN nie różniła się istotnie, co przedstawiono na Rycinie 74.



Rycina 74. Występowanie prążków oligoklonalnych w PMR T1 w ZOMR i ZM u dorosłych.

Nie uzyskano też istotnej różnicy w częstości występowania prążków oligoklonalnych w PMR T1 w neuroinfekcjach pomiędzy osobami pomiędzy 18.a 50.r.ż. (13%), w porównaniu do osób powyżej 50 r.ż.(10%) ($p > 0,05$).

4.5.5.4.4 Korelacja występowania i zmienności w czasie prążków oligoklonalnych oraz podwyższonego wskaźnika Linka

Wśród 53 osób dorosłych w PMR T1 oznaczono wskaźnik Linka, z czego u 33 wykonano dodatkowo badanie w kierunku obecności prążków oligoklonalnych.

Wśród 54 osób dorosłych w PMR T2 oznaczono wskaźnika Linka u 26 osób, a u 3 osób wykonano badanie w kierunku prążków oligoklonalnych.

Wśród 24 osób dorosłych w PMR T3, wśród 9 oznaczono wskaźnik Linka, u nikogo nie wykonano badania w kierunku obecności prążków oligoklonalnych.

Przeprowadzona ocena częstości występowania prążków oligoklonalnych oraz podwyższonego wskaźnika Linka w czasie kontrolnych badań PMR wykazała:

- w PMR T1 :
 - podwyższony wskaźnik Linka u 3 osób (5,66%);
 - obecność prążków oligoklonalnych u 4 osób (12,12%) w tym:
 - obecność prążków oligoklonalnych i podwyższony wskaźnik Linka u 2 osób;
 - obecność prążków oligoklonalnych przy prawidłowym wskaźniku Linka u 2 osób.
- w PMR T2:
 - podwyższony wskaźnik Linka u 4 osób (15,38%), przy niewykonanym badaniu w kierunku prążków oligoklonalnych (badanie wykonano średnio po 26,75 dniach od pierwszego) w tym:

- u 3 osób wskaźnik Linka był prawidłowy w PMR T1;
- u 1 osoby podwyższony wskaźnik Linka jeszcze bardziej wzrósł w porównaniu do PMR T1;
- obecność prążków oligoklonalnych u 2 osób (66,67%), średnio po 26,5 dniach; przy prawidłowym wskaźniku Linka w PMR T1 i PMR T2.
- w PMR T3:
 - podwyższony wskaźnik Linka u 2 osób (22,22%), przy jego prawidłowych wartościach w PMR T1 (badanie wykonano średnio po 87,5 dniach od pierwszego).

Przeprowadzona analiza zmienności w czasie prążków oligoklonalnych oraz podwyższonego wskaźnika Linka wykazała:

- wśród 50 osób z prawidłowym wskaźnikiem Linka w PMR T1:
 - u 5 osób wzrósł w kolejnych badaniach (10%), co zostało udokumentowane w:
 - PMR T2 (n=3; 6%), średnio po 26,7 dniach od badania pierwszego;
 - PMR T3 (n=2; 4%), średnio po 87,5 dniach od badania pierwszego.
- wśród 29 osób z brakiem prążków oligoklonalnych w PMR T1:
 - u 1 osoby wykazano ich obecność w PMR T2 wykonanym po 21 dniach;

4.5.5.5 Ocena wybranych parametrów PMR T1 względem płci

Średnia wysokość pleocytozy w PMR T1 była nieco wyższa w chorych płci męskiej. Natomiast zarówno średnie stężenie jak i częstość występowania podwyższonych stężeń białka oraz albumin w PMR była wyższa u osób płci żeńskiej. Żaden z analizowanych parametrów PMR nie uzyskał istotności statystycznej względem płci, co przedstawiono w Tabeli 74.

Tabela 74. Średnie wartości parametrów PMR T1 i częstość ich występowania względem płci.

parametr PMR:	płeć męska		płeć żeńska		p
średnia pleocytoza	220 /ul		197,94 /ul		>0,05
średnie stężenie białka	72,96 mg/dl	Podwyższone u 46,97%	79,74 mg/dl	Podwyższone u 48,28%	>0,05
średnie stężenie albumin	473,79 mg/l	Podwyższone u 51,72%	578,95 mg/l	Podwyższone u 70,83%	>0,05
wskaźnik IgG	Podwyższony u 3,45%		Podwyższony u 8,33%		>0,05
prążki oligoklonalne	Obecne u 11,11%		Obecne u 13,33%		>0,05

4.5.6 Ocena występowania nieprawidłowych wyników PMR a objawy ZOMRiM

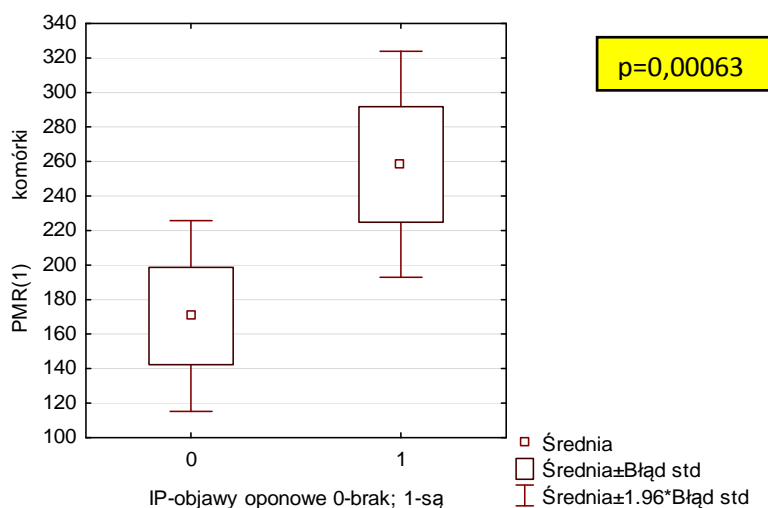
Analizą objęto najczęściej występujące objawy neuroinfekcji: objawy oponowe, bóle głowy, oraz wysokość temperatury ciała w odniesieniu do poszczególnych parametrów PMR, takich jak: wysokość pleocytozy, średnie stężenie białka i albumin, obecność prążków oligoklonalnych oraz wartości indeksu IgG.

4.5.6.1 Objawy oponowe a PMR T1

Oceniono częstość występowania objawów oponowych w odniesieniu do poszczególnych wartości PMR.

4.5.6.1.1 Objawy oponowe a wysokość pleocytozy w PMR T1 w ZOMRiM w populacji

W przebiegu neuroinfekcji zaznaczyła się istotna statystycznie korelacja pomiędzy wysokością pleocytozy w PMR T1, a obecnością objawów oponowych ($p=0,000639$) (Rycina 75). Objawy oponowe wystąpiły u osób ze średnią pleocytozą 258,3/ul (mediana= 199; SD=250), a brak tych objawów w badaniu neurologicznym został odnotowany u chorych ze średnią pleocytozą 170/ul (mediana=62; SD=232,4).



Rycina 75. Objawy oponowe a wartość pleocytozy w PMR T1 w populacji.

4.5.6.1.1 Objawy oponowe a wysokość pleocytozy w PMR T1 w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Oceniając wysokość pleocytozy w PMR T1 w głównych grupach wiekowych w odniesieniu do braku/obecności objawów oponowych, zaobserwowano istotne statystycznie różnice zarówno u dorosłych i dzieci, co przedstawiono w Tabeli 75.

Tabela 75. Objawy oponowe a wysokość pleocytozy w PMR w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

Pleocytoza w PMR	Objawy oponowe	obecne	nieobecne	p
Dorośli				
średnia /ul		247,8	193,75	=0,046
SD		268	247	
Dzieci				
średnia /ul		277	137,32	=0,0055
SD		218	208	

4.5.6.1.2 Objawy oponowe a wysokość pleocytozy w PMR T1 w ZOMR i ZM w populacji

Istotnie wyższe wartości pleocytozy w PMR T1 u osób z objawami oponowymi v. osoby bez tych objawów wykazano zarówno w przebiegu ZM jak i w ZOMR, co przedstawia Tabela 76.

Tabela 76. Wysokość pleocytozy w PMR a objawy oponowe w ZOMR i ZM w populacji.

Pleocytoza w PMR	Objawy oponowe	obecne	nieobecne	p
ZOMR				
średnia /ul		262	209	=0,045945
SD		261	257	
ZM				
średnia /ul		245,9	63,16	=0,001668
SD		218	72,9	

4.5.6.1.2 Objawy oponowe a stężenie białka w PMR T1 w populacji

Ocena częstości występowania podwyższonego stężenia białka w PMR T1 przy obecności objawów oponowych (n=31, 52,5%) w stosunku do chorych z prawidłowym stężeniem białka w PMR z obecnymi objawami oponowymi (n=25; 38,5%) nie wykazała istotnej różnicy (p>0,05).

4.5.6.1.2.1 Objawy oponowe a stężenie białka w PMR T1 w ZOMR i ZM w populacji

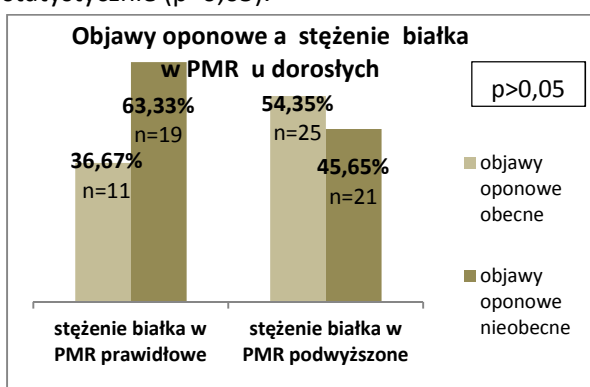
W ZOMR i ZM nie wykazano istotnych statystycznie korelacji pomiędzy występowaniem objawów oponowych, a wartościami stężeń białka w PMR T1, co zostało przedstawione w Tabeli 77.

Tabela 77. Objawy oponowe a stężenie białka w PMR T1 w ZOMR i ZM w populacji.

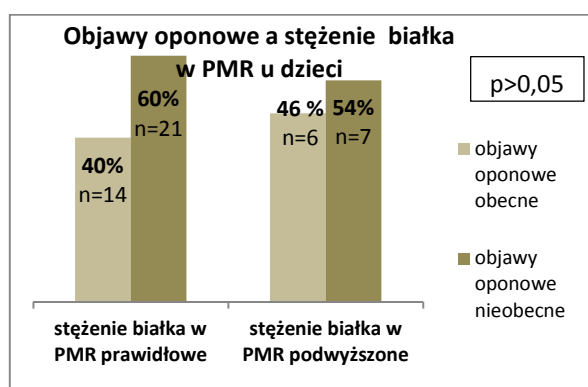
Objawy oponowe	obecne		nieobecne		p
Stężenie białka w PMR	ZOMR				
prawidłowe	n=18	41,86%	n=28	56%	>0,05
	n=25	58,14%	n=22	44%	
ZM					
prawidłowe	n=7	53,85%	n=12	66,67%	>0,05
	n=6	46,15%	n=6	33,33%	

4.5.6.1.2 Objawy oponowe a stężenie białka w PMR T1 w przebiegu ZOMR i M w głównych grupach wiekowych

Analiza porównawcza wykazała, że objawy oponowe występują częściej u dorosłych (Rycina 76) i dzieci (Rycina 77) z podwyższonym stężeniem białka w PMR T1, w porównaniu do osób z jego prawidłowym stężeniem. Różnice te w obu grupach wiekowych okazały się jednak nieistotnie statystycznie ($p > 0,05$).



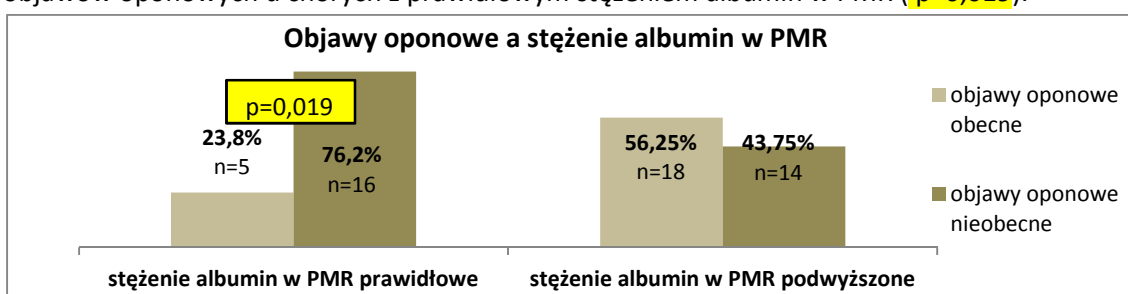
Rycina 76. Objawy oponowe a stężenie białka w PMR T1 u dorosłych.



Rycina 77. Objawy oponowe a stężenie białka w PMR T1 u dzieci.

4.5.6.1.3 Objawy oponowe a stężenie albumin w PMR T1

Wzajemne zależności pomiędzy stężeniem albumin w PMR T1, a obecnością objawów oponowych, przedstawiono na Rycinie 78. Wykazano, że jest istotna tendencja do niewystępowania objawów oponowych u chorych z prawidłowym stężeniem albumin w PMR ($p = 0,019$).



Rycina 78. Objawy oponowe a stężenie albumin w PMR T1.

4.5.6.1.4 Objawy oponowe a prążki oligoklonalne w PMR T1

W PMR T1, obecność prążków oligoklonalnych w PMR udokumentowano u 4 chorych. We wszystkich tych przypadkach w badaniu neurologicznym objawy oponowe były nieobecne.

4.5.6.1.5 Objawy oponowe a wskaźnik Linka

Nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy częstością występowania objawów oponowych u osób z prawidłowym wskaźnikiem Linka ($n = 22$; 44%), w porównaniu do osób, u których występowały te objawy, łącznie z podwyższonym wskaźnikiem Linka ($n = 1$; 33,33%) ($p > 0,05$).

4.5.6.2 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a wyniki PMR T1

Oceniono częstość występowania poszczególnych wyników PMR T1, w odniesieniu do wysokości temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala.

4.5.6.2.1 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a wysokość pleocytozy w PMR T1 w populacji

Przy ocenie wartości pleocytozy w PMR T1 w zależności od występowania podwyższonej i prawidłowej temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala, nie osiągnięto zależności istotnej statystycznie ($p>0,05$). U osób z prawidłową temperaturą ciała średnia pleocytoza w PMR T1 wyniosła 249,24/ul (SD=320), a u osób z podwyższoną ciepłotą ciała wyniosła 196,7/ul (SD=197,4).

4.5.6.2.1.1 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a wysokość pleocytozy w PMR T1 w głównych grupach wiekowych

Analiza statystyczna wykazała brak zależności pomiędzy wysokością temperatury ciała w IP, a wysokością pleocytozy w PMR T1 zarówno w grupie dzieci ($p>0,05$) i wśród osób dorosłych ($p>0,05$).

4.5.6.2.1.2 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a wysokość pleocytozy w PMR T1 w ZOMR i ZM

Oceniając zależność między wysokością pleocytozy w PMR T1, a temperaturą ciała chorych w IP, otrzymano istotną statystycznie korelację w przebiegu ZOMR ($p=0,049$). Nie zaobserwowano tej tendencji w przebiegu ZM ($p>0,05$).

4.5.6.2.2 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala, a stężenie białka w PMR T1 w populacji

Porównując częstość występowania w populacji podwyższonej temperatury ciała u chorych z podwyższonym stężeniem białka w PMR T1 ($n=36$; 64,29%), w stosunku do chorych z podwyższoną ciepłotą ciała i prawidłowym stężeniem białka ($n=40$; 65,57%) nie uzyskano istotnych różnic ($p>0,05$).

4.5.6.2.2.1 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a stężenie białka w PMR T1 w głównych grupach wiekowych

Następna przeprowadzona ocena zależności występowania podwyższonego stężenia białka PMR T1, w zależności od wysokości temperatury przy przyjęciu do szpitala, w obu głównych grupach wiekowych, nie osiągnęła istotnych zależności ($p>0,05$). W przypadku osób dorosłych z podwyższoną temperaturą ciała w IP nieco częściej występowało podwyższone, niż prawidłowe, stężenie białka w PMR T1 ($n=28$; 63,6% v. $n=16$; 36,4%). Natomiast wśród dzieci, większość miała prawidłowe stężenie białka w PMR T1 ($n=24$; 75% v. $n=8$; 25%) przy wystąpieniu podwyższonej temperatury ciała w IP.

4.5.6.2.2.2 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a stężenie białka w PMR T1 w ZOMR i ZM

W obu typach infekcji OUN wśród osób z podwyższoną temperaturą ciała przy przyjęciu do szpitala, częściej odnotowano prawidłowe stężenie białka w PMR T1. Nieznaczne różnice – w przebiegu ZOMR ($n=32$; 51,6%) i ZM ($n=8$; 57,14%) – okazały się nieistotne statystycznie ($p>0,05$).

4.5.6.2.3 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a stężenie albumin w PMR T1

Różnica w częstości występowania podwyższonej temperatury ciała przy przyjęciu u osób z podwyższonym stężeniem albumin w PMR T1 ($n=18$; 58,06%), w stosunku do chorych z podwyższoną ciepłotą ciała i prawidłowym stężeniem albumin ($n=9$; 47,37%) okazała się nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

4.5.6.2.4 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a obecność prążków oligoklonalnych w PMR T1

Obecność prążków oligoklonalnych w PMR T1 została udokumentowana tylko wśród chorych z prawidłową temperaturą ciała mierzoną w IP.

4.5.6.2.5 Temperatura ciała przy przyjęciu do szpitala a wskaźnik Linka

Oceniając korelację występowania podwyższonej temperatury ciała w IP i wskaźnika Linka, zauważono, że wszyscy chorzy z podwyższonym wskaźnikiem Linka mieli prawidłową ciepłotę ciała.

4.5.6.3 Bóle głowy przy przyjęciu do szpitala a wyniki PMR T1

Przeprowadzono ocenę występowania dolegliwości bólowych głowy zgłoszonych przez chorych w odniesieniu do poszczególnych parametrów PMR T1.

4.5.6.3.1 Bóle głowy a wysokość pleocytozy w PMR T1 w przebiegu ZOMRiM w populacji

Obecność bólu głowy istotnie korelowała z wysokością pleocytozy w PMR T1 w całej badanej populacji ($p=0,009242$). U osób z bólami głowy średnia pleocytoza w PMR T1 była istotnie wyższa (231,24/u; SD=251), niż u osób bez bólów głowy (140,5/u; SD=223).

4.5.6.3.1.1 Bóle głowy a wysokość pleocytozy w PMR 1 w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Pomimo wyższych wartości cytozy w PMR T1 u dorosłych i dzieci z bólami głowy, w stosunku do osób bez tych dolegliwości, różnice okazały się nieistotne statystycznie ($p>0,05$) (Tabela 78).

Tabela 78. Wysokość pleocytozy w PMR a bóle głowy w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

pleocytoza w PMR	bóle głowy w IP	obecne	nieobecne	p
DOROŚLI				
średnia	/ul	237,53	105,7	>0,05
mediana		128	36	
SD		270	131	
DZIECI				
średnia	/ul	218	159	>0,05
mediana		147	48	
SD		210	262	

4.5.6.3.1.2 Bóle głowy a wysokość pleocytozy w PMR T1 w ZOMR i ZM w populacji

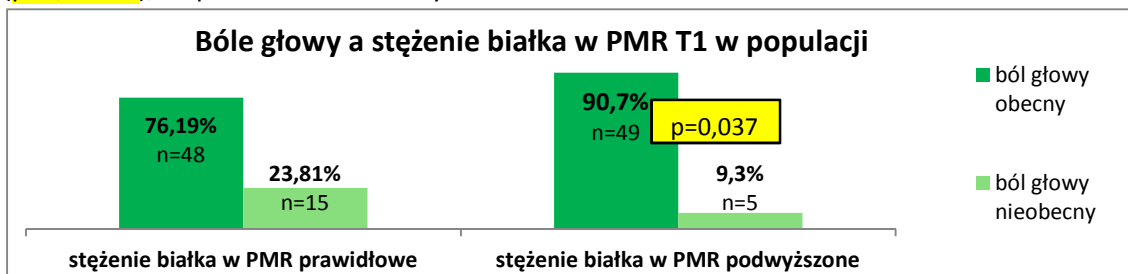
Istotnie wyższe wartości pleocytozy w PMR T1 wykazano u osób z bólami głowy w stosunku do osób bez tych dolegliwości. Zauważono tę tendencję tylko w przebiegu ZM ($p=0,013785$). Natomiast w przebiegu ZOMR średnia wartość pleocytozy w PMR T1 była porównywalna bez względu na obecność/brak bólów głowy, co przedstawia Tabela 79.

Tabela 79. Wysokość pleocytozy w PMR a bóle głowy w ZOMR i ZM w populacji.

pleocytoza w PMR	bóle głowy w IP	obecne	nieobecne	p
ZOMR				
średnia	/ul	230,8	268	>0,05
Mediana		125	64	
SD		254	327	
ZM				
średnia	/ul	234,72	71,615	$=0,013785$
Mediana		150	31	
SD		235	102	

4.5.6.3.2 Bóle głowy przy przyjęciu do szpitala a stężenie białka w PMR T1 w populacji

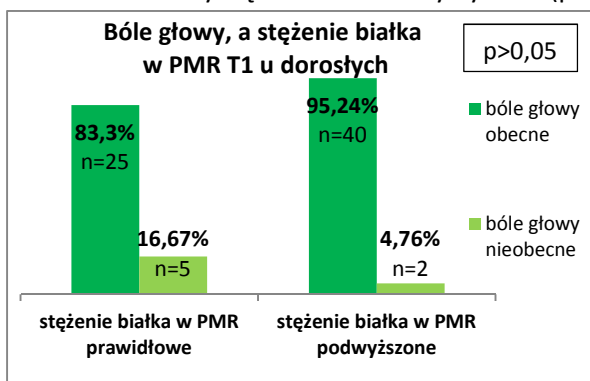
Analiza statystyczna oceniająca zależność między częstością występowania dolegliwości bólowych głowy, a stężeniem białka w PMR T1 w populacji w ZOMRiM, wykazała istotną różnicę ($p=0,03715$), co przedstawiono na Rycinie 79.



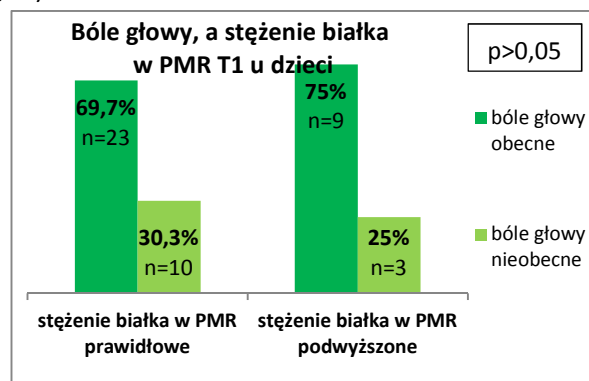
Rycina 79. Występowanie bólów głowy a stężenie białka w PMR T1 w populacji.

4.5.6.3.2.1 Bóle głowy a stężenie białka w PMR T1 w przebiegu ZOMRiM w głównych grupach wiekowych

Pomimo częstszego występowania bólów głowy u dorosłych (Rycina 80) i dzieci (Rycina 81) z podwyższonym stężeniem białka w PMR T1 w porównaniu do osób z jego prawidłowym stężeniem, różnice te okazały się nieistotne statystycznie ($p>0,05$).



Rycina 80. Bóle głowy a stężenie białka w PMR T1 u dorosłych.



Rycina 81. Bóle głowy a stężenie białka w PMR T1 u dzieci.

4.5.6.3.2.2 Bóle głowy a stężenie białka w PMR T1 w ZOMR i ZM w populacji

Analiza statystyczna częstości występowania podwyższonego stężenia białka w PMR T1 w przebiegu ZOMR u osób z bólami głowy ($n=44$; 51,16%), w stosunku do osób bez tych dolegliwości ($n=3$; 42,86%), nie wykazała istotnych różnic ($p>0,05$).

W przebiegu ZM, pomimo częstszego występowania podwyższonego stężenia białka w PMR T1 u osób z bólami głowy ($n=5$; 45,45%) w stosunku do osób bez tych dolegliwości ($n=2$; 15,38%), również nie wykazano istotnych różnic ($p>0,05$).

4.5.6.3.3 Bóle głowy w IP a stężenie albumin w PMR T1

Ocena częstości występowania dolegliwości bólowych głowy w odniesieniu do stężenia albumin w PMR T1, nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$). Bóle głowy występowały nieistotnie rzadziej u chorych z prawidłowym stężeniem albumin w PMR T1 ($n=16$; 76,19%), w porównaniu do osób z podwyższonym stężeniem albumin w PMR T1 ($n=28$; 96,55%).

4.5.6.3.4 Bóle głowy w IP a obecność prążków oligoklonalnych w PMR T1

Nie odnotowano istotnej różnicy w częstości występowania dolegliwości bólowych głowy pomiędzy chorymi, u których wykazano obecność prążków oligoklonalnych w PMR T1, w stosunku do osób bez obecności prążków ($p>0,05$). Występowanie bólów głowy zostało odnotowane

nieistotnie częściej u chorych z nieobecnymi prążkami oligoklonalnymi (n=23; 85,19%) v. chorzy z obecnymi prążkami oligoklonalnymi (n=3; 75%).

4.5.6.3.5 Bóle głowy przy przyjęciu do szpitala a wskaźnik Linka

Podwyższony wskaźnik Linka został odnotowany tylko u osób z bólami głowy. Analiza częstości występowania bólów głowy wśród chorych z prawidłowym wskaźnikiem IgG, w stosunku do osób ze stwierdzonymi podwyższonymi wartościami, okazała się nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

4.5.7 Ocena występowania nieprawidłowych wyników PMR T1 a laboratoryjne wykładniki procesu zapalnego we krwi

Została przeprowadzona analiza korelacji poszczególnych średnich wartości laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego, takich jak: WBC, CRP i OB w odniesieniu do poszczególnych wyników pierwszego badania PMR.

4.5.7.1 Wysokość pleocytozy w PMR T1 a wskaźniki stanu zapalnego w surowicy w przebiegu ZOMRiM w populacji

Dokonana analiza porównawcza wysokości pleocytozy w PMR T1 w populacji, w odniesieniu do poziomów poszczególnych wskaźników stanu zapalnego we krwi, nie wykazała różnic istotnych statystycznie ($p>0,05$), co przedstawiono w Tabeli 80.

Tabela 80. Pleocytoza w PMR T1 a wskaźniki stanu zapalnego we krwi w ZOMRiM w populacji.

wskaźniki stanu zapalnego		Pleocytoza w PMR	średnia/ul	mediana	SD
WBC	prawidłowe		219	131	244
	podwyższone		166,46	70,5	210
	obniżone		342	102	485
CRP	prawidłowe		179,28	103	201
	podwyższone		199,15	81	234
OB	prawidłowe		306,15	250	257
	podwyższone		244	88	297

Oceniono średnią pleocytozę w PMR T1, w obu głównych grupach wiekowych, w zależności od typu neuroinfekcji, w odniesieniu do poszczególnych markerów stanu zapalnego we krwi (Tabela 81).

W dokonanej ocenie ukazała się, w grupie dzieci z ZOMR, tendencja do wyższych wartości pleocytozy w PMR T1 przy współwystępowaniu podwyższonego poziomu CRP oraz WBC.

Zauważalna została również tendencja, zarówno wśród dzieci i dorosłych w przebiegu ZM, do występowania wyższych wartości pleocytozy w PMR T1 u osób z podwyższonymi wartościami CRP, niż u osób w prawidłowym poziomie CRP. Ze względu na małe liczebności chorych w poszczególnych podgrupach, nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Tabela 81. Średnia pleocytoza w PMR T1 a wskaźniki stanu zapalnego we krwi w ZOMR i ZM w głównych grupach wiekowych.

wskaźnik stanu zapalnego		Pleocytoza w PMR T1		ZOMR		ZM	
		dorośli	dzieci	dorośli	dzieci	dorośli	dzieci
WBC	prawidłowe	242,8	224,8	203,3	126		
	podwyższone	133	282,5	107,28	18,5		
	obniżone	901	63	-	-		
CRP	prawidłowe	220,1	189,9	92,8	100,7		
	podwyższone	172,78	237,9	204,7	170,5		
OB	prawidłowe	417	354	240	100		
	podwyższone	139	25	92	700		

4.5.7.2 Stężenie albumin w PMR T1 a wskaźniki stanu zapalnego we krwi

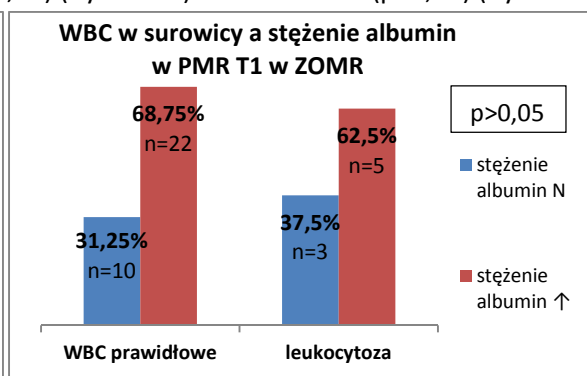
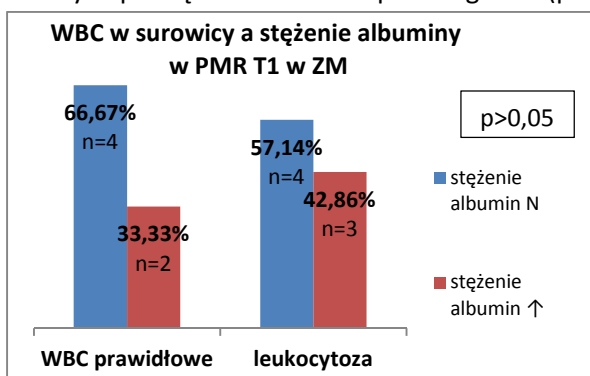
Dokonana analiza porównawcza stężenia albumin w PMR T1, w odniesieniu do poziomów poszczególnych wskaźników stanu zapalnego we krwi, nie wykazała korelacji istotnych statystycznie, co przedstawiono w Tabeli 82.

Tabela 82. Stężenie albumin w PMR T1 a wskaźniki stanu zapalnego we krwi.

Stężenie albumin w PMR		wskaźnik stanu zapalnego:		prawidłowe		podwyższone		p
WBC	prawidłowe	n=38	n=14	66,67%	n=24	75,0%	>0,05	
	podwyższone	n=15	n=7	33,33%	n=8	25,0%		
	obniżone	n=0	-	-	-	-		
CRP	prawidłowe	n=22	n=8	66,67%	n=14	58,33%	>0,05	
	podwyższone	n=14	n=4	33,33%	n=10	41,67%		
OB	prawidłowe	n=5	n=1	50%	n=4	66,67%	>0,05	
	Podwyższone	n=3	n=1	50%	n=2	33,33%		

4.5.7.2.1 Stężenie albumin w PMR T1 a WBC w ZOMR i ZM

Ocena korelacji stężenia albumin w PMR T1 z wynikiem WBC w surowicy, nie wykazała istotnych powiązań zarówno w przebiegu ZM ($p>0,05$) (Rycina 82) oraz w ZOMR ($p>0,05$) (Rycina 83).

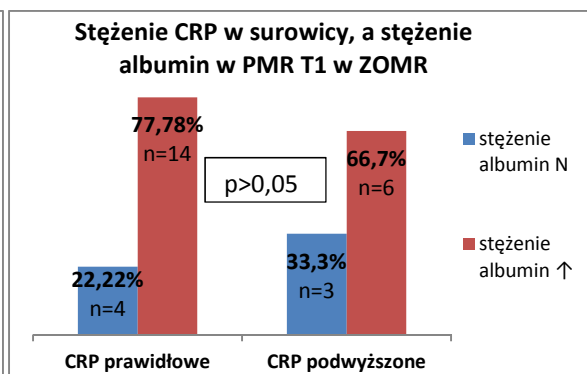
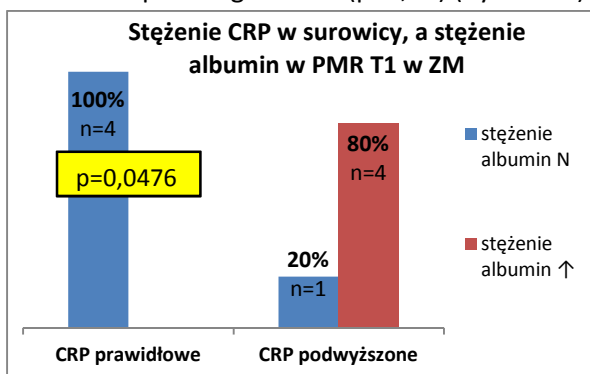


Rycina 82. WBC a stężenie albuminy w PMR T1 w ZM.

Rycina 83. WBC a stężenie albuminy w PMR T1 w ZOMR.

4.5.7.2.2 Stężenie albumin w PMR T1 a stężenie CRP w surowicy w ZOMR i ZM

W przebiegu ZM zarysowała się istotna tendencja do współwystępowania prawidłowego poziomu CRP w krwi, u chorych z prawidłowym stężeniem albumin w PMR T1 ($p=0,0476$) (Rycina 84). Natomiast nie uzyskano istotnych korelacji pomiędzy stężeniem albumin w PMR T2 z wartościami CRP krwi w przebiegu ZOMR ($p>0,05$) (Rycina 85).



Rycina 84. Stężenie CRP w surowicy a stężenie albumin w PMR T1 w ZM.

Rycina 85. Stężenie CRP w surowicy a stężenie albumin w PMR T1 w ZOMR.

4.5.7.3 Wskaźnik Linka a wskaźniki stanu zapalnego we krwi

Próba wyszukania istotnych statystycznie powiązań pomiędzy wystąpieniem podwyższonego wskaźnika Linka, a podwyższonymi stężeniami wskaźników stanu zapalnego we krwi, nie wykazała istotnych wartości ($p>0,05$), co przedstawiono w Tabeli 83.

Tabela 83. Wskaźnik Linka a wskaźniki stanu zapalnego we krwi.

Wskaźnik Linka		prawidłowy		podwyższony		p	
		wskaźnik stanu zapalnego					
WBC	prawidłowe	n=38	n=35	70%	n=3	100%	>0,05
	podwyższone	n=15	n=15	30 %	n=0		
	obniżone	n=0	-		-		
CRP	prawidłowe	n=22	n= 21	61,75%	n=1	50%	>0,05
	podwyższone	n=14	n=13	38,24%	n=1	50 %	
OB	prawidłowe	n=5	n=5	62,5%	n=0		>0,05
	podwyższone	n=3	n=3	37,5%	n=0		

Wszystkie osoby w przebiegu ZOMR, z podwyższonym wskaźnikiem Linka w PMR T1 miały prawidłową ilość leukocytów we krwi. Jedna osoba mająca podwyższony wskaźnik Linka w przebiegu ZOMR, miała podwyższone stężenie CRP, a druga prawidłowe.

4.5.7.4 Prążki oligoklonalne w PMR T1 a wskaźniki stanu zapalnego w surowicy

Analiza częstości występowania podwyższonych wskaźników stanu zapalnego, u osób z obecnymi prążkami oligoklonalnymi nie wykazała istotnej korelacji ($p>0,05$), co przedstawia Tabela 84.

Tabela 84. Prążki oligoklonalne, a wskaźniki stanu zapalnego we krwi.

Prążki oligoklonalne		nieobecne		obecne		p	
		wskaźnik stanu zapalnego					
WBC	prawidłowe	n=24	n=21	72,41 %	n=3	75%	>0,05
	podwyższone	n=9	n=8	27,59 %	n=1	25%	
	obniżone	n=0					
CRP	prawidłowe	n=15	n= 13	65,0%	n=2	66,67%	>0,05
	podwyższone	n=8	n=7	35,0%	n=1	33,33%	
OB	prawidłowe	n=3	n=3	75%	n=0		>0,05
	podwyższone	n=1	n=1	25%	n=0		

4.6 Analiza wybranych aspektów badań radiologicznych i elektroencefalograficznych w populacji badanej

4.6.1 Badania neuroobrazowe mózgowia

Większość osób włączonych do pracy miała wykonane badania neuroobrazowe mózgowia (n=88). Podstawowym badaniem wykonywanym głównie przy przyjęciu do szpitala, przed wykonaniem NL, była tomografia komputerowa (TK), znacznie rzadziej wykonanym badaniem podczas hospitalizacji był rezonans magnetyczny (MR).

4.6.1.1 TK mózgowia

4.6.1.1.1 Analiza ilości wykonanych badań TK

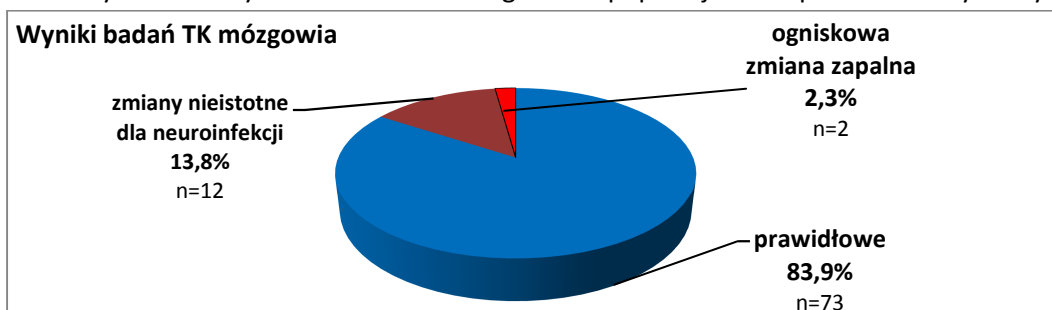
Badanie TK głowy wykonano u 88 chorych (70,96% populacji), z czego u 62 osób było ono wykonane tuż po przyjęciu do szpitala, a u 26 już w trakcie hospitalizacji. Badaniem objęto 17 dzieci i 71 osób dorosłych. Częstość wykonywania badań TK głowy wzrastała z wiekiem (Tabela 85).

Tabela 85. Liczba wykonanych badań TK mózgowia w podgrupach wiekowych.

Podgrupa	0-4 r.ż.	5-12 r.ż.	13-18 r.ż.	19-50r.ż.	>50 r.ż.
Badanie TK głowy					
wykonane	n=0	n=11 42%	n=6 46%	n=53 89,5%	n=18 100%
- przy przyjęciu	n=0	n=0	n=1	n=45	n=16
- podczas hospitalizacji		n=11	n=5	n=8	n=2

4.6.1.1.2 Analiza wyników badań TK

W większości wykonanych badań wynik TK mózgowia był prawidłowy (n= 73; 83,9% wykonanych badań). Nieprawidłowy wynik badania TK głowy otrzymano u 14 osób (15,9% wykonanych badań), w tym tylko u 2 osób nieprawidłowości były istotne dla infekcji OUN (2,3%). Graficzny rozkład wyników badań TK mózgowia w populacji został przedstawiony na Rycinie 86.



Rycina 86. Procentowy rozkład wyników badań TK mózgowia w populacji.

Liczbę wykonanych badań TK mózgowia, w tym ilością wyników nieprawidłowych, w głównych grupach wiekowych, przedstawiono w Tabeli 86.

Tabela 86. Wyniki badań TK mózgowia w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

Badanie TK mózgowia	Grupa	dorośli n=70		dzieci n=17	
		n	%	n	%
Ilość wyników prawidłowych	n= 73	n=59	84,3%	n=14	82,35%
Ilość wyników nieprawidłowych	n=14	n=11	15,7%	n=3	17,65 %
- nieistotne dla infekcji OUN :	n=12	n=10	14,3%	n=2	11,75%
• torbiel pajęczynówki		n=0	-	n=2	11,75%
• zmiany niedokrwienne mózgowia		n=10	14,3%	n=0	
- istotne dla infekcji OUN:	n=2	n=1	1,4%	n=1	5,9%
• kontrastowe wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych		n=0	-	n=0	-
• ogniskowa zmiana zapalna		n=1	1,4%	n=1	5,9%

Wszystkie osoby dorosłe z ZM (n=17) miały wykonane badanie TK głowy, w tym u 7 osób odnotowano nieprawidłowe wyniki, ocenione jako nieswoiste dla infekcji OUN (41,2%), a w przypadku 1 osoby - istotne dla neuroinfekcji (5,9%). 8 spośród 14 dzieci z ZM miało wykonane badanie TK mózgowia, w tym u 2 dzieci odnotowano wynik nieprawidłowy (25%), ale nieistotny dla ZOMRiM, a u jednego -typową zmianę dla ZM (12,5%).

U żadnej osób z ZOMR, nie odnotowano zmian swoistych dla ZOMRiM w badaniu TK mózgowia.

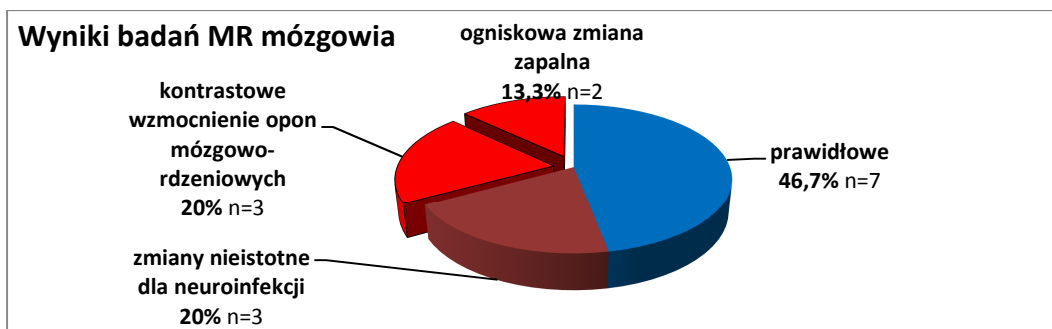
4.6.1.2 MR mózgowia

4.6.1.2.1 Analiza ilości wykonanych MR mózgowia

Badanie MR mózgowia wykonano u 15 osób (12,09% populacji badanej) podczas hospitalizacji, z czego w przypadku 14 osób badanie to było poprzedzone TK mózgowia. Badanie MR wykonano u 14 osób dorosłych i jednego dziecka.

4.6.1.2.2 Analiza wyników MR mózgowia

Wyniki większości wykonanych badań MR mózgowia wykazały nieprawidłowości (n=8; 53,3% wykonanych badań), w tym u 5 chorych były to zmiany istotne dla infekcji OUN (33,3% wykonanych badań). Graficzny rozkład wyników badań MR mózgowia w populacji przedstawia Rycina 87.



Rycina 87. Procentowy rozkład wyników badań MR mózgowia w populacji.

Do zmian typowych dla neuroinfekcji zaliczono 2 typy zmian: kontrastowe wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych (n=3) oraz obecność ogniskowej zmiany zapalnej (n=2). Ilość wykonanych badań MR mózgowia z wyszczególnieniem ilości wyników nieprawidłowych w głównych grupach wiekowych przedstawiono w Tabeli 87.

Tabela 87. Wyniki badań MR mózgowia w ZOMRiM w głównych grupach wiekowych.

Badanie MR mózgowia	Grupa	dorośli n=14		dzieci n=1
Ilość wyników prawidłowych	n=7	n=6	42,86%	n=1 100%
Ilość wyników nieprawidłowych	n=8	n=8	57,14%	n=0
- nieistotne dla infekcji OUN:	n=3	n=3	21,43%	
• torbiel pajęczynówki		n=0	-	
• zmiany niedokrwienne mózgowia		n=3	21,43%	
- istotne dla infekcji OUN:	n=5	n=5	35,71%	
• kontrastowe wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych		n=3	21,43%	
• ogniskowa zmiana zapalna		n=2	14,28%	

U 9 spośród 17 osób dorosłych z ZM, mających wykonane badanie MR mózgowia, nieprawidłowe wyniki otrzymano u 7 chorych. W tym u 2 osób były to odchylenia nieistotne dla infekcji OUN (22,2%), a u pozostałych 5 – swoiste dla ZM (55,5%). U jednego dziecka z ZM, u którego wykonano badanie MR mózgowia, otrzymano wynik prawidłowy.

4.6.1.3 Analiza nieprawidłowych wyników badań neuroobrazowych mózgowia w ZOMR i ZM

Nieprawidłowy wynik badania TK głowy, będący zmianą swoistą dla procesu zapalnego mózgowia został odnotowany u 2 chorych w przebiegu ZM.

Nieprawidłowe wyniki badań MR mózgowia, które były zmianami swoistymi dla infekcji OUN, wystąpiły także tylko u osób z ZM.

Wśród 5 osób ze zmianami swoistymi dla ZOMRiM, uwidocznionymi w badaniu MR mózgowia, w poprzedzającym badaniu TK odnotowano:

- prawidłowy wynik badania TK (n=2),
- nieprawidłowy wynik badania TK, swoisty dla neuroinfekcji (n=1),
- nieprawidłowy wynik badania TK, nieistotny dla neuroinfekcji (n=2) - w badaniu TK głowy opisane naczyniopochodne uszkodzenie mózgowia, badanie MR mózgowia wykonane w terminie późniejszym uwidocznilo kontrastowe wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych.

4.6.2 Badanie elektroencefalograficzne

Badanie EEG zostało wykonane w różnym okresie po przyjęciu do szpitala. Spośród 124 osobowej populacji, badanie EEG wykonano u 34 osób, z czego u 30 osób dorosłych i u 4 dzieci.

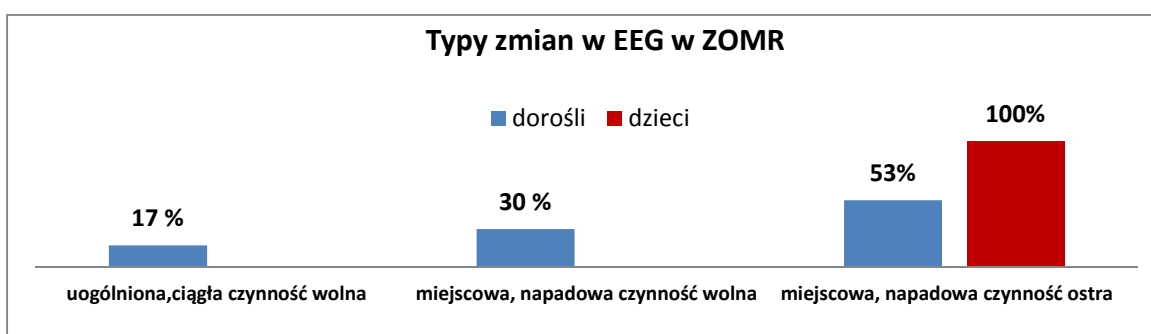
Nieprawidłowy wynik otrzymano w 20 przypadkach (58,8%): u 8 chorych z ZM (dorośli n=6; dzieci n=2) oraz 12 chorych z ZOMR (dorośli n=11; dzieci n=1).

Wśród nieprawidłowości w zapisie EEG wyodrębniono 4 typy patologicznych zmian:

- uogólnioną, napadową czynność wolną (fale delta) ,
- uogólnioną, ciągłą czynność wolną (fale delta i theta),
- miejscową, napadową czynność wolną (fale delta),
- miejscową, napadową czynność ostrą.

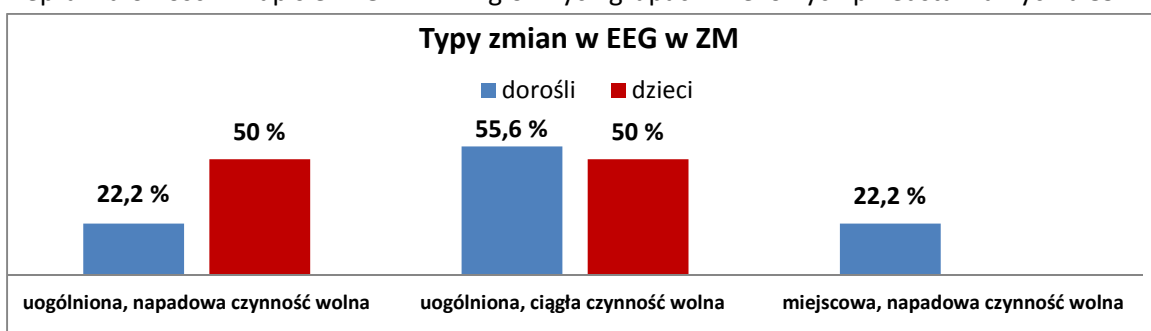
U pięciu osób dorosłych z nieprawidłowym wynikiem EEG wykonano badanie kontrolne – normalizację zapisu otrzymano w 4 przypadkach (80%): u trzech osób z ZOMR i jednej z ZM. W przypadku jednej chorej z rozpoznanym ZOMR w kontrolnym badaniu EEG, nadal utrzymywała się napadowa uogólniona czynność wolna.

Najczęstszą formą nieprawidłowego zapisu EEG w przebiegu ZOMR w obu głównych grupach wiekowych była miejscowa, napadowa czynność ostrą. Nie odnotowano występowania miejscowej, napadowej czynności wolnej. Natomiast w tym typie neuroinfekcji nieco częściej uogólniona, ciągła, czynność wolna występowała pod postacią fal theta, rzadziej fal delta. Ocena występowania pojedynczego typu nieprawidłowości w zapisie EEG w przebiegu ZOMR w głównych grupach wiekowych, została przedstawiona na Rycinie 88.



Rycina 88. Częstość występowania poszczególnych zmian w EEG w ZOMR w głównych grupach wiekowych.

W przebiegu ZM nie odnotowano występowania miejscowej, napadowej fali ostrej w zapisie EEG. Odchylenia występowały pod postacią czynności wolnej, głównie fal delta, a w przypadku jednej osoby dorosłej uogólnionej – fal theta. Ocena występowania pojedynczego typu nieprawidłowości w zapisie EEG w ZM w głównych grupach wiekowych przedstawia Rycina 89.



Rycina 89. Częstość występowania poszczególnych zmian w EEG w ZM w głównych grupach wiekowych.

W przypadku kilku chorych z nieprawidłowym wynikiem EEG, wykazano współwystępowanie kilku rodzajów odchyień w jednym badaniu EEG. W przebiegu ZOMR najczęściej odnotowano występowanie u poszczególnych chorych dwóch typów nieprawidłowych wyników EEG: miejscową napadową czynność ostrą oraz występującą łącznie miejscową napadową czynność wolną (fale delta)

i ostrą. Natomiast u chorych w przebiegu ZM, najczęściej występującą nieprawidłowością zapisie EEG była uogólniona, ciągła czynność wolna, częściej pod postacią fal delta niż theta.

4.7 Charakterystyka chorych z niepomyślnym przebiegiem aseptycznego ZOMRiM

W dniu przyjęcia do szpitala u 12 osób dorosłych z ZM występowały objawy ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. Dwie pacjentki zmarły podczas hospitalizacji, 6 chorych uzyskało znaczną poprawę stanu neurologicznego (50%). W dniu wypisu ze szpitala u jednej osoby deficyty neurologiczne były większe niż przy przyjęciu, a w przypadku następnej doszło do całkowitego ich ustąpienia. U 2 osób z ZM stan neurologiczny był porównywalny na początku i końcu hospitalizacji.

W dniu rozpoczęcia hospitalizacji objawy ogniskowego uszkodzenia mózgowia zostały odnotowane u ośmiorga dzieci z ZM. W dniu wypisu w przypadku 5 z tych dzieci (62,5%) odnotowano całkowite ustąpienie objawów ogniskowego uszkodzenia mózgowia, a 3 pozostałych dzieci została wypisana do domu ze znaczną poprawą neurologiczną.

Objawy ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego, które obecne były przy przyjęciu do szpitala u 4 osób dorosłych z ZOMR, nie wycofały się podczas hospitalizacji. W przypadku tych chorych uznano, że te deficyty nie wynikały z neuroinfekcji.

4.7.1 Analiza kliniczna i laboratoryjna chorych zmarłych w przebiegu ZM

Porównano grupę dorosłych z ZM zmarłych (n=2) podczas hospitalizacji z grupą osób wyleczonych (n=29) z uwzględnieniem danych demograficznych, dolegliwości i objawów klinicznych oraz wybranych parametrów laboratoryjnych. Ze względu na małą ilość chorych, nie przeprowadzono analiz statystycznych.

Pierwsza 72-letnia chora z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, przewlekłym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli, zespołem zależności alkoholowej, po udarze niedokrwiennym mózgu zmarła w 3. dobie hospitalizacji. W badaniu sekcyjnym wykazano rozsiałą chorobę nowotworową w miednicy mniejszej z nacieczeniem opon mózgowo-rdzeniowych przez komórki nowotworowe.

Druga, 80-letnia chora ze znacznie obciążonym wywiadem: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, napadowe migotanie przedsionków, stan po udarze niedokrwiennym mózgu, stan po leczeniu neurochirurgicznym pourazowego krwiaka namózgowego przed 20 laty, zmarła w 20. dobie hospitalizacji w obrazie niewydolności oddechowo-krążeniowej.

4.7.1.1 Częstość występowania zgonów w populacji, ocena danych demograficznych

Niepomyślny przebieg hospitalizacji zakończony zgonem wystąpił u 2 osób dorosłych w przebiegu ZM, co stanowi 1,6% populacji z aseptycznym ZOMRiM; 6,45% osób z ZM; 11,76% dorosłych z ZM. Średnia wieku dorosłych z ZM wyniosła 46,67 lat, średnia wieku zmarłych wyniosła 76 lat, a osób które przeżyły ZM - 26,8 lat. Obie zmarłe osoby były kobietami.

Częstość występowania immunosupresji u osób wyleczonych z ZM wyniosła 10,34%, a u osób zmarłych 100%. U żadnej ze zmarłych osób nie odnotowano występowania objawów infekcji przed hospitalizacją.

4.7.1.2 Analiza porównawcza dolegliwości i objawów wśród osób zmarłych i wyleczonych w przebiegu ZM

Ocena częstości występowania najczęstszych dolegliwości przed hospitalizacją, w grupie osób zmarłych i wyleczonych, podanych przez chorych lub ich rodziny, przedstawia Tabela 88. U osób zmarłych, nie uzyskano wywiadu odnośnie występowania bólów i zawrotów głowy.

Tabela 88. Częstość występowania dolegliwości w przebiegu ZM przed hospitalizacją u zmarłych i wyleczonych.

Dolegliwości	Osoby z ZM	osoby zmarłe n=2		osoby wyleczone n=29	
podwyższona temperatura ciała		n= 1	50%	n=13	44,83%
bóle głowy		ndo		n=11	37,93%
napady drgawkowe		n=0	-	n=3	10,3%
nudności, wymioty		n=2	100%	n=10	34,48%
zawroty głowy, zaburzenia równowagi		ndo		n=11	37,93%

ndo – nie do oceny

Średnia długość trwania dolegliwości przed przyjęciem do szpitala u osób zmarłych wyniosła 5 dni, natomiast u osób wyleczonych 3,7 dnia.

Badanie lekarskie przeprowadzone przy przyjęciu do szpitala osób zmarłych w następnych dobach hospitalizacji, ze względu na ciężki stan i senność, nie objęło występowania zaburzeń czynności poznawczych oraz nadwrażliwości na światło i hałas. Uwidoczniła się tendencja do częstszego występowania zaburzeń zachowania i objawów ogniskowego uszkodzenia mózgowia wśród osób zmarłych. Wzajemne zależności przedstawia Tabela 89.

Tabela 89. Częstość występowania objawów w przebiegu ZM u zmarłych i wyleczonych.

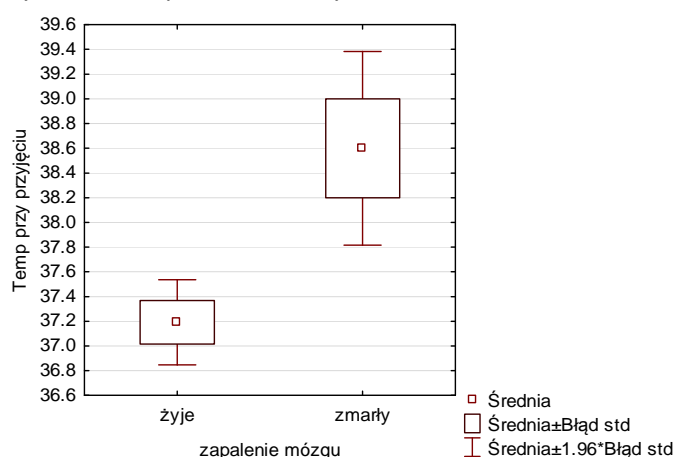
Objawy	Osoby z ZM	osoby zmarłe n=2		osoby wyleczone n=29	
objawy oponowe		n=1	50%	n=12	42,86%
zaburzenia zachowania		n=2	100%	n=13	44,83%
zaburzenia czynności poznawczych		ndo		n=11	37,93%
objawy ogniskowe		n=2	100%	n=17	58,62%
nadwrażliwość na światło		ndo		n=1	3,4%
nadwrażliwość na hałas		ndo		n=0	-

ndo – nie do oceny

Niemożliwa była ocena współwystępowania objawów i dolegliwości u osób zmarłych w przebiegu ZM, ze względu na brak danych odnośnie występowania bólów głowy u tych chorych.

4.7.1.3 Analiza porównawcza parametrów życiowych wśród osób zmarłych i wyleczonych w przebiegu ZM przy przyjęciu do szpitala

Obie zmarłe osoby przy przyjęciu miały podwyższoną temperaturę ciała, trwającą od doby. Natomiast nieprawidłowa ciepłota ciała wśród 33,3% osób wyleczonych z ZM, pojawiła się średnio na 3,75 doby przed hospitalizacją. Odnotowano wyższą średnią temperaturę ciała u osób zmarłych v. wyleczeni, co przedstawia Rycina 90.



Rycina 90. Wysokość temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala u osób zmarłych i wyleczonych z ZM.

Średnia wysokość RR przy przyjęciu wśród osób wyleczonych z ZM wyniosła 127/76 mmHg. Natomiast wśród osób zmarłych podczas hospitalizacji wystąpiły skrajne wartości RR: u jednej pacjentki odnotowano 208/107 mmHg, a u drugiej 88/44mmHg.

4.7.1.4 Analiza porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych krwi wśród osób zmarłych i wyleczonych w przebiegu ZM przy przyjęciu do szpitala

Dokonano porównania częstości występowania nieprawidłowych parametrów krwi, będących wskaźnikami stanu zapalnego, dysfunkcji narządowej oraz zaburzeń krzepliwości krwi, przy przyjęciu do szpitala osób wyleczonych i zmarłych w przebiegu ZM (Tabela 90). Zaburzenia PLT oraz wartości parametrów wątrobowych przy przyjęciu odnotowano tylko wśród osób wyleczonych z ZM.

Tabela 90. Nieprawidłowe parametry krwi u osób z ZM przy przyjęciu do szpitala

Parametry krwi	Osoby z ZM	zmarłe	wyleczone
WBC podwyższone	n=1	2-krotnie	n= 8 1,24 - krotnie
CRP podwyższone	n=2	3,3-krotnie	n=7 13,3 - krotnie
ALT podwyższone	n=0	-	n=5 22,73%
AST podwyższone	n=0	-	n=6 28,57%
Kreatynina podwyższone	n=1	50%	n=0 -
PLT podwyższone	n=0	-	n=2 6,9%
obniżone	n=0	-	n=3 10,34%
D-dimery	n=2	100%	n=8 80%

Przeprowadzona ocena porównawcza podstawowych parametrów PMR T1 wykazała, że u obu osób zmarłych było podwyższone zarówno stężenie białka i cytozy w PMR T1 (Tabela 91).

Tabela 91. Podstawowe parametry PMR T1 u osób z ZM przy przyjęciu do szpitala.

parametry PMR	Osoby z ZM	zmarłe	wyleczone
średnia pleocytoza		91 /ul; SD=56,5	143/ul; SD=179
częstość występowania podwyższonej pleocytozy		100%	86%
średnie stężenie białka		145,5mg/dl; SD=109	71 mg/dl; SD = 68
częstość występowania podwyższonego stężenia białka		100%	58,6%

4.7.1.5 Analiza przebiegu hospitalizacji osób zmarłych w przebiegu ZM przy przyjęciu do szpitala

U pacjentki zmarłej w 20. dobie hospitalizacji w kontrolnych badaniach laboratoryjnych, odnotowano narastanie niedokrwistości mikrocytarnej, wystąpienie małopłytkowości oraz normalizację w zakresie podwyższonych parametrów nerkowych. Drugie, kontrolne badanie PMR, wykonane po 19 dniach, na dzień przed zgonem, wykazało normalizację pleocytozy i stężenia białka.

Napady drgawkowe częściowe, ruchowe wystąpiły u jednej z dwóch zmarłych podczas hospitalizacji.

4.7.1.6 Analiza porównawcza badań dodatkowych wśród osób zmarłych i wyleczonych w przebiegu ZM przy przyjęciu do szpitala

W przypadku obu zmarłych chorych w przebiegu ZM, w zapisie EEG nie odnotowano wystąpienia czynności prawidłowej. W przypadku jednej osoby w EEG występowała uogólniona czynność wolna delta, a u drugiej chorej uogólniona czynność wolna theta i miejscowe, ciągłe fale delta.

Przy przyjęciu w wykonanym badaniu TK głowy odnotowano zmiany typowe dla neuroinfekcji u 2 osób wyleczonych, a u żadnej ze zmarłych osób. U obu zmarłych pacjentek w wykonanych kontrolnych badaniach TK głowy także nie uwidoczniło zmian typowych dla ZM lub powikłań typowych dla tego typu neuroinfekcji. Pomimo, że w badaniu TK mózgowia nie odnotowano zmian swoistych dla ZM, to badanie sekcyjne pacjentki zmarłej po 12 godzinach od wykonania TK wykazało obecność limfocytarnego ZOMRIM z wykładnikami obrzęku mózgu i móżdżku.

V. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Istnieje zgodny pogląd, że aseptyczne, limfocytarne ZOMR jest chorobą przeważnie o dość łagodnym przebiegu i niewielkiej liczbie powikłań [161]. To spowodowało, że większość prac badawczych skupia się nad diagnostyką i leczeniem infekcji OUN o etiologii bakteryjnej [162]. Przekonanie o łagodnym przebiegu aseptycznego ZOMR powoduje, że w publikacjach medycznych na świecie znaleźć można kontrowersje, odnośnie konieczności hospitalizacji i wykonywania NL u wszystkich pacjentów z podejrzeniem tej choroby [157]. Przekonanie o dobrym rokowaniu aseptycznych ZOMR, wynika prawdopodobnie z obserwacji występujących najczęściej ZOMR o etiologii wirusowej. Należy jednak pamiętać, że przyczyną tego rodzaju ZOMR może być czynnik nieinfekcyjny [4,32,145]. Tym ważniejsza jest więc, wśród niespecyficznych objawów, konieczność trafnego postawienia podejrzenia ZOMR przez lekarzy pracujących w IP.

Natomiast ZM, występujące rzadziej, wśród chorób neurologicznych uznane za bezpośredni stan zagrożenia życia, wymaga zawsze hospitalizacji, przeprowadzenia procesu diagnostycznego w trybie pilnym, wdrożenia odpowiedniego leczenia i ścisłej kontroli stanu pacjenta. Jednak w myśleniu o tym typie infekcji OUN często zapomina się, że oprócz ZM o etiologii wirusowej, występują przyzakaźne ZM, wśród których zdarzają się także zachorowania o łagodniejszym przebiegu. W przypadku ZM, często znaczne nasilenie początkowych objawów, skłania do przyjęcia pacjentów w trybie pilnym do szpitala oraz do szybkiego rozpoczęcia procesu diagnostyczno – terapeutycznego. Jednak mimo występowania wyraźnych objawów klinicznych w tym typie neuroinfekcji, bardzo często w początkowych godzinach hospitalizacji, choroba stanowi wyzwanie diagnostyczne dla lekarzy. Spowodowane to jest koniecznością wykluczenia encefalopatii oraz choroby psychiatrycznej, przy prawidłowym wyniku lub niewielkich odchyleniach w badaniu PMR [75,83].

Wydaje się, że odmienny przebieg i rokowanie w ZOMRiM zależy nie tylko od lokalizacji procesu zapalnego w obrębie OUN, ale także od wieku pacjenta. Ze względu na małą ilość prac porównawczych odnośnie występowania objawów klinicznych, odchyłeń w badaniach laboratoryjnych oraz przebiegu aseptycznych infekcji OUN u dorosłych i dzieci, podjęto decyzję o opracowaniu tego tematu. Jednak mała ilość pacjentów, szczególnie z ZM, brak wyników analizowanych parametrów u wszystkich pacjentów (badanie retrospektywne), powoduje, że przeprowadzone analizy nie pozwalają na postawienie jednoznacznych wniosków.

W badanym materiale dokonano oceny najczęściej występujących dolegliwości i objawów aseptycznych, limfocytarnych ZOMRiM oraz przeprowadzono analizę wyników badań laboratoryjnych i radiologicznych u dorosłych i dzieci. Do pracy zostali włączeni chorzy hospitalizowani na przestrzeni sześciu lat, w siedmiu różnych oddziałach szpitalnych zlokalizowanych zarówno w dużych, jak i małych miejscowościach, na terenie województwa wielkopolskiego.

Wśród badanej populacji przewagę liczebną, nieistotną statystycznie, stanowili chorzy płci męskiej (53,22% populacji). Odpowiada to wyższej zapadalności na wirusowe ZOMRiM wśród osób płci męskiej na terenie Polski, zarejestrowanej w Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie [163-167]. Częstsze występowanie neuroinfekcji u osób płci męskiej, przedstawiane jest także w publikacjach zagranicznych [19,81,87]. Po uwzględnieniu lokalizacji zmian zapalanych w OUN, w badanej grupie, przewaga płci męskiej została odnotowana w przebiegu ZOMR. Najrzadziej aseptyczne ZOMRiM w badanej populacji wystąpiły u osób poniżej 4 r.ż. (7,2% populacji), najczęściej w podgrupach wiekowych od 13. do 50.r.ż., co koreluje z wynikami uzyskanymi z terytorium całego kraju [165,166].

25% badanej populacji stanowiły osoby z ZM, co odpowiada średnim wynikom uzyskanym z całego kraju. Na przestrzeni ocenianych lat na terenie kraju, ZM stanowiło od 14% [167] do prawie 28% [164] wirusowych infekcji OUN. Po uwzględnieniu kryterium wieku, ZM nieco częściej wystąpiło u dzieci (29,17% grupy dziecięcej), w porównaniu do dorosłych (22,37% grupy dorosłej) oraz zdecydowanie częściej zostało odnotowane w skrajnych grupach wiekowych, tj. poniżej 4.r.ż. i powyżej 50.r.ż. Istotną tendencją do częstszego występowania ZM u chorych poniżej 4.r.ż. tłumaczyć można faktem występowania ZM, będącego powikłaniem chorób wieku dziecięcego, np. ospy wietrznej. Natomiast częstsze występowanie tego typu aseptycznej infekcji OUN u osób powyżej 50r.ż., prawdopodobnie wiąże się z częstszym występowaniem chorób współistniejących i immunosupresji u osób w tym przedziale wiekowym.

W ocenianej populacji najwięcej przypadków zachorowań na aseptyczne ZM odnotowano w drugich kwartałach roku, stanowiąc reprezentatywny wynik dla Wielkopolski [168]. Natomiast najwyższa zapadalność na aseptyczne ZOMR wystąpiła w III i w IV kwartale roku, korelując także z wynikami innych autorów [168]. Wśród ocenianej populacji, dzieci nieco częściej zapadały na ZOMR w lipcu i w miesiącach jesiennych. Główny czynnik etiologiczny ZOMR w grupie pediatrycznej stanowią enterowirusy, wykazując sezonową zmienność [5,19]. Ze względu na brak badań serologicznych można jedynie przypuszczać, że w badanej populacji za wyższą zachorowalność dzieci na ZOMR w miesiącach letnich i jesiennych, mogą odpowiadać właśnie zakażenia enterowirusowe.

W badanej populacji, etiologia wirusowa ZOMRiM została udokumentowana tylko w przypadku 3 osób (2,4% populacji). Jest to wynik zdecydowanie niższy, niż podawany przez innych autorów: 37,6% [161], 26% [165,166], 23% [164]. W przypadku wirusowych ZOMR czynnik etiologiczny może być zidentyfikowany nawet w 55-70% przypadków [85]. Niepokojąca niska wykrywalność czynnika sprawczego w szpitalach, w których byli hospitalizowani chorzy, spowodowana była brakiem wykonywania badań diagnostycznych w celu ustalenia etiologii aseptycznych infekcji OUN, wynikająca z przyczyn organizacyjnych jednostek leczących. W przypadku 23 osób jedynie na podstawie objawów, bez wykonania badań serologicznych, postawiono rozpoznanie ZM jako powikłanie choroby zakaźnej. Aseptyczna infekcja OUN została uznana za powikłanie: u 10 osób - nagminnego zapalenia przyusznic (8% populacji; 16,7% dzieci; 2,6% dorosłych), u 7 osób - ospy wietrznej (5,6% populacji; 14,6% dzieci), a w przypadku 1 osoby - infekcji adenowirusowej (0,8% populacji; 2% dzieci). Uzyskany wynik częstości występowania zapalenia ślinianek przyusznych wśród dzieci z aseptycznym ZOMR (23,5%) może być porównywany z wynikiem wykazany przez Alkholi i wsp. w analogicznej grupie chorych (15%) [104]. U dalszych 5 osób dorosłych, z wykwitami skórnymi w przebiegu półpaśca, ze względu na brak badań serologicznych, czynnik etiologiczny neuroinfekcji nie był udokumentowany, jednak charakterystyczny obraz choroby pozwalał postawić rozpoznanie. Wg. piśmiennictwa, wystąpienie półpaśca ma miejsce często w sytuacji obniżonej odporności komórkowej, co może wynikać też ze starzenia się organizmu. Ryzyko wystąpienia półpaśca jest 8-10 krotnie wyższe u osób powyżej 60r.ż., w porównaniu do osób młodszych [169]. ZOMR lub ZM u osób ze zmianami skórnymi w przebiegu półpaśca, może więc być powikłaniem reaktywacji zakażenia VZV. Jednak należy pamiętać, że tylko w części przypadków, po wystąpieniu półpaśca, po ok. 2-3 tygodniach dochodzi do rozwoju ZOMR, bądź ZM. Z drugiej strony, infekcje OUN spowodowane przez VZV, nie muszą być poprzedzone wystąpieniem wysypki w przebiegu półpaśca, albo typowa wysypka może wystąpić dopiero po pojawieniu się objawów ZOMRiM [40,170].

Dodatkowo, w przypadku jednej pacjentki z ZM, powiązано wystąpienie infekcji OUN ze zmianami opryszczkowymi na błonach śluzowych jamy ustnej. Jednak możliwość etiologii HSV, w

przypadku tej chorej, wydaje się być wątpliwa. Doniesienia światowe wskazują bowiem, że opryszczka zlokalizowana na błonie śluzowej ust występuje tak samo często u chorych z opryszczkowym ZM, jak wśród osób bez neuroinfekcji [17,32]. Udowodnione jest natomiast częstsze występowanie opryszczki wywołanej przez HSV-2 na narządach płciowych, głównie u kobiet, na kilka dni przed ZOMR [5,15]. Uwagę zwraca konieczność wykonywania większej ilości badań diagnostycznych mających na celu ustalenie czynnika sprawczego ZOMRiM, a nie tylko opieranie się na korelacji objawów przedmiotowych z dolegliwościami chorych.

W niniejszej pracy przyjęto czynnik nieinfekcyjny, w przypadku pięciu chorych (4% populacji), za przyczynę aseptycznych ZOMRiM.

W przypadku dwóch pacjentów, podobnie jak w doniesieniach światowych, uznano objawy infekcji OUN za manifestację chorób układowych, takich jak toczeń układowy oraz sarkoidoza [45,171]. W przypadku dwóch kolejnych osób, ZOMR można było powiązać z chorobą nowotworową. W jednym przypadku nacieczenie opon mózgowo-rdzeniowych przez limfocyty i komórki atypowe, zostało potwierdzone badaniem sekcyjnym. Natomiast w przypadku drugiej osoby, badanie radiologiczne klatki piersiowej wykonane rutynowo podczas hospitalizacji z powodu ZOMR, uwidocznilo zmianę rozrostową w płucach. Rozpoznanie choroby nowotworowej płuc, w przebiegu hospitalizacji z powodu ZOMRiM odpowiada spotykanym w piśmiennictwie podobnym opisom przypadków [171]. W badanej populacji, u jednej pacjentki wystąpienie objawów ZOMR poprzedzone było podaniem dokanałowo cytarabiny z powodu chłoniaka typu B. W przypadku tej osoby, objawy ZOMR, które wystąpiły po kilku dniach od zastosowanego leczenia dokanałowego, mogły być spowodowane zarówno samym procesem nowotworowym lub być wynikiem chemicznego podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych przez podany lek.

Wykazane w niniejszym opracowaniu, powiązania aseptycznych ZOMRiM z czynnikiem zakaźnym oraz nieinfekcyjnym, odpowiadają powszechnie uznanym czynnikom sprawczym.

Analiza dokumentacji medycznej badanej populacji wykazała, że w badaniu podmiotowym często brakowało informacji o stosowanym leczeniu przed pojawieniem się objawów ZOMRiM. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, aseptyczne ZOMR może być spowodowane nie tylko omówionym powyżej leczeniem dokanałowym, ale częściej, powszechnie stosowanymi lekami doustnymi z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych: ibuprofen, naproksen, diklofenak oraz z grupy antybiotyków i chemioterapeutyków: ciprofloksacyna, cefalosporyny, kotrimoksazol i metronidazol [56]. Uwagę zwraca więc konieczność uzupełniania wywiadu o farmakoterapię poprzedzającą wystąpienie objawów aseptycznego ZOMR. Powiązanie ZOMR z wcześniejszym stosowaniem leku jest ważne, w związku z unikaniem jego zastosowania w przyszłości.

W badanym materiale oceniono, że choroby współistniejące były obecne zdecydowanie częściej wśród osób dorosłych (23,68% grupy wiekowej) niż wśród dzieci (2% grupy wiekowej). Także występowanie immunosupresji odnotowano częściej u osób dorosłych (11,8% grupy wiekowej), szczególnie powyżej 50 r.ż., niż u dzieci (2% grupy wiekowej). Godnym uwagi jest spostrzeżenie, że obecność immunosupresji nie predysponowała do zachorowania na określony typ aseptycznej neuroinfekcji. Natomiast wyższą zapadalność na ZM powyżej 50.r.ż. można tłumaczyć częstszym współwystępowaniem zarówno chorób dodatkowych oraz immunosupresji wśród chorych w tym wieku.

Przebycie ZOMR o etiologii wirusowej, od kilku do kilkunastu lat przed analizowaną hospitalizacją, podało 6 kobiet (4,8% populacji), w tym 5 osób z ZOMR (5,37%) i jedna osoba z ZM

(3,2%). Ze względu na aseptyczny charakter ZOMR w przeszłości, podczas analizowanych hospitalizacji, nie przeprowadzono dalszej diagnostyki w kierunku występowania anatomicznych defektów sprzyjających występowaniu nawrotowych ZOMRiM. W literaturze podnosi się fakt, że wszelkie zaburzenia anatomiczne sprzyjają występowaniu nawrotowych ZOMRiM o etiologii bakteryjnej [172]. Być może jednak przy innych czynnikach etiologicznych występuje podobna zależność.

Inne zagadnienie związane z nawrotami aseptycznych ZOMR, poruszane w publikacjach medycznych, nie znalazło odzwierciedlenia wśród badanej populacji. Według piśmiennictwa, nawrotowe ZOMR występują w przebiegu infekcji HSV-2, lub rzadziej HSV-1 i różnych serotypów enterowirusów [15,58,173]. W większości publikacji podkreśla się także możliwość występowania skąpoobjawowych, nawracających, aseptycznych infekcji OUN, będących kliniczną manifestacją chorób układowych np. sarkoidozy, zespołu Sjogrena [171,174]. Brak dokonania takiej analizy wśród badanej populacji, wynika z nieprzeprowadzenia stosownych badań podczas hospitalizacji. Rozbieżności w zakresie częstości wykonywania badań w kierunku ustalenia przyczyn nawrotowych aseptycznych ZOMRiM pomiędzy danymi światowymi, a wynikami z polskich szpitali, sygnalizują problem braku wytycznych postępowania lub ograniczonych możliwości finansowych szpitali.

Częstość występowania objawów infekcji przed hospitalizacją, oceniona została na 40,3% badanej populacji, w tym nieco częściej u dzieci (50%), niż u dorosłych (34%). W analizie uwzględniono częstość występowania zarówno nieswoistych objawów infekcji dróg oddechowych, moczowych, nieżytu żołądkowo-jelitowego i zakażenia ucha zewnętrznego oraz chorób o ustalonej etiologii takich jak: nagminnego zapalenia przyusznic, ospy wietrznej, półpaśca i opryszczki. Odnotowano, że nieswoiste objawy nieżytu górnych dróg oddechowych, odpowiadały za 48% wszystkich rodzajów infekcji. W badanym materiale oceniono, że nieżyt górnych dróg oddechowych wystąpił w obu grupach wiekowych, częściej poprzedzał ZOMR (58,3%), niż ZM (21,43%). Ze względu na brak badań serologicznych, można tylko przypuszczać, że objawy nieżytowe mogły być pierwszymi objawami infekcji enterowirusowej [28]. Uzyskane wyniki wskazujące na występowanie objawów infekcji górnych dróg oddechowych u co drugiego chorego w okresie poprzedzającym aseptyczne ZOMRiM, zgadzają się z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy [83]. Wykazana tak wysoka częstość występowania objawów nieżytu górnych dróg oddechowych poprzedzająca aseptyczne ZOMRiM, dodatkowo wskazuje na konieczność zachowania „czujności” przez lekarzy pierwszego kontaktu. Natomiast objawy zakażenia i reaktywacji VZV - ospa wietrzna i półpasiec - odpowiadały za 22% wszystkich infekcji poprzedzających przyjęcie do szpitala. Równocześnie wirus ten był główną, znaną przyczyną objawowych zakażeń przed neuroinfekcjami.

W niniejszym opracowaniu wykazano różnice w częstości występowania poszczególnych zakażeń w odniesieniu do wieku. Dorośli zdecydowanie częściej niż dzieci, podawali obecność przed hospitalizacją objawów infekcji dróg oddechowych oraz półpaśca. Natomiast wśród dzieci zdecydowanie częściej przed przyjęciem do szpitala wystąpiły typowe choroby wieku dziecięcego: nagminne zapalenie przyusznic i ospa wietrzna.

Wykazano ponadto różnice w ilości i częstości występowania zakażeń w zależności od lokalizacji infekcji w układzie nerwowym. W 38,7% wystąpienie ZOMR poprzedzało sześć różnych rodzajów zakażeń. Objawy nieżytu dróg oddechowych przed hospitalizacją z powodu ZOMR wystąpiły w każdej podgrupie wiekowej, łącznie aż w 58% przypadkach, zdecydowanie częściej wśród dorosłych niż dzieci. W grupie dzieci, w stosunku do dorosłych, znamienne najczęstszym zakażeniem poprzedzającym ZOMR było nagminne zapalenie przyusznic, szczególnie między 5. a 12.r.ż.

Uwagę zwraca, istotnie częstsze występowanie infekcji przed ZM wśród dzieci (71,43%), niż osób dorosłych (23,52%). Odnotowano, że najczęstszą manifestacją zakażenia przed wystąpieniem objawów ZM w grupie dzieci, zwłaszcza poniżej 4.r.ż. była ospa wietrzna, natomiast w grupie dorosłych powyżej 50.r.ż. - półpasiec. Dodatkowo jedno dziecko, na 14 dni przed objawami ZM, zostało szczepione przeciwko ospie, śwince i różyczce. Mimo braku badań serologicznych wśród dzieci, można założyć iż wystąpienie obu typów infekcji OUN, było powikłaniem typowych infekcji wirusowych wieku dziecięcego – ZM po ospie wietrznej, a ZOMR po nagminnym zapaleniu przyusznic. Interesujące jest, że na podstawie objawów infekcji poprzedzającej, można przewidzieć lokalizację procesu zapalnego w obrębie układu nerwowego, ale tylko w przypadku dzieci. Wprawdzie obecność półpaśca przed ZOMRiM została odnotowana statystycznie częściej wśród dorosłych niż u dzieci, to nie pozwalało to przewidzieć lokalizacji neuroinfekcji. Wystąpienie bowiem wykwitów skórnych, typowych dla półpaśca, poprzedziło u osób dorosłych oba typy aseptycznych infekcji OUN. Na przykładzie badanej populacji zauważono, że szczepienie przeciwko nagminnemu zapaleniu przyusznic spowodowałoby spadek ilości ZOMR o 10,75% (potencjalne uniknięcie 10 przypadków zachorowań na świnkowe ZOMR spośród 93 analizowanych przypadków ZOMR). Przeprowadzenie szczepienia przeciwko ospie wietrznej, mogłoby spowodować spadek ilości zachorowań na ZM o 50% wśród dzieci (potencjalne uniknięcie 7 przypadków zachorowań na ZM, spośród 14 analizowanych przypadków ZM wśród dzieci). Uzyskane analizy podkreślają konieczność przeprowadzania szczepień ochronnych zarówno obowiązkowych jak i rekomendowanych [81].

Liczne publikacje opisują objawy i dolegliwości występujące w ZOMRiM, jednak większość z nich dotyczy zakażeń układu nerwowego o etiologii bakteryjnej [66]. Dodatkowo, wyniki prac obejmujące poszczególne podgrupy wiekowe, są następnie uogólniane do całej populacji.

W badanym materiale dokonano oceny częstości występowania typowych dolegliwości aseptycznych infekcji OUN, podanych przez chorych lub członków ich rodzin, w zależności od wieku i lokalizacji zakażenia. Oceniano częstość pojawienia się przed hospitalizacją: bólów głowy, podwyższonej temperatury ciała, nudności lub/i wymiotów, zawrotów głowy lub/i zaburzeń równowagi oraz napadów drgawkowych. Dodatkowo dokonano analizy częstości występowania objawów klinicznych odnotowanych w badaniu lekarskim przeprowadzonym w IP, takich jak: objawy oponowe, zaburzenia funkcji poznawczych i zachowania, obecność objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, nadwrażliwość na światło lub/i hałas. Wartościowym spostrzeżeniem jest, że żadna z dolegliwości podawanych przez chorych, nie wystąpiła istotnie częściej we wszystkich podgrupach wiekowych, zarówno w przebiegu aseptycznego ZOMR jak i w ZM. Analogicznie, jak w przypadku oceny dolegliwości, tak samo badanie lekarskie wykazało różnice w częstości występowania objawów w zależności nie tylko od lokalizacji infekcji w OUN, ale także wieku chorych.

Pierwsza część analizy dotyczyła różnic w częstości występowania objawów i dolegliwości w przebiegu aseptycznego ZOMR v. ZM. Zauważono, że w populacji trzy, ze zgłaszanych skarg, wystąpiły znamienne częściej w przebiegu ZOMR v. ZM. Były to bóle głowy (92,47% v. 45,83%), podwyższona temperatura ciała (68,82% v. 45,16%), oraz nudności lub/i wymioty (60,22% v. 38,71%). W pracy Michos i wsp. wykazano, że gorączka (98%), bóle głowy (94%) oraz wymioty (67%) są najczęstszymi dolegliwościami aseptycznych ZOMR, co koreluje z uzyskanymi wynikami [19]. W piśmiennictwie szczególny nacisk kładzie się na obecność chlustających wymiotów u niemowląt – występowanie takich dolegliwości ma zwiększać ryzyko ZOMR 3,5 krotnie, jednak ich brak, obniża ryzyko ZOMR tylko nieznacznie [63]. Uzyskany wynik istotnie częstszego występowania bólów głowy w przebiegu ZOMR v. ZM koreluje z wynikami Zimmerli W., który uzyskał wynik 94% v. 64% [175].

Według piśmiennictwa, tak wysoka częstość występowania bólów głowy w przebiegu ZOMR, jest cechą typową dla zakażeń o etiologii wirusowej [176]. Częstość występowania podwyższonej temperatury ciała w przebiegu ZOMR w piśmiennictwie waha się od 71% [176] do 85% [15]. W badanej populacji, pomimo danych z piśmiennictwa, które wskazują fotofobię jako objaw ZOMR, nie wykazano istotnie częstszego występowania tej dolegliwości w tym typie neuroinfekcji [6,15]. Uzyskana w pracy częstość występowania nadwrażliwości na światło w przebiegu ZOMR (2,2%), jest znacznie niższa niż wykazana w pracy Patriquin i wsp. (63%) [177]. Na podstawie analizy dokumentacji medycznej tak znaczna rozbieżność wyników może wynikać z braku przeprowadzenia wywiadu odnośnie występowanie tego typu dolegliwości w badanej grupie.

Zauważono, że w przebiegu ZM znamiennie częściej, w porównaniu do ZOMR, miały miejsce: napady drgawkowe (9,68% v. 0%), zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi (37,93% v. 13,98%), zaburzenia zachowania (50% v. 6,45%), senność (41,94% v. 6,45%), zaburzenia czynności poznawczych (37,93% v. 1,08%) oraz objawy ogniskowego uszkodzenia mózgowia (61,29% v. 5,38%). Zaburzenia zachowania i czynności poznawczych oraz ogniskowe uszkodzenie mózgowia w przebiegu ZM odnotowano istotnie częściej także w odniesieniu do grup wiekowych: dorosłych i dzieci. Wartościowym spostrzeżeniem jest, że typowymi dla aseptycznego ZM są objawy i dolegliwości wynikające z zaburzenia funkcjonowania mózgowia (zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych, objawy ogniskowego uszkodzenia OUN, napady drgawkowe, zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi), a nie objawy choroby zapalnej. Godny uwagi jest także fakt, że w populacji badanej nudności lub/i wymioty statystycznie częściej odnotowano w przebiegu ZOMR, a zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi w ZM. Obserwacja pozwala na spostrzeżenie, że obecność poszczególnych dolegliwości, uznawanych za mało specyficzne, może wskazywać na lokalizację procesu zapalnego w układzie nerwowym. Otrzymane wyniki są tym ważniejsze, ponieważ w większości opracowań odnośnie występowania objawów aseptycznych infekcji OUN, nudności/wymioty oraz zawroty głowy/zaburzenia równowagi nie są uwzględniane w diagnostyce różnicowej pomiędzy ZOMR i ZM.

Poczynione dalsze obserwacje wykazały, że częstość występowania poszczególnych objawów i dolegliwości różniła się w zależności od grupy wiekowej. W badanej grupie dorosłych statystycznie częściej w ZOMR niż w ZM, wystąpiły tylko bóle głowy (96,61% v. 61,54%). U dzieci w przebiegu ZOMR w porównaniu do ZM, dominowały bóle głowy (85,29% v. 27,27%), równomiernie często gorączka oraz nudności lub/ i wymioty (82,35% v. 50%). Zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi w przebiegu ZM wystąpiły częściej niż w ZOMR tylko wśród dzieci (50% v. 26,7%). Uzyskana w pracy wysoka częstość występowania nudności lub/i wymiotów w przebiegu ZOMR, zgodna jest z wynikiem pracy Alkholi i wsp. wśród dzieci [104] i pracy Ihekweba i wsp. wśród dorosłych [60].

Następna część analizy objęła porównanie częstości występowania objawów i dolegliwości u dorosłych względem dzieci, oddzielnie w przebiegu ZOMR i w ZM. Zauważono różnicę w częstości występowania poszczególnych dolegliwości i objawów pomiędzy dorosłymi, a dziećmi zarówno w przebiegu aseptycznych ZOMR oraz ZM.

W przebiegu ZOMR u dzieci w stosunku do osób dorosłych, odnotowano częstsze występowanie nudności lub/i wymiotów oraz podwyższonej temperatury ciała. Natomiast bóle głowy w przebiegu ZOMR zostały odnotowane częściej u dorosłych niż dzieci. Zauważono, że częstość występowania dolegliwości bólowych głowy oraz nudności i wymiotów w przebiegu ZOMR, znacznie różniła się pomiędzy poszczególnymi podgrupami wiekowymi. W grupie pediatrycznej w ZM istotnie statystycznie częściej odnotowano wystąpienie zawrotów głowy lub/i zaburzeń równowagi, niż w grupie dorosłych. Natomiast dorośli znamiennie częściej zgłaszali dolegliwości bólowe głowy w przebiegu ZM, o istotnej zmienności występowania pomiędzy poszczególnymi podgrupami

wiekowymi. Dodatkowo u dorosłych, istotnie częściej niż u dzieci w przebiegu ZM, odnotowano wystąpienie zaburzeń zachowania (59% v. 38,46%), czynności poznawczych (47% v.25%) oraz objawów oponowych (60% v.28,57%). Pytanie zostaje otwarte, co jest przyczyną tak znacznej różnicy w częstości występowaniu poszczególnych objawów ZM względem wieku.

Wartościowym spostrzeżeniem jest wykazana w pracy znaczna zmienność częstości występowania dolegliwości i objawów w przebiegu aseptycznych ZOMR oraz ZM w zależności od wieku. Wskazuje to na brak możliwości stworzenia dla całej populacji jednego wzorca występowania poszczególnych, typowych objawów aseptycznych ZOMRiM.

Dokonano ponadto oceny długości trwania dolegliwości będących przyczyną zgłoszenia się do szpitala. Analiza wykazała, że długość trwania dolegliwości, była krótsza u dzieci niż u dorosłych ogólnie w przebiegu ZOMRiM oraz w każdym z typów infekcji OUN osobno. Najszybciej pomocy szpitalnej szukały dzieci z ZM (2,21dnia), a najpóźniej dorośli z tym typem neuroinfekcji (5,18 dnia). Może to świadczyć z jednej strony o szybszej progresji choroby w grupie pediatrycznej, jak też o szybszym poszukiwaniu pomocy medycznej z powodu dolegliwości występujących u dzieci. Uzyskana w pracy średnia długość trwania dolegliwości w przebiegu ZM przed hospitalizacją u dzieci (2,2 dnia) jest nieco dłuższa niż w pracy Lahat i wsp., gdzie u 43% dzieci z ZM dolegliwości trwały poniżej doby [130]. Uzyskaną rozbieżność można tłumaczyć faktem, że wszystkie przypadki dzieci opisane przez Lahat i wsp. leczone były z powodu opryszczkowego ZM, które cechuje się szybką dynamiką narastania objawów.

Oryginalnym spostrzeżeniem jest wykazanie bólu głowy jako objawu początkowego, do którego w okresie późniejszym dołącza się podwyższona temperatura ciała w przebiegu ZM u dzieci i dorosłych oraz w ZOMR u dorosłych.

Przeprowadzono również ocenę najczęstszych dolegliwości i objawów aseptycznego ZOMR: bólów głowy, podwyższonej temperatury ciała, objawów oponowych oraz napadów padaczkowych będących typowym objawem ZM. Oceniono w badanym materiale morfologię oraz długość trwania dolegliwości bólowych głowy. Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy, bóle głowy przypisywane limfocytarnemu ZOMR cechują się ostrym początkiem lub/i dużym natężeniem lub/i związane są ze sztywnością karku, gorączką, nudnościami, fotofobią, fonofobią [178]. Natomiast według tej klasyfikacji, bóle głowy przypisywane ZM mają charakter rozlany lub/i z narastającą intensywnością do bólu silnego lub/i związane są z nudnościami, fotofobią lub fonofobią [178]. Analiza wykazała, że długość trwania bólów głowy przed hospitalizacją w obu grupach wiekowych w przebiegu ZM, była dłuższa, w tym istotnie u dorosłych, w porównaniu do ZOMR. Wynik taki sugeruje, że nasilenie bólów głowy w przebiegu ZOMR mogło być odczuwane jako silniejsze niż w ZM, co zgładzałoby się z kryteriami bólów głowy przypisywanym zakażeniom OUN. Doniesienia światowe wskazują na obecność bólów głowy w przebiegu ZOMRiM nie tylko o charakterze rozlanym, zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy, ale także o cechach pierwotnego bólu głowy, takiego jak migrena czy krótkotrwałego napadu jednostronnego, podobnego do nerwobólu bólu głowy z naskrzyknięciem spojówek i łzawieniem (ang. *Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing – SUNCT*) [178,179]. W ocenianej populacji, oprócz typowo występujących w neuroinfekcjach, rozlanych bólów głowy, odnotowano obecność bólów miejscowych. Miejscowa lokalizacja bólów głowy, wbrew Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, odnotowana została nieco częściej u dorosłych z ZM. Taka lokalizacja bólów głowy może zostać błędnie uznana za objaw pierwotnego bólu głowy, jakim jest migrena. Podkreśla to konieczność uwzględnienia wśród chorych zgłaszających się do IP z bólami głowy o cechach typowych dla bólów pierwotnych, możliwość obecności infekcji OUN.

Na podstawie wywiadu uzyskanego w IP, nie stworzono wzorca długości trwania gorączki w przebiegu ZOMR i ZM względem wieku. Przed przyjęciem do szpitala podwyższona temperatura u dzieci wystąpiła nieistotnie częściej oraz trwała nieco krócej niż u dorosłych. Natomiast odnośnie trwania podwyższonej ciepłoty ciała w zależności od lokalizacji infekcji w OUN, otrzymano rozbieżne wyniki – nieistotnie dłużej gorączka została odnotowana u dzieci w przebiegu ZOMR, natomiast u dorosłych w przebiegu ZM. Uzyskana średnia długość trwania gorączki w przebiegu ZOMR u dzieci (2,5 dnia) koreluje z wynikami pracy Michos i wsp. (2,8 dnia) [19].

Napady drgawkowe, jako charakterystyczny objaw ZM, przed przyjęciem do szpitala wystąpiły u 3 chorych, a u dwóch dalszych podczas hospitalizacji. Łączna częstość wystąpienia incydentów napadowych w przebiegu ZM, zarówno przed jak i w trakcie hospitalizacji, w badanej populacji wyniosła 16,13%. U żadnego chorego nie wystąpił stan padaczkowy. U chorych, u których wystąpiły napady padaczkowe, nie obserwowano równocześnie gorączki. W badanej populacji nie można zatem uznać napadów drgawkowych jako efektu podwyższonej temperatury ciała. Istnieje powszechna opinia, że możliwą przyczyną wystąpienia drgawek gorączkowych oraz stanu padaczkowego w przebiegu ZM, jest zakażenie wirusem HSV-1 lub częściej zakażenia bakteryjne spowodowane przez *Haemophilus influenzae typ B*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Staphylococcus aureus* [180]. Jednak w piśmiennictwie brak dokładnych badań, wskazujących na częstość występowania incydentów drgawkowych, jako pierwszego objawu ZM o etiologii wirusowej. Jedyne dostępne wyniki badań, dotyczą oceny ryzyka występowania bakteryjnego ZM u dzieci, u których wystąpił stan padaczkowy i gorączka (15-18%) lub drgawki o charakterze prostych, gorączkowych (0,4-1,2%), albo złożonych, gorączkowych (4,81%) [180,181]. Kneen R. podaje, że względu na nieznane ryzyko występowania napadów drgawkowych gorączkowych w przebiegu wirusowego ZM, leczenie acyklowirem wszystkich gorączkujących chorych z napadami drgawkowymi za kontrowersyjne [182]. Wystąpienie u dzieci drgawek o charakterze złożonych gorączkowych (ogniskowych, trwających dłużej niż 10 minut, powtarzających się, u osoby z deficytami neurologicznymi) bądź stanu padaczkowego na początku ZM, uznane jest za czynnik niekorzystny rokowniczo w przebiegu ZM [123,182]. W badanej populacji, spośród 2 zmarłych dorosłych chorych, napady padaczkowe uogólnione wystąpiły u jednej z nich podczas hospitalizacji.

Objawy oponowe, w tym sztywność karku, powszechnie uznawane są za najbardziej typowy objaw zakażeń OUN. W ocenianej populacji jednak objawy te wystąpiły u 48,86% osób z ZOMR i u 44,83% osób z ZM. Po uwzględnieniu grupy wiekowej, najrzadziej objawy oponowe zostały odnotowane u dzieci w przebiegu ZM (28,57%). Otrzymane wyniki korelują z podawaną w publikacjach częstością występowania objawów oponowych, u 50% dorosłych w przebiegu wirusowych ZOMR [15,85]. Podawana w piśmiennictwie częstość występowania sztywności karku u dorosłych z ZOMR (30%-35%), jest niższa niż uzyskana w pracy (50%) [176,183]. W analizowanej grupie dzieci z ZOMR odnotowano rzadsze występowanie sztywności karku (47,06%) niż w pracy Michos i wsp. [19]. Jeszcze rzadziej, bo tylko u 5,68% osób z ZOMR i 10,34% w przebiegu ZM, w całej populacji zostały odnotowane osobno objaw Kerniga i Brudzińskiego. Uzyskane dane w niniejszej pracy, odnośnie częstości występowania objawów: Kerniga i Brudzińskiego korelują z wynikami pracy Thomasa i wsp., gdzie oba te objawy wystąpiły u ok. 5% osób [176]. Nowak i wsp. wykazali, że częstość występowania sztywności karku w przebiegu aseptycznego ZOMR, różniła się w zależności od czynnika sprawczego: najczęściej, bo u 50% pacjentów wystąpiła w przebiegu ZOMR wywołanego VZV i HSV-2, a nie została odnotowana u pacjentów z ZOMR spowodowanym HSV-1 [85].

Dokonana łączna analiza częstości współwystępowania dolegliwości i objawów wykazała, że u co drugiej osoby z aseptyczną infekcją OUN, w całej populacji oraz osobno u dzieci lub dorosłych, obecne były bóle głowy i podwyższona temperatura ciała, a nieco rzadziej bólem głowy towarzyszyły objawy oponowe. Natomiast tylko u co trzeciej osoby odnotowano występowanie objawów oponowych i podwyższonej temperatury ciała lub objawów oponowych, podwyższonej temperatury ciała oraz bólów głowy.

Oceniając współwystępowanie analizowanych objawów i dolegliwości w zależności od lokalizacji infekcji w OUN wykazano, że istotnie częściej w przebiegu ZOMR niż w ZM zarówno w populacji, oraz osobno w grupie dzieci i dorosłych, obecne były: bóle głowy i podwyższona ciepłota ciała, bóle głowy u osoby z objawami oponowymi oraz objawy oponowe u osób gorączkujących. Spostrzeżono brak różnic pomiędzy częstością współwystępowania powyższych objawów w ZOMR pomiędzy dziećmi, a osobami dorosłymi. Zauważono, że w przebiegu aseptycznego ZOMR najczęściej współwystępowały w populacji (63,4%) oraz osobno u dzieci (67,6%) i dorosłych (61%) bóle głowy i podwyższona temperatura ciała. Częstsze występowanie podwyższonej temperatury ciała lub/i objawów oponowych u osób z bólami głowy w przebiegu ZOMR, odpowiada charakterystyce bólów głowy zawartej w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy [178]. Wartościowym jest spostrzeżenie, że w przebiegu aseptycznego ZM, chociaż najczęściej odnotowano współwystępowanie bólów głowy i objawów oponowych, to objawy te wystąpiły tylko u 30% osób dorosłych i jeszcze rzadziej u dzieci (14,3%). Istotnym spostrzeżeniem jest, że uznawane za charakterystyczne dla ZM współwystępowanie: objawów oponowych, podwyższonej temperatury ciała, bólów głowy wraz z zaburzeniami zachowania, wykazano tylko u 11,8% dorosłych i 7,1% dzieci.

W pracy dokonano także analizy porównawczej częstości występowania i długości trwania dolegliwości i objawów neuroinfekcji względem płci. Częstość występowania poszczególnych dolegliwości była porównywalna u osób płci żeńskiej i męskiej. Interesujące jest istotnie częstsze występowanie zaburzeń świadomości u płci żeńskiej niż męskiej. Pomimo krótszego okresu trwania podwyższonej temperatury ciała oraz bólów głowy w neuroinfekcjach u osób płci męskiej w porównaniu do żeńskiej, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Obserwacje pozwalają tylko przypuszczać, że chorzy płci męskiej, mimo nieco łagodniejszego przebiegu, szybciej szukają pomocy lekarskiej z powodu aseptycznego ZOMRiM. W żadnej z dostępnych publikacji, nie spotkano się z oceną częstości i długości występowania objawów względem płci.

W badanej populacji przeprowadzono analizę dwóch parametrów życiowych – wartości temperatury ciała i ciśnienia tętniczego – mierzonych przy przyjęciu do szpitala oraz w trakcie hospitalizacji.

W pracy tej wykazano, że podwyższona ciepłota ciała przy przyjęciu do szpitala odnotowana zostało tylko u 61,98% populacji, w tym nieco częściej u dzieci (66,67%) niż u dorosłych (58,9%). Zauważono, że przy przyjęciu do szpitala większość chorych miała stan podgorączkowy, a gorączkę znaczną odnotowano tylko po jednej osobie z ZM i z ZOMR. Przewaga chorych bez wysokiej gorączki w przebiegu ZOMR, koreluje z wynikiem badań Ihekweba i wsp., którzy wykazali występowanie stanu podgorączkowego u większości dorosłych z ZOMR (60). Częstość występowania nieprawidłowej temperatury ciała w populacji, jest jednak niższa niż w pracy Nowak i wsp. - 100% osób z enterowirusowym lub opryszczkowym ZOMR [85] oraz w pracy Iff i wsp. – 56% z ostrym ZM [81]. Ze względu na brak przeprowadzania badań serologicznych w analizowanej populacji, nie dokonano korelacji poszczególnych objawów neuroinfekcji, z czynnikiem etiologicznym. Kwestia częstości występowania poszczególnych objawów aseptycznych ZOMRiM względem czynnika etiologicznego, pozostaje otwarta. Średnia temperatura ciała w grupie dzieci była nieco wyższa (37,41°C) w stosunku

do grupy dorosłych (36,93°C). Dokonana ocena wysokości temperatury ciała pomiędzy dziećmi, a dorosłymi wykazała istotne różnice tylko w przebiegu ZM. U osób dorosłych z ZM odnotowano istotnie wyższą średnią temperaturę ciała (37,69°C) w stosunku do dzieci z tym typem neuroinfekcji (36,86°C). Poddano także ocenie wartości temperatury ciała przy przyjęciu, w zależności od lokalizacji infekcji w OUN, osobno u dzieci i dorosłych. Zauważono, że średnia wartość temperatury ciała w przebiegu ZOMR (37,62°C) była istotnie wyższa niż w ZM (36,86°C) tylko w przypadku dzieci. Godnym uwagi jest spostrzeżenie, że ze względu na małą różnicę temperatur, wysokość ciepłoty ciała nie może być objawem pomocnym w różnicowaniu lokalizacji procesu zapalnego w OUN. Podwyższona temperatura ciała uznawana jest powszechnie za typowy objaw chorób infekcyjnych. Przeprowadzone obserwacje wysokości temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala, pozwalają na dokonanie zmiany wizerunku pacjenta z aseptycznym ZOMRiM, jako osoby bez wysokiej gorączki. Najczęściej obserwowano stan podgorączkowy w populacji, oraz u dzieci w ZOMRiM. Oceniając przebieg aseptycznych infekcji OUN podczas hospitalizacji, uwzględniono dynamikę zmian temperatury ciała chorych. W niniejszej pracy wykazano, że chociaż temperatura ciała dzieci przy przyjęciu do szpitala z powodu ZOMRiM była nieco wyższa niż u osób dorosłych (37,41°C v. 36,93°C), to istotnie szybciej ulegała normalizacji podczas hospitalizacji w tej grupie. Uwzględnienie podgrup wiekowych dodatkowo wykazało, że u osób między 18. a 50.r.ż. najdłużej utrzymywała się podwyższona temperatura ciała. Interesujące jest, że średnia temperatura ciała w populacji, była nieco wyższa u osób z objawami oponowymi (37,6°C), w porównaniu do osób bez tych objawów (36,69°C). Kwestia zostaje otwarta, ze względu na brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy obecnością objawów oponowych, a wysokością temperatury ciała.

W obu grupach średnie wartości ciśnienia tętniczego przy przyjęciu do szpitala, mieściły się w granicach norm wiekowych. Uwagę zwraca brak istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami ciśnienia tętniczego u osób z ZM w stosunku do chorych z ZOMR. Dodatkowa ocena wartości ciśnienia tętniczego podczas hospitalizacji, nie wykazała istotnych różnic w porównaniu do średnich wartości odnotowanych przy przyjęciu. Obserwacja pozwala wskazywać na dobry stan ogólny chorych z aseptycznym ZM. W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono informacji odnośnie analizowanych parametrów życiowych.

W badanym materiale oceniane potencjalne ogniska zapalne, mogące być źródłem neuroinfekcji, obecne były nieco częściej u osób z ZM (61,29%), niż z ZOMR (50,5%). Wykazano, że w obu grupach wiekowych, częściej u dzieci, dominowało ostre zapalenie gardła (20% populacji), a zdecydowanie rzadziej zapalenie płuc (2,4%). Uzyskane dane świadczące o częstym występowaniu objawów infekcji górnych dróg oddechowych w przebiegu wirusowych ZOMRiM, korelują z wynikiem uzyskanym przez Ibrahim i wsp.(38%) [184]. Obserwacje wykazały, że infekcje górnych dróg oddechowych są zarówno najczęściej występującym zakażeniem poprzedzającym oraz współwystępującym w trakcie aseptycznych ZOMRiM. Oceniono w badanej populacji, że zmiany próchnicze w uzębieniu obecne były tylko wśród dorosłych (9,2% grupy wiekowej). Jednak zgodnie z pracą Grygorczuka S. i wsp. próchnica uzębienia, wydaje się mieć tylko związek przyczynowy z ZOMRiM o etiologii bakteryjnej [185].

Oceniono częstość występowania powikłań podczas hospitalizacji na 16,9% wśród badanej populacji, w tym nieco częściej u dzieci (18,75%) niż u dorosłych (15,78%). Dominowały powikłania będące efektem zajęcia OUN (napady drgawkowe, postępujące deficyty neurologiczne) oraz wynikające z nadal toczącego się procesu zapalnego ogólnoustrojowo (zapalenia układu

oddechowego i moczowego oraz trzustki). Uwagę zwraca fakt, że części powikłań podczas pobytu chorych w szpitalu z powodu aseptycznych ZOMRiM można byłoby uniknąć, szczególnie tych związanych z zastosowaną antybiotykoterapią. Założeniem bowiem leczenia neuroinfekcji jest jak najszybsze podanie antybiotyku, który powinien być następnie wycofany w momencie postawienia rozpoznania aseptycznego ZOMRiM [84]. Stosowanie antybiotykoterapii w aseptycznych infekcjach OUN, podawane też w publikacjach, wskazuje na trudności w postawieniu pewnej diagnozy na podstawie objawów i wyników badań dodatkowych, w tym PMR, w przypadku braku ustalenia czynnika etiologicznego za pomocą PCR [162]. Potrzeba ustalenia etiologii aseptycznych ZOMRiM podyktowana jest nie tylko koniecznością zaprzestania antybiotykoterapii, a tym samym uniknięcia skutków ubocznych stosowanych leków i wystąpienia lekooporności flory bakteryjnej, ale także znacznym skróceniem czasu hospitalizacji i zmniejszeniem jej kosztów [19,175,186]. Wykazano ponadto, że podczas pobytu na oddziale powikłania wystąpiły nieistotnie częściej w przebiegu ZM (29,03%), niż w ZOMR (11,82%), co wskazywać może na cięższy przebieg aseptycznych ZM. Jedynie występowanie napadów padaczkowych wystąpiło istotnie częściej u osób z ZM. Natomiast zapalenie trzustki zostało odnotowane tylko wśród pacjentów z ZOMR, w przebiegu nagminnego zapalenia przyusznic.

Przy przyjęciu do szpitala dokonano oceny częstości wystąpienia zaburzeń wybranych parametrów laboratoryjnych krwi, będących wykładnikami procesu zapalnego oraz wskazujących na uszkodzenie narządów wewnętrznych lub zaburzeń koagulologicznych w zależności od grup i podgrup wiekowych oraz lokalizacji infekcji w OUN.

Poddano ocenie częstość oraz nasilenie wystąpienia nieprawidłowych wyników parametrów krwi obwodowej, uznawanych za markery stanu zapalnego: całkowitą liczbę leukocytów, stężenie CRP i OB. Uznaje się, że istotne podwyższenie wskaźników stanu zapalnego surowicy, nie jest typową cechą aseptycznych ZOMRiM [8,15]. W analizowanej populacji, u co trzeciego pacjenta, odnotowano wystąpienie nieprawidłowych wyników markerów zapalnych w surowicy: przyspieszone OB u 38%, podwyższone stężenie CRP u 34%, a nieprawidłową ilość leukocytów u 25% osób badanych – w tym u 2,4% obecna była leukopenia, u 22,6% leukocytoza. Wykazana przewaga dzieci z wirusowym ZOMR bez leukocytozy i podwyższonego stężenia CRP w surowicy, zgodna jest z wynikami Alkholi i wsp.[104]. Nie rozwiązuje problemu ocena ciężkości ZM w porównaniu do ZOMR, w oparciu o wykazanie większej częstości występowania podwyższonych wyników WBC, CRP i OB w populacji w przebiegu ZM, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic. Nie odnotowano istnienia zależności w zakresie nasilenia leukocytozy we krwi, w stosunku do rodzaju infekcji OUN, bądź wieku. Średnie wartości leukocytozy były podwyższone mniej niż dwukrotnie w obu typach neuroinfekcji, zarówno u dzieci jak i dorosłych. W przebiegu ZOMR średnia leukocytoza była nieco wyższa (1,58-krotnie) i częstsza (26,47%) u dzieci, niż osób dorosłych (1,32-krotnie; 16,95%). Natomiast w przebiegu ZM odnotowano nieco wyższą i częściej występującą leukocytozę u dorosłych (1,36-krotnie; 41,18%) v. dzieci (1,2-krotnie; 14,29%). Uzyskane wyniki częstości występowania leukocytozy u dzieci są niższe zarówno, w przebiegu ZM w porównaniu do wyników uzyskanych przez Wang (52%) [123], oraz w przebiegu ZOMR podanych przez Michos (69%) [19].

Wykazano ponadto, że częstość występowania podwyższonego stężenia CRP odnotowana została istotnie częściej w przebiegu ZM u dorosłych (78%), szczególnie po 50.r.ż., w porównaniu do ZM u dzieci (22%). Choć w obu rodzajach neuroinfekcji stężenie CRP u dorosłych było wyższe niż u dzieci, to ze względu na nieistotność statystyczną otrzymanych wyników, nie można przedstawić ogólnych wniosków. Natomiast częstość występowania podwyższonego stężenia CRP w przebiegu

ZOMR odnotowano nieco częściej u dzieci (35,71%) niż osób dorosłych (32,56%). Różnica w stężeniach CRP w surowicy była wyższa między dorosłymi a dziećmi w przebiegu ZM (13,07-krotnie v. 3,4-krotnie), niż w przebiegu ZOMR (9,07-krotnie v. 7,78-krotnie). W pracy Michos i wsp. wykazano częstsze występowanie podwyższonego stężenia CRP w surowicy dzieci z aseptycznym ZOMR (53%) niż w analizowanej populacji [19]. Także w ocenianej grupie dzieci z ZM podwyższone CRP zostało odnotowane rzadziej, bo tylko w 22%, w porównaniu do pracy Wang - 42% [123]. Niemniej jednak otrzymane wyniki podwyższonych wartości CRP zgadzają się z danymi podawanymi przez innych autorów: średnio 8-krotne podwyższenie stężenia CRP w surowicy krwi u 25% dorosłych z wirusowym ZOMR wykazali w swojej pracy Viallon i wsp. [87].

Godnymi uwagi są wyniki przeprowadzonej dodatkowo analizy, mogące być pomocne dla lekarza stykającego się z osobami, u których podejrzewa się aseptyczne ZOMRiM. Wyzwaniem diagnostycznym są chorzy z podejrzeniem neuroinfekcji, u których dodatkowo występują objawy zakażenia innego układu. Wówczas problematyczną kwestią jest interpretacja wyników markerów stanu zapalnego toczącego się w organizmie. Wykazano, że u osób z aseptycznym ZOMRiM i objawami infekcji dodatkowej, leukocytoza i podwyższone stężenia CRP występuje nieistotnie częściej, ale nieprawidłowości te są niższe niż u chorych z objawami tylko neuroinfekcji. Nasuwa się wniosek, że w aseptycznych ZOMRiM wyniki markerów stanu zapalnego wynikają z neuroinfekcji, a nie z zakażeń współistniejących.

Celem ustalenia dokładniejszego profilu laboratoryjnego chorego na aseptyczne ZOMRiM, dokonano zestawienia występowania poszczególnych wyników markerów stanu zapalnego, nie znajdując podobnych analiz w dostępnym piśmiennictwie. Wykazano, że w populacji istotnie częściej podwyższone stężenie CRP w surowicy, korelowało zarówno z występowaniem leukocytozy jak i przyspieszonym OB. Natomiast w odniesieniu do poszczególnych neuroinfekcji, odnotowano w przebiegu ZOMR u dzieci częstsze współwystępowanie leukocytozy z podwyższonym stężeniem CRP. Obserwacje te pozwalają podkreślić obecność różnic w zakresie częstości jak i wartości występowania nieprawidłowych wyników laboratoryjnych, będących wskaźnikami toczącego się stanu zapalnego w organizmie, pomiędzy dziećmi a dorosłymi w przebiegu aseptycznego ZOMR i ZM.

W badanej populacji dokonano korelacji występowania podwyższonych markerów stanu zapalnego z surowicy, z typowymi objawami zakażenia OUN. W dostępnych publikacjach nie znaleziono podobnych analiz. Interesującym spostrzeżeniem jest brak współwystępowania typowych objawów neuroinfekcji, jakimi są objawy oponowe i bóle głowy z nasileniem procesu zapalnego pod postacią występowania podwyższonych stężeń CRP lub leukocytozy w surowicy, bez względu na wiek i lokalizację infekcji w OUN. Nie rozwiązuje problemu do końca wykazana istotna korelacja obecności bólów głowy u dorosłych z leukopenią, ze względu na małą ilość osób badanych.

Dokonano oceny występowania zaburzeń liczby płytek krwi w surowicy, które mogłyby wskazywać na potencjalne ryzyko pojawienia się zaburzeń koagulologicznych, wiktających stan chorych z aseptycznym ZOMRiM. Nie wykazano, aby nieprawidłowa liczba płytek krwi, którą odnotowano u 10,5% populacji badanej, różniła się u osób względem wieku, jak i lokalizacji procesu zapalnego w układzie nerwowym. Na tej podstawie można sądzić, że ewentualne powikłania koagulologiczne, mierzone za pomocą PLT, występują bardzo rzadko w przebiegu aseptycznych ZOMRiM.

Poddano również ocenie częstość występowania podwyższonych wyników parametrów laboratoryjnych: ALT, AST, amylazy, kreatyniny, glukozy, które mogłyby wskazywać na uszkodzenie narządów u osób z aseptycznym ZOMR bądź ZM. Podwyższona aktywność amylazy jako wyraz uszkodzenia trzustki zostało odnotowane u pacjentów z ZOMR w przebiegu nagminnego zapalenia

przyusznic [60]. Oryginalnym spostrzeżeniem jest wykazana istotnie częściej podwyższona aktywność AST u osób z ZM (26,09%), w porównaniu do pacjentów z ZOMR (4%), co może świadczyć o obecności subklinicznego uszkodzenia wątroby u osób z ZM. Równocześnie nie wykazano istotnych różnic w zakresie częstości występowania nieprawidłowego wyniku AST pomiędzy dorosłymi, a dziećmi.

Kluczowym badaniem w diagnostyce zakażenia OUN jest badanie PMR, które zostało wykonane w całej populacji. U wszystkich chorych ocenie podlegały wysokość cytozy i stężenie białka całkowitego oraz zmienność tych parametrów w kontrolnych badaniach PMR. U poszczególnych chorych analizowano także stężenie albumin, wskaźnik Linka i obecność prążków oligoklonalnych oraz zmienność tych parametrów w czasie. Przyjmuje się, że ilość komórek w PMR w przebiegu ZOMR musi być zawsze podwyższona, natomiast w aseptycznym ZM może być prawidłowa cytoza [81,82]. W badanej populacji wykazano nieistotnie wyższą średnią pleocytozę w pierwszym badaniu PMR u chorych z ZOMR (233,6/ul) w porównaniu do osób z ZM (139,8/ul). Prawidłową cytozę w PMR odnotowano u 4 dzieci z ZM, co odpowiada 28,57% grupie dziecięcej. Otrzymany wynik częstości występowania prawidłowej cytozy w PMR w przebiegu ZM, odpowiada dość szerokim wynikom innych badaczy – od 3 do 36% [12,79-82]. Szczególnym wyzwaniem diagnostycznym są chorzy w starszym wieku, u których podejrzewa się ZM, przy prawidłowej cytozie w PMR, ze względu na możliwość występowania encefalopatii [83]. Zarówno w przebiegu aseptycznego ZOMR i ZM odnotowano wyższe wartości cytozy PMR u dorosłych w porównaniu do dzieci. Istotnie wyższą średnią pleocytozę w PMR odnotowano u dorosłych z ZM (163,76/ul), w porównaniu do grupy dzieci (110,7/ul). Znaczna rozpiętość w wysokościach pleocytozy PMR w podgrupach wiekowych, a w szczególności w przebiegu ZM, wskazuje na dużą zmienność tego parametru względem wieku i rodzaju neuroinfekcji.

Kolejnym parametrem PMR ocenianym w zakażeniach OUN było stężenie białka, którego podwyższone wartości odnotowano u 47,58% populacji. Wykazano, że w populacji nieco częściej podwyższone stężenie białka w PMR wystąpiło w przebiegu ZOMR v. ZM (50,54% v. 38,71%). Natomiast nieznacznie wyższe średnie stężenie białka w PMR odnotowano w ZM w stosunku do ZOMR (76,29 mg/dl v. 76,08 mg/dl). Średnie stężenie białka w przebiegu aseptycznych ZOMR wg. piśmiennictwa waha się od 75 do 89 mg/dl [183], natomiast w ZM wynosi średnio do 110 mg/dl [187]. Uzyskane średnie stężenie białka w PMR u dzieci w przebiegu ZOMR (56,8 mg/dl) oraz ZM (49,2 mg/dl), korelują z wynikami podawanymi przez innych autorów: wg. Alkhali i wsp. w przebiegu ZOMR - 50 mg/dl [104], natomiast Jakka i wsp. odnotował średnie stężenie białka w ZM na poziomie 50 mg/dl [188]. Uwagę zwraca zdecydowanie wyższa częstość występowania podwyższonego stężenia białka oraz jego średnie stężenia u coraz starszych pacjentów, zarówno w ZOMR i ZM.

Analogiczne zależności wykazano analizując stężenie albumin w PMR, będące dokładniejszym wyznacznikiem procesu zapalnego, wpływającego na przepuszczalność bariery krew-mózg, niż samo stężenie białka ogólnego. Stężenie albumin w PMR było podwyższone u 60,38% badanych osób, nieco częściej w przebiegu ZOMR (67,5%) niż w ZM (38,46%). Analizując wiek chorych wykazano, że nieco wyższe stężenia albumin wystąpiły u osób powyżej 50r.ż. (615,15 mg/l) w porównaniu do osób młodszych między 18. a 50.r.ż.(490 mg/l). Nie spotkano się w piśmiennictwie z analogiczną analizą.

Wykazana w pracy została nieco szybsza tendencja spadkowa pleocytozy oraz stężenia białka, w tym albumin, w PMR w przebiegu ZOMR w porównaniu do ZM. Godny uwagi jest fakt wzrostu stężenia albumin w PMR oraz wskaźnika Linka w przebiegu ZM. Zauważony w pracy wzrost wskaźnika IgG w przebiegu limfocytarnych neuroinfekcji, odpowiada podobnej obserwacji poczynionej przez

Lacknera i wsp. [142]. Obserwacje te pozwalają wskazywać na szybsze ustępowanie zmian zapalnych zlokalizowanych tylko w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych.

Analiza obecności wewnątrzoponowej syntezy immunoglobulin dokonana za pomocą wysokości wskaźnika Linka i obecności prążków oligoklonalnych, wykazała częstsze występowanie odchyleń w przebiegu aseptycznych ZOMR w stosunku do ZM. Obecność prążków oligoklonalnych w pierwszym badaniu PMR wykazano nieistotnie częściej w przebiegu ZOMR (13,64%) niż w ZM (9,09%). Natomiast podwyższony wskaźnik Linka odnotowano tylko u osób z ZOMR. Dodatkowo wykazano, że w pojedynczych przypadkach osób z prawidłowym wskaźnikiem Linka, obecne były prążki oligoklonalne. Uzyskana częstość występowania prążków oligoklonalnych w aseptycznych ZOMRiM (12,12%) mieści się w granicach podawanych przez innych autorów: 9% u Nowak i wsp. [85] a 17,3% u Sinclair i wsp. [93]. Interesujące jest, że w badanej populacji wykazano narastanie wskaźnika Linka i pojawienie się prążków oligoklonalnych w kontrolnych badaniach PMR, przy równocześnie występującej tendencji spadkowej pleocytozy i stężenia białka. Wynik taki wskazywać może na obecność, przy prawidłowych podstawowych parametrach PMR, nadal toczącej się odpowiedzi układu immunologicznego w obrębie układu nerwowego, po ostrym epizodzie neuroinfekcji. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono pracy oceniających powyższe parametry w przebiegu aseptycznych ZOMRiM.

Dokonano próby powiązania występowania typowych objawów ZOMRiM: objawów oponowych, podwyższonej temperatury ciała oraz bólów głowy, z wynikami poszczególnych parametrów PMR. Uwagę zwraca wykazana istotna korelacja obecności objawów oponowych, uznawanych za wykładnik podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych jako jedynego objawu infekcji OUN, u chorych z wyższą pleocytozą w PMR, bez względu na wiek i lokalizację procesu zapalnego w układzie nerwowym. Uzyskana korelacja zgodna jest z wynikiem Thomas i wsp., którzy wykazali wzrost częstości występowania objawów oponowych u osób z ZOMR, wraz ze wzrostem cytozy, szczególnie powyżej 1000 leukocytów/ml PMR [176].

W przebiegu ZOMR oraz ZM, oraz u dzieci i dorosłych, nie udokumentowano zależności pomiędzy obecnością objawów oponowych, a stężeniem białka w PMR. Wykazano za to tendencję do braku objawów oponowych, u osób z prawidłowym stężeniem albumin w PMR w populacji.

Obecność podwyższonej temperatury ciała, uznawanej za główny objaw infekcji, nie korelowała z wysokością pleocytozy w PMR, u dzieci i dorosłych. Interesującą obserwacją jest uzyskanie wyniku wskazującego na wyższą średnią pleocytozę w PMR u osób z prawidłową temperaturą ciała (249,24 /ul), w porównaniu do osób z podwyższoną ciepłotą ciała (196,7/ul). Dodatkowo wykazano brak korelacji podwyższonej temperatury ciała przy przyjęciu do szpitala, z podwyższonym stężeniem białka, albumin w populacji. Kwestią pozostaje otwartą wykazana obecność prążków oligoklonalnych i podwyższonego wskaźnika Linka u pacjentów z prawidłową temperaturą ciała. W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono korelacji poszczególnych objawów aseptycznych ZOMRiM z analizowanymi parametrami PMR.

Nie rozwiązuje problemu do końca wykazana korelacja obecności bólów głowy z istotnie wyższymi wartościami pleocytozy oraz stężeniami białka w PMR, ale tylko w odniesieniu do całej badanej populacji, w przebiegu aseptycznego ZOMRiM. U dzieci i u dorosłych zgłaszających bóle głowy, odnotowano wprawdzie wyższą pleocytozę i stężenia białka w PMR, niż u osób bez tych dolegliwości, ale różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. Rozbieżne wyniki otrzymano przy ocenie pleocytozy PMR u chorych z bólami głowy w zależności od typu neuroinfekcji. W ZOMR nieco

wyższa pleocytoza PMR odnotowana została u osób bez bólów głowy, w przeciwieństwie do osób z ZM, u których zdecydowanie wyższa cytoza w PMR korelowała z obecnością bólów głowy.

Dodatkowo, w badanej populacji, dokonano próby powiązania wskaźników zapalnych surowicy krwi (WBC, CRP, OB) z poszczególnymi parametrami PMR (pleocytoza, stężenie albumin, podwyższony wskaźnik Linka, obecność prążków oligoklonalnych). W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono przeprowadzania analogicznych korelacji. Nie wykazano, aby podwyższony poziom któregośkolwiek markera stanu zapalnego z krwi, istotnie korelował z poszczególnymi, nieprawidłowymi wartościami parametrów PMR. Uwidoczniła się tendencja, w przebiegu ZM, u dzieci i dorosłych, do występowania nieco wyższej pleocytozy w PMR u osób z podwyższonym stężeniem CRP, ale zauważono także paradoksalnie wyższą cytozę w PMR przy prawidłowej WBC w surowicy krwi. Natomiast z przebiegu ZOMR obecna była wyższa pleocytoza w PMR u dzieci, u których podwyższone były markery stanu zapalnego surowicy, takie jak CRP i leukocytoza. Wartościowym spostrzeżeniem jest wykazanie korelacji występowania leukopenii u osób z najwyższą średnią cytozą w PMR w przebiegu aseptycznego ZOMRiM (342/ul), a w szczególności u dorosłych w przebiegu ZOMR (901/ul). Jednak ze względu na małe grupy osób badanych, wyników tych nie można uogólniać. Wykazano brak korelacji pomiędzy występowaniem nieprawidłowych markerów stanu zapalnego, a stężeniem albumin w PMR. U osób z podwyższonym stężeniem albumin w PMR oraz u chorych z obecnymi prążkami oligoklonalnymi, częściej odnotowano występowanie prawidłowych wyników CRP i WBC w surowicy. Zauważono jedyną istotną tendencję do współwystępowania prawidłowego stężenia CRP we krwi, u osób z prawidłowym stężeniem albumin w PMR w ZM.

Badania neuroobrazowe mózgowia zostały wykonane u 71% populacji. Zdecydowanie częściej wykonano badanie TK mózgowia (70,16% populacji) w porównaniu do MR (12,09% populacji badanej). Większa ilość wykonanych badań TK głowy przy przyjęciu, wśród starszych podgrup wiekowych, wynikała z systemu pracy w poszczególnych szpitalach, a nie z tylko ciężkości stanu chorych. Zauważalna tendencja do coraz częstszego wykonywania badań obrazowych na przestrzeni lat 2005-2010 wynikała z większej dostępności do aparatury. Główną przyczyną wykonania badania TK głowy przy przyjęciu do szpitala, bez względu na podejrzewany typ neuroinfekcji, było wykluczenie obecności wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, będącego przeciwwskazaniem do wykonania NL. Natomiast w przypadku osób podejrzanych o ZM, badanie TK głowy służyć miało także wykluczeniu obecności przyczyn strukturalnych w mózgowiu, mogących odpowiadać za stan chorego. Powodem wykonywania badań neuroobrazowych podczas hospitalizacji, było pogorszenie albo brak spodziewanej poprawy stanu ogólnego chorego. W badanej populacji, w badaniach TK i MR, po podaniu środka kontrastowego, nieprawidłowości pod postacią wzmocnienia opon mózgowo-rdzeniowych lub obecności ogniskowej zmiany zapalnej, wystąpiły tylko wśród pacjentów z ZM. W niniejszej pracy, badania neuroobrazowe nie ujawniły obecności jakichkolwiek powikłań infekcji OUN.

Nieprawidłowe wyniki badań TK głowy otrzymano u 16,09% pacjentów, co stanowi wynik porównywalny z danymi Piekarskiej A. i wsp. (20%) [189]. Tylko w przypadku 2,3% wykonanych badań obrazowych za pomocą TK, wykazano zmiany typowe dla infekcji OUN. Natomiast po uwzględnieniu faktu, że typowe dla zakażenia OUN nieprawidłowości w badaniach TK odnotowano tylko w przebiegu ZM, to częstość występowania zmian swoistych dla ZM, u dzieci i dorosłych, wyniosła 8% wykonanych badań TK w tym typie neuroinfekcji. Jest to wynik niższy niż opisany przez Wang, który odnotował typowe zmiany w 22% wykonanych badań w przebiegu ZM [123]. W żadnym przypadku zmiany opisane, jako niedokrwienne, nie zostały uznane jako powikłanie zapalenia naczyń

w przebiegu ZM. Ich obecność odnotowana została bowiem wśród osób obarczonych chorobami sercowo-naczyniowymi, z dodatnim wywiadem w kierunku incydentów niedokrwienia mózgowia.

Badanie MR głowy, które było wykonane zdecydowanie rzadziej, wykazało nieprawidłowości w 53,3% u osób z aseptycznym ZOMRiM, w tym typowe dla infekcji w 33,3%. Otrzymany wynik jest porównywalny z wynikami Piekarskiej A. i wsp., gdzie częstość występowania zmian w badaniach MR wyniosła 60%, w tym typowych dla aseptycznych infekcji OUN- 35,3% [189]. Natomiast po uwzględnieniu faktu, że zmiany swoiste dla neuroinfekcji, zostały opisane u 5 z 10 osób w przebiegu ZM, które miały wykonane badanie MR mózgowia, to częstość występowania swoistych odchyień w badanej populacji, wyniosła 50%. Jest to wynik porównywalny z wynikiem Wang, który opisał występowanie zmian typowych dla infekcji OUN w 57% wykonanych badań MR [123]. Wszystkie osoby, u których w badaniu MR mózgowia opisano nieprawidłowości odpowiadające infekcji OUN, w okresie poprzedzającym miały wykonane badanie TK. Zauważono, że u 4 na 5 przypadków neuroobrazowanie metodą MR uwidocznilo typowe zmiany dla neuroinfekcji, które nie były opisane we wcześniejszych badaniach TK mózgowia. Wyższa wykrywalność zmian typowych dla ZOMRiM w badaniach MR w stosunku do badań TK głowy, wytłumaczyć można faktem wykonania badania MR w terminie późniejszym, co mogło przyczynić się do ujawnienia się zmian zapalnych w przebiegu infekcji OUN. Główną jednak przyczyną większej wykrywalności tego rodzaju patologii, zgodnie z piśmiennictwem, jest wyższa czułość obrazowania MR w porównaniu do TK [8,18]. Zgodnie z piśmiennictwem, wyniki badań MR mózgowia cechują się wysoką swoistością, co powoduje, że na podstawie rozkładu zmian zapalnych można podejrzewać czynnik etiologiczny ZM. Należy jednak pamiętać, że nawet w przebiegu opryszczkowego ZM, u ok. 9 -11 % chorych zmiany zapalne w mózgowiu mają nietypową lokalizację, poza układem limbicznym [18,80]. W ocenianej populacji na podstawie rozkładu zmian w obrazowaniu MR, nie można było wysunąć hipotezy przypuszczalnej etiologii ZM.

W piśmiennictwie spotyka się opisy występowania przejściowych, podkorowych, hipointensywnych zmian w obrazach T2 w badaniach MR, mogących być wczesną oznaką niedokrwienia kory mózgu. W pracy Lee i wsp. zmiany takie zostały opisane w badaniach MR w ok. 29% wirusowych ZM oraz ok. 24% przerzutów nowotworowych do opon mózgowo-rdzeniowych [122]. Natomiast inni badacze wykazali, że obecność ogniskowych hiperintensywnych zmian w korze mózgu, widocznych w MR w przebiegu ZM jest istotnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania [123]. W ocenianej populacji u żadnego pacjenta nie opisano takich zmian w badaniach MR. Wydaje się zatem, że coraz bardziej czułe badania radiologiczne mózgowia uwidaczniają zmiany w przebiegu ZM, których obecność nie jest jeszcze powszechnie oceniana w kontekście infekcji OUN.

Główną przyczyną wykonywania badań TK przed badaniem PMR, było zwiększenie bezpieczeństwa NL. Jest to wyraźna tendencja zarówno w populacji badanej oraz na świecie [56,120]. Jednak, zgodnie z piśmiennictwem, brak w badaniu TK wykładników wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie wyklucza jego obecności [120,190]. Potwierdza się to w badanej populacji, gdzie w przypadku jednej zmarłej osoby, wykonana sekcja zwłok wykazała obecność obrzęku mózgu, mimo braku jego opisu w badaniu TK głowy wykonanym na kilkanaście godzin przed śmiercią. Dodatkowym ograniczeniem badania TK mózgowia jest niemożność pełnej oceny tylnego dołu czaszki, co nie pozwala przewidzieć w pełni ryzyka wgłobienia mózgu po NL [62].

W badanej populacji ogniskowe zmiany zapalne, uwidocznione w badaniu TK głowy wykonanym przy przyjęciu do szpitala, wystąpiły w przypadku dwóch osób z ZM, z zaburzeniami świadomości oraz funkcji poznawczych. Zgadza się to z wynikami innych badań, w których zmiany swoiste dla infekcji OUN w badaniach TK, wystąpiły u chorych z objawami klinicznymi wskazującymi

na obecność istotnej patologii w mózgowiu [120]. Dlatego zaleca się wykonywanie badania TK przed NL, gdy obecne są objawy kliniczne wskazujące na możliwość istnienia wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego: zaburzenia świadomości, objawy ogniskowe oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego [51]. Taka kolejność postępowania zalecana jest także u osób w starszym wieku lub w immunosupresji [7,15,18]. Jednak oczywiste jest, że występowanie tych objawów nie stanowi także bezwzględnego przeciwwskazania do NL. Szacuje się, bowiem, że wykonanie NL u osób z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, jest obarczone 10-20 krotnie niższym ryzykiem wystąpienia powikłań, w porównaniu do ryzyka wykonania NL w przebiegu bakteryjnego ZOMR [190]. Należy, zatem podkreślić, że w celu określania istnienia ewentualnego ryzyka NL, konieczna jest łączna ocena wyniku badania TK mózgowia oraz stanu chorego. Dotychczas brak jest standardów odnośnie wykonywania badań neuroobrazowych przed wykonaniem NL w przypadku podejrzenia ZOMRiM [6].

Wynika stąd wniosek, że brak możliwości wykonania badania neuroobrazowego mózgowia, przy dobrym stanie ogólnym, nie może być jedynym przeciwwskazaniem do wykonania NL u osób, u których podejrzewa się ZOMR. Natomiast wykonanie MR mózgowia wydaje się być konieczne w przebiegu ZM, zgodnie z aktualnymi wytycznymi [8].

Dodatkowym badaniem, wykonanym w badanej populacji u 27,4% osób, było badanie EEG. Nieprawidłowy wynik EEG otrzymano w 20 przypadkach (58,8% badań wykonanych), w przebiegu obu typów neuroinfekcji. Odnotowano wystąpienie czterech rodzajów nieprawidłowości w zapisie EEG, wśród których dominowała czynność wolna pod postacią uogólnionej, ciągłej; uogólnionej napadowej oraz miejscowej napadowej. Wykazano różnice w zapisach EEG w zależności od lokalizacji procesu zapalnego w OUN. Odnotowano miejscową, napadową czynność ostrą, tylko w przebiegu ZOMR oraz uogólnioną, napadową czynność wolną tylko w przebiegu ZM. Ze względu na lokalizację i nasilenie procesu zapalnego w OUN, u jednej osoby mogą współwystępować różne rodzaje odchylenia w zapisie EEG. W przebiegu ZM, w całej populacji, najczęściej odnotowano występowanie uogólnionej, ciągłej czynności wolnej (37,5%), a w przebiegu ZOMR miejscowej napadowej czynności ostrej (33%), oraz występującą łącznie miejscową napadową czynność wolną i miejscową napadową czynność ostrą (33%). Wykazany typ poszczególnych rodzajów nieprawidłowości w zapisie EEG w przebiegu ZM, koreluje z uzyskanym wynikiem przez Lathat i wsp. [130]. Odchylenia w zapisie EEG w przebiegu ZOMR zostały opisane w 54% wykonanych badań, co zgadza się z wartościami podawanymi przez Pollak i wsp [132]. Występowanie nieprawidłowej czynności w zapisach EEG w przebiegu ZOMR, przy braku klinicznych objawów zajęcia mózgu przez proces zapalny, jest zgodne z wynikami innych badań [132]. Sprawą nierozstrzygniętą jest, jaki typ neuroinfekcji rozpoznać ostatecznie u osób z objawami ZOMR, u których w zapisie EEG występują zmiany typowe dla zajęcia mózgu. Można sądzić, że wykazanie zmian w zapisie EEG typowych dla ZM u osób z objawami podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, powinno skłonić do poszerzenia diagnostyki o badanie MR mózgowia z kontrastem. Wyższa czułość i swoistość badania MR może wykazać zajęcie mózgowia przez proces zapalny u chorych, u których we wczesnej fazie choroby dominują objawy kliniczne ZOMR. Zasygnalizowany problem powinien skłonić do opracowania algorytmu diagnostycznego, który u każdego chorego z objawami ZOMR, z prawidłowym wstępnym wynikiem TK głowy oraz czynnością wolną w zapisie EEG, zalecałby wykonanie badania MR mózgu.

Występowanie ogniskowej czynności wolnej w EEG, w szczególności pod postacią fal delta, jest bardzo czułym wykładnikiem uszkodzenia mózgowia, nawet przy prawidłowych wynikach badań neuroobrazowych [131]. Przekłada się to na wyniki uzyskane w badanej populacji, gdzie dominującym rodzajem czynności wolnej w przebiegu ZM były fale delta (78%), w stosunku do częstości wystąpienia fal theta (22%). U jednej ze zmarłych chorych w zapisie EEG występowała tylko

uogólniona czynność wolna delta, a u drugiej pacjentki uogólniona czynność wolną theta i miejscowe, ciągłe fale delta. Natomiast fala ostra w zapisie EEG, która w ocenianej populacji wystąpiła tylko w przebiegu ZOMR, uznawana jest za istotne odchylenie głównie u osób z klinicznymi napadami drgawkowymi [131]. W dostępnej literaturze brak danych wskazujących na ryzyko wystąpienia padaczki u osób po ZMOR i nieprawidłowym wyniku EEG.

Dodatkową korzyścią wykonywania badania EEG jest możliwość wysunięcia etiologii infekcji OUN. Przyjmuje się, że wykrycie typowego wzorca odchyień w EEG dla opryszczkowego ZM wymaga powtarzania badań EEG. Zmienność zapisu EEG w czasie, może stanowić wytłumaczenie, dla braku typowych odchyień w EEG w przypadku jednej chorej z ZM o potwierdzonej etiologii HSV badaniem PCR PMR [130].

Wśród 16 osób dorosłych z objawami ogniskowego uszkodzenia OUN przy przyjęciu, tylko u jednej doszło do całkowitego ustąpienia deficytów neurologicznych w dniu wypisu (6,25%). Tak niski wynik uzyskanej poprawy wśród dorosłych, może wynikać ze współwystępowania immunosupresji i chorób dodatkowych, występujących częściej u osób powyżej 50r.ż. Równocześnie obecność ogniskowych deficytów neurologicznych odnotowanych u osób starszych przy przyjęciu, mogła być następstwem wcześniejszych incydentów naczyniowych w obrębie OUN. Natomiast u dzieci odsetek całkowitego wycofania się deficytów neurologicznych w przebiegu aseptycznego ZM, był zdecydowanie wyższy niż u dorosłych (62,5%). Uzyskany wynik częstości wyzdrowienia bez powikłań neurologicznych, odpowiada wynikom pracy Ligenza I. i wsp. (60%)[136].

Ze względu na krótki okres obserwacji i brak oceny poszpitalnej badanej populacji, niemożliwe było dokonanie oceny częstości występowania późnych następstw aseptycznych ZOMRIM podawanych przez innych autorów, takich jak opóźnienie rozwoju umysłowego, zaburzenia zachowania i zmiany emocjonalne, bóle głowy poinfekcyjne, padaczka [123].

W badanej populacji śmiertelność wśród pacjentów z ZM wyniosła 6,45%. Uzyskany wynik porównywalny jest do rocznej śmiertelności z powodu wirusowych ZM na terenie kraju, która wynosiła od ok. 2,3% w 2006r. [164], do 9,6 % w 2008r. [165]. Natomiast śmiertelność w przebiegu ZM, spowodowanych przez czynniki nieinfekcyjne, związana jest bezpośrednio z ciężkością choroby podstawowej. U części chorych z ZM mogą wystąpić objawy dysregulacji układu autonomicznego, skutkujące zaburzeniami rytmu serca lub hipotonią, co może przekładać się na wyższą śmiertelność w tym typie neuroinfekcji [18]. Można przypuszczać, że skrajne wartości RR odnotowane przy przyjęciu do szpitala u zmarłych, mogły wynikać z ogólnoustrojowych powikłań ZM. Dodatkowo u obu zmarłych chorych, współwystępowały choroby sercowo-naczyniowe oraz immunosupresja. Wykazano także, że w badanej populacji ryzyko zgonu w przebiegu ZM było wyższe u osób starszych. Skłania to do wniosku, że starzenie się organizmu oraz jego dodatkowe obciążenia pod postacią obniżonej odporności i chorób dodatkowych, odpowiadają za gorsze rokowanie wśród starszych osób z ZM. Zauważono brak korelacji pomiędzy wysokością pleocytozy PMR pomiędzy osobami zmarłymi, a wyleczonymi z ZM, co zgadza się z wynikiem pracy Iff i wsp.[81]. Wartościowym spostrzeżeniem jest wykazana korelacja pomiędzy wyższym stężeniem białka w PMR u osób zmarłych (145,5 mg/dl), w porównaniu do osób wyleczonych z ZM (71mg/dl). Nie wykazano, aby ryzyko zgonu w przebiegu ZM korelowało z wynikami markerów stanu zapalnego z surowicy. Nie rozstrzygnięto czy dłuższy czas trwania dolegliwości przed hospitalizacją u osób zmarłych (5 dni) w porównaniu do osób wyleczonych z ZM (3,7 dnia) wynikał z wolniejszego tempa rozwoju neuroinfekcji, czy też opóźnione szukanie pomocy lekarskiej wpłynęło na gorsze rokowanie. Nie odnotowano żadnego zgonu w przebiegu ZOMR. Natomiast częstsze zachorowanie na ZM płci żeńskiej (58,06%) w porównaniu do męskiej (41,94%), może odpowiadać za śmiertelność kobiet w badanej populacji.

VI. WNIOSKI

1. Rodzaj, częstość oraz współwystępowanie określonych objawów w przebiegu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu jest różna w populacji.
2. Występuje korelacja pomiędzy obecnością objawów oponowych, a wyższą pleocytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym, bez względu na wiek i lokalizację procesu zapalnego w układzie nerwowym. W badanej populacji nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy odchyleniami w zakresie podwyższonych markerów stanu zapalnego w surowicy, a poszczególnymi parametrami ocenianymi w płynie mózgowo-rdzeniowym.
3. Istnieje możliwość przewlekania się procesu zapalnego w obrębie mózgowia, przy braku odchyień w zakresie podstawowych parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego.
4. Badania obrazowe mózgowia, a szczególnie MR, pomocne są w diagnostyce i terapii neuroinfekcji. Wynik badania EEG może wskazywać na konieczność wykonania badania MR u osób z prawidłowym obrazem TK mózgowia.
5. W przebiegu zapalenia mózgu obserwuje się cięższy przebieg choroby, w tym subkliniczne uszkodzenie narządów, większą ilość powikłań. Szybszy powrót do zdrowia w przebiegu zapalenia mózgu obserwuje się u dzieci. Wysokie stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym może być związane z niekorzystnym rokowaniem w przebiegu zapalenia mózgu u dorosłych.
6. W przebiegu aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu konieczne jest dążenie do ustalenia czynnika etiologicznego. Powszechne wykonanie szczepień ochronnych obowiązkowych i zalecanych może przyczynić się do spadku zachorowania na aseptyczne neuroinfekcje.

VII. STRESZCZENIE

Aseptyczne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu nadal pozostają chorobami układu nerwowego występującymi stosunkowo często w populacji. Relatywnie mniejsza liczba prac służących rozpoznaniu aseptycznych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego u dzieci i dorosłych, ze względu na istniejące przekonanie o ich łagodnym przebiegu i lepszym rokowaniu, skłoniła do przeprowadzenia takiej analizy.

Badaniem objęto 124 osoby hospitalizowane w latach 2005-2010 w 7 oddziałach, na terenie województwa wielkopolskiego. Analizowana grupa chorych została podzielona na dwie grupy wiekowe: osoby dorosłe i dzieci oraz na dalszych pięć podgrup wiekowych (0-4r.ż., 5-12r.ż., 13-17r.ż., 18-50r.ż. powyżej 50r.ż.). Kryterium włączenia do badania było postawienie rozpoznania aseptycznego, limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenia mózgu. Celem pracy było przeprowadzanie analizy porównawczej danych uzyskanych z badania podmiotowego i przedmiotowego oraz wyników badań dodatkowych (laboratoryjnych z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, neuroobrazowych i EEG) pomiędzy dziećmi i dorosłymi oraz w zależności od lokalizacji infekcji w ośrodkowym układzie nerwowym. Przeprowadzono też korelacje poszczególnych wyników badań laboratoryjnych pomiędzy sobą oraz w stosunku do typowych objawów neuroinfekcji.

Wykazano istotne różnice w częstości występowania poszczególnych objawów i dolegliwości w zależności od lokalizacji zajęcia układu nerwowego i od wieku. W przebiegu zapalenia mózgu w grupie pediatrycznej istotnie częściej niż w grupie dorosłych odnotowano zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi, a u dorosłych: bóle głowy, zaburzenia zachowania i czynności poznawczych oraz objawy oponowe. W przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w grupie dorosłych istotnie częściej niż u dzieci obecne były bóle głowy, natomiast w grupie pediatrycznej częściej odnotowano nudności lub/i wymioty oraz podwyższoną temperaturę ciała. U co drugiej osoby, dziecka lub dorosłego, w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, obecne były bóle głowy i podwyższona temperatura ciała, a nieco rzadziej bólom głowy towarzyszyły objawy oponowe. Natomiast w zapaleniu mózgu, w obu grupach wiekowych, żadna z analizowanych korelacji objawów nie występowała u większości chorych, a najczęściej, u 29% dorosłych, odnotowano występowanie bólów głowy z objawami oponowymi.

Dodatkowo wykazano, że pewne objawy mogą wskazywać na lokalizację procesu zapalnego w układzie nerwowym: nudności lub/i wymioty statystycznie częściej odnotowano w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, a zawroty głowy lub/i zaburzenia równowagi w zapaleniu mózgu. Objawy oponowe, uznawane za najbardziej typowy objaw infekcji ośrodkowego układu nerwowego, w ocenianej populacji wystąpiły u 48,86% osób z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i u 44,83% osób z zapaleniem mózgu. Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu najczęściej przebiegało ze stanem podgorączkowym.

Ocena poszczególnych objawów względem płci wykazała istotnie częstsze występowanie zaburzeń świadomości u płci żeńskiej w porównaniu do męskiej w przebiegu zapalenia mózgu.

Zaobserwowano krótszy czas trwania dolegliwości przed hospitalizacją u dzieci w stosunku do dorosłych oraz u płci męskiej w stosunku do żeńskiej. Ocena parametrów życiowych wykazała, że w przebiegu aseptycznych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, nieco szybciej do zdrowia powracały dzieci niż osoby dorosłe.

Następstwem rzadkiego wykonywania badań w kierunku ustalenia czynnika etiologicznego neuroinfekcji, mogła być przedłużona hospitalizacja i powikłania jatrogenne, wynikające ze stosowania zbędnej antybiotykoterapii.

W populacji, oba typy neuroinfekcji najczęściej poprzedzone były nieswoistą infekcją dróg oddechowych. Znaczna częstość występowania neuroinfekcji, będącej powikłaniem typowych chorób wieku dziecięcego, podkreśla konieczność przeprowadzania obowiązkowych szczepień wśród dzieci.

Podwyższone stężenia markerów stanu zapalnego surowicy, pod postacią podwyższonego stężenia białka CRP obecne było, u co trzeciej, a leukocytoza, u co czwartej osoby. Najczęściej podwyższone stężenie CRP odnotowano u osób powyżej 50 r.ż. z zapaleniem mózgu. Ponadto wykazano, że dodatkowa obecność klinicznych objawów zakażenia innego układu niż nerwowy, nie wpływa w znaczny sposób na podwyższenie parametrów stanu zapalnego z surowicy. Analiza wyników badań biochemicznych wykazała, że w przebiegu zapalenia mózgu, zarówno u dzieci jak i dorosłych, istotnie częściej wystąpiła podwyższona aktywność AST.

Ze wszystkich analizowanych objawów neuroinfekcji, bez względu na wiek i typ neuroinfekcji, istotną korelację wykazano tylko pomiędzy obecnością objawów oponowych, a wyższą pleocytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym. Nie wykazano, u dzieci jak i dorosłych, aby podwyższony poziom któregośkolwiek markera stanu zapalnego w surowicy, istotnie korelował z poszczególnymi nieprawidłowymi wynikami parametrów płynu mózgowo-rdzeniowym. U osób dorosłych z leukopenią uwidoczniła została jedynie tendencja do częstszego występowania bólów głowy oraz dodatkowo, w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, wyższej pleocytozy.

Wykazana w pracy nieco szybsza tendencja spadkowa pleocytozy oraz stężenia białka, w tym albumin, w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w porównaniu do zapalenia mózgu, wskazywać może na szybsze ustępowanie zmian zapalnych zlokalizowanych tylko w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych. Natomiast udokumentowana tendencja wzrostowa stężenia albumin w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz wskaźnika Linka w przebiegu zapalenia mózgu, przy równoczesnej normalizacji cytozy, wskazywać może na przewlekłość procesu zapalnego toczącego się w obrębie mózgowia.

W przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych tomografia komputerowa mózgowia nie uwidoczniła żadnej zmiany, która mogłaby być przeciwwskazaniem do wykonania nakłucia lędźwiowego. Ze względu na niską częstość występowania swoistych zmian dla zapalenia mózgu w KT(8%), w porównaniu do obrazowania rezonansem magnetycznym (50%), zaleca się wykonywanie MRI w tym typie neuroinfekcji.

W zapisie EEG, tylko w przebiegu zapaleniu mózgu, wykazano uogólnioną, napadową czynność wolną. Wydaje się celowe opracowanie algorytmu diagnostycznego zalecającego wykonanie badania MR mózgu u każdego chorego z objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, z prawidłowym wstępnym wynikiem TK oraz czynnością wolną w EEG, celem wykrycia subklinicznego zajęcia mózgowia przez proces zapalny.

Cięższy przebieg zapalenia mózgu w porównaniu do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, potwierdzony został poprzez większą ilość powikłań, w tym zejścia śmiertelne. Na podstawie częstszego cofania się objawów zapalenia mózgu u dzieci względem dorosłych, wydaje się, że przebieg zapalenia mózgu u dzieci jest łagodniejszy, co może wynikać z rzadszego występowania chorób współistniejących i immunosupresji w grupie pediatrycznej.

Osoby zmarłe podczas hospitalizacji w przebiegu zapalenia mózgu obarczone były immunosupresją i chorobami sercowo-naczyniowymi, a przy przyjęciu do szpitala dominowały u nich zaburzenia zachowania i objawy ogniskowego uszkodzenia mózgowia oraz znaczne odchylenia w zakresie ciśnienia tętniczego. Różnicującym parametrem płynu mózgowo-rdzeniowego u osób zmarłych w stosunku do osób wyleczonych w przebiegu zapalenia mózgu, było wyższe stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym.

VIII. SUMMARY

Aseptic meningitis and encephalitis is still nervous system disease that occur relatively frequently in the population. The relatively lower number of works to identify aseptic central nervous system infections in children and adults, with regard for the milder and better prognosis, led to such an analysis.

The study included 124 persons hospitalized in 2005-2010 in seven wards in the region of Greater Poland. The analyzed group of patients was divided into two age groups: adults and children. For further, detailed results were further divided populations for a further five subgroups of age (0-4 years old, 5-12, 13-17, 18-50 and more than 50). The inclusion criteria were diagnosis aseptic, lymphocytic neuroinfections. The aim of this study was to conduct a comparative analysis of the data obtained from the study of medical examination and results of additional tests (laboratory testing of serum and cerebrospinal fluid, neuroimaging and electroencephalography) between children and adults, and depending on the location of the infection in the central nervous system. Correlation test was also conducted various results of laboratory testing with each other and in relation to the typical symptoms of infection of the central nervous system.

Significant differences in the frequency of individual signs and symptoms based on the location of neurological and age. In the group in the course of pediatric encephalitis significantly higher than in adults reported: dizziness and / or balance disorders and in adults often occur: headache, abnormal behavior and cognitive function and meningeal signs. Pediatric patients compared to adults in the course of meningitis, reported more frequent presence of nausea and / or vomiting, and high body temperature and in adults often occur headaches. Every second person, child or adult, in the course of meningitis, had headache and fewer, and slightly fewer headaches were accompanied by meningeal signs. It has been shown that in the course of encephalitis, in both groups, none of the analyzed symptoms correlation, occur the most of patients, but only in 29% of adults headaches were accompanied by meningeal signs.

It also shows that in the population, some symptoms may indicate the location of inflammation in the nervous system: nausea and / or vomiting was reported significantly more often in the course of meningitis, and the dizziness and / or imbalance in encephalitis.

Meningeal signs, considered as the most the typical symptoms of infection of the central nervous system, in the population estimated, were observed in 48.86% of patients with meningitis and in 44.83% of patients with encephalitis. Aseptic meningitis and encephalitis are usually connected with elevated temperature.

However, the evaluation of individual symptoms sex showed significantly higher incidence of altered consciousness in case of females, comparing to men, in the course of encephalitis.

A shorter duration of symptoms before hospitalization of children was observed, in relation to adults, and in males compared to females. Assessment of vital signs showed that in the course of aseptic inflammation of the meninges and brain, children returned to health a little bit faster than adults.

The consequence of a rare exercise of tests for determining the causal factor neuroinfections can be extended hospitalization and iatrogenic complications arising from the use of unnecessary antibiotics.

In the population, both types of neuroinfections were usually preceded by non-specific respiratory infection. A significant incidence of neuroinfections as a complication of diseases typical of childhood, shows the need for mandatory vaccinations for children.

Elevated concentrations of serum markers of inflammation, in the form of high levels of C-reactive protein was present in every third person, and leukocytosis in every fourth patient. Most elevated levels of CRP have been reported in people over 50 with encephalitis. It has also been shown that the additional presence of clinical signs of infection other than the nervous system, does not significantly affect the results of inflammatory markers in the serum.

Significantly more elevated AST activity, both in children and in adults, occurred during encephalitis. Of all analyzed symptoms of neuroinfections, regardless of age and location of inflammation in the nervous system, a significant correlation was shown only between the presence of meningeal signs and higher pleocytosis in the cerebrospinal fluid. There was no evidence that increased levels of inflammatory marker either in the serum, was significantly correlated with the various parameters of abnormal cerebrospinal fluid in both children and adults. In case of adult patients with leukopenia was observed a tendency to a higher incidence of headaches and also in the course of meningitis with higher cytosis in the cerebrospinal fluid.

Disclosed in thesis, a bit faster downward trend of pleocytosis and protein, including albumin in the cerebrospinal fluid in the course of meningitis compared to encephalitis, may indicate a rapid reduction of inflammatory lesions localized only in the meninges. However, the upward trend documented albumin in the cerebrospinal fluid and the index IgG in the course of encephalitis, while simultaneously normalizing cytosis, chronicity may indicate inflammatory processes located within brain.

In examined population no person with inflammation of the meninges, the brain CT examination performed, has not shown any changes that could be a possible contraindication to lumbar puncture. Because of the low incidence of specific changes for the study of encephalitis of the brain TK(8%), compared to the MR (50%), recommend performing MR in this type neuroinfections.

The EEG pattern was seen in aseptic encephalitis, consisting of intermittent generalized slowing. It seems useful to develop a diagnostic algorithm that recommends execution of MR of the brain in any patient with signs of meningitis, the correct result TK initial and generalized slow activity on the EEG. Due to higher sensitivity and specificity of MR probably can be demonstrated subclinical seizure by inflammation the brain in patients with predominant clinical symptoms of meningitis.

More severe inflammation of the brain when compared to meningitis, has been confirmed by a larger number of complications, including fatal descent. On the basis of frequent withdrawal symptoms of among children encephalitis, course of aseptic neuroinfections appear less severe in children.

Patients who died in the course of aseptic neuroinfections were affected by immunosuppression and cardiovascular diseases. On admission to the hospital were characterized by severe general condition: dominant behavioral disorders and symptoms of focal brain damage, accompanied by significant abnormalities in blood pressure. Differentiating parameter cerebrospinal fluid deceased person in relation to cured of encephalitis, was higher the protein concentration in cerebrospinal fluid.

IX. PIŚMIENICTWO

1. Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J. Neurologia w praktyce klinicznej –zasady diagnostyki i postępowania. wyd.1. polskie (przekład IV) Czelej, Lublin 2006; tom I: 628-710, 981-1002; tom II: 1793-1830
2. Fiszer U. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Przew Lek 2004; 9: 36-42
3. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. Indian J Pediatr 2005; 72: 57-63.
4. Almeida S.M., Nogueira M. B., Raboni S. M., Vidal L.R. Laboratorial diagnosis of lymphocytic meningitis. Braz J Infect Dis 2007; 11: 489-495
5. Irani D.N. Aseptic meningitis and viral myelitis. Neurol Clin. 2008; 26: 635-654
6. Logan S.A.E., MacMahon E. Viral meningitis. BMJ 2008; 336: 36-40.
7. Solomon T., Michael B.D., Smith P.E., Sanderson F., Davies N.W., Hart I.J., Holland M., Easton A., Buckley C., Kneen R., Beeching N.J. Management of suspected viral encephalitis in adults - Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect 2012; 64(4): 347-73
8. Steiner I., Budka H., Chaudhuri A., Koskiniemi M., Sainio K., Salonen O., Kennedy P.G. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. Eur J Neurol 2010; 17(8): 999-1009
9. Służewski W. Ostre wirusowe zapalenie mózgu u dzieci. Przew Lek 2002; 5(3): 109-116
10. Solomon T., Hart I.J., Beeching N.J. Viral encephalitis: a clinician's guide. Pract Neurol 2007; 7: 288-305
11. Landau Z., Miller E.B., Roif M. Recurrent herpes simplex encephalitis. European Journal of Internal Medicine 2005; 16(7): 513-514
12. Whitley R.J., Gnann J.W. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. Lancet 2002; 359: 507-513.
13. Losy J., Selmaj K. Neuroimmunologia kliniczna. wyd 1. Czelej, Lublin 2007; 49-66
14. Davis L.E., Katzman J.G. Chronic daily headache: when to suspect meningitis. Curr Pain Headache Rep 2008; 12:50-55.
15. Davis L.E. Acute and recurrent viral meningitis. Current Treatment Options In Neurology 2008; 10: 168-177.
16. Kneen R., Michael B.D., Menson E., Mehta B., Easton A., Hemingway C., Klapper P.E., Vincent A., Lim M., Carrol E., Solomon T. Management of suspected viral encephalitis in children-Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. J Infect 2012; 64 (4): 449-477.
17. Johnson R.T. Acute encephalitis. Clin Infect Dis 1996; 23: 219-226

18. Beckham J.D., Tyler K.L. Neuro-Intensive care of patients with acute CNS infections. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 124-38.
19. Michos A.G., Syriopoulou V.P., Hadjichristodoulou C., Daikos G.L., Lagona E., Douridas P., Mostrou G., Theodoridou M. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS ONE*. 2007; 2(8): e674.
20. Park S.K., Park B., Kim H., Lee K., Jung C., Sohn Y.M., Choi S.M., Kim D.K., Lee D.S., Ko J.T., Kim M.K., Cheong H.K. Transmission of seasonal outbreak of childhood enteroviral aseptic meningitis and hand-foot-mouth disease. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 677-683
21. Chadwick D.R. Viral meningitis. *Br Med Bull* 2006; 75-76: 1-14.
22. Tyler K.L. Emerging viral infections of the central nervous system: part 1. *Arch Neurol*. 2009; 66(8): 939-948
23. Tyler K.L. Emerging viral infections of the central nervous system: part 2. *Arch Neurol*. 2009; 66(9): 1065-1074.
24. Grzeszczuk A. Borelioza w praktyce klinicznej. Wyd.1 PZWL Warszawa 2010 5-15;
25. Romero J.R., Jason G. Newland J.G. Viral meningitis and encephalitis: Traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2003; 14(2): 72-82
26. Steiner I., Kennedy P.G.E. Herpes simplex virus type 1 latent infection in the nervous system. *J Neurovirol* 1995; 1: 19-29
27. Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R. The neurotropic Herpes viruses: Herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1015-1028.
28. Kaciński M. Choroby zapalne układu nerwowego u dzieci. wyd 1. PZWL Warszawa 2005 16-70; 129-197
29. Hosking M. P.; Lane T. E. The Role of Chemokines during Viral Infection of the CNS. *PLoS Pathogens* 2010; 6(7): 1-4.
30. Quagliarello V.J., Wispelwey B., Long W.J., Scheld W.M. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. Characterization and comparison with tumor necrosis factor. *J Clin Invest* 1991; 87 (4): 1360-1366
31. Kalita J., Srivastava R., Mishra M.K., Basu A., Misra U.K. Cytokines and chemokines in viral encephalitis: A clinicoradiological correlation. *Neurosci Lett* 2010; 473: 48-51
32. Rowland L.P. *Neurologia Meritta*. wyd 2 polskie. Elsevier Urban&Partner Wrocław 2005 177-234
33. Kozubski W., Liberski P.P. *Neurologia*. wyd 1. PZWL Warszawa 2006 259-423
34. Mugerwa S., Patwala N. Meningitis and encephalitis. *InnovAIT* 2010; 9: 500-508
35. Sawyer M.H. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis* 1999; 18: 1033-1040

36. Kępa L., Oczko-Grzesik B., Stolarz W., Sobala-Szczygieł B. Powikłania nagminnego zapalenia ślinianek przyusznych u chorych leczonych w latach 1985-2001 w Oddziale Chorób Zakaźnych w Bytomiu. *Przegl Epidemiol* 2002; 56: 391-398
37. Dan L. Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. Harrison's Online wyd 18 chapter 381 Part 17. Neurologic Disorders Section 2. Diseases of the Central Nervous System; <http://www.accessmedicine.com/resourceTOC.aspx.resourceID=4>
38. Eisenstein L.E., Calio A.J., Cunha B.A. Herpes simplex (HSV-1) aseptic meningitis. *Heart Lung*. 2004; 33: 196-197
39. Koskiniemi M. et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *Journal of NeuroVirology* 2001; 7: 400-408
40. Dworkin R. H., Johnson R.W., Breuer J., Gnann J.W., Levin M. J., Backonja M., Betts R.F., Gershon A.A., Hanpää M. L.; McKendrick M.W. Nurmikko T. J., Oaklander A.L., Oxman M. N., Pavan-Langston D., Petersen K. L., Rowbotham M. C., Schmader K. E., Stacey B.R., Tyring S. K., van Wijck A. J.M. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1-26
41. Kaiser R. Tick -borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr* 2012;162 (11-12): 239-43;
42. Drevets D., Leenen P.J, Greenfield R.A. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2004; 323-347
43. Lindblom A., Severinson K., Nilsson K. Rickettsia felis infection in Sweden: Report of two cases with subacute meningitis and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 906-909
44. Vander T., Medvedovsky M., Valdman S., Herishanu Y. Facial paralysis and meningitis caused by Rickettsia typhi infection. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 887-888
45. Helbok R., Broessner G., Pfausler B., Schmutzhard E. Chronic meningitis. *J Neurol* 2009; 256: 168-175
46. Big C., Reineck L.A., Aronoff D.M. Viral infections of the central nervous system: a case-based review. *Clin Med Res* 2009; 4: 142-146.
47. Tyler K.L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Moollaret's. *Herpes* 2004; 11: 57-64
48. Shoji H., Azuma K., Nishimura Y., Fujimoto H., Sugita Y., Eizuru Y. Acute viral encephalitis: the recent progress. *Intern Med* 2002; 41: 420-428.
49. Khwaja Sami Alim, Saba Khwaja Alim Herpes simplex encephalitis: A recent case. *Biomed Pharmacother* 2010; 64(4): 306-307
50. Scheld W.M., Whitley R.J, Durack D.T. Herpes simplex virus. Infections of the Central Nervous System. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 73-89
51. Kneen R., Solomon T. Management and outcome of viral encephalitis in children. *Paediatrics and Child Health* 2008; 18: 7-16

52. Heath P.T., Yousoff N.K.N., Baker C.J. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetak Neonatal Ed* 2003; 88:173-178
53. Gregoire S.M., Pesch V., Goffette S., Peeters A., Sindic C.J.M. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 938-942
54. Mpaka M., Karantanas A.H., Zakyntinos E. Atypical presentation of varicella-zoster virus encephalitis in an immunocompetent adult. *Heart Lung* 2008; 37: 61-66
55. Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Curr Neurol Neurosci* 2008; 8: 249-258
56. Ginsberg L. Difficult and recurrent meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 16-21
57. Jolles S., Sewell W.A., Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf* 2000; 22(3): 215-226
58. Adams and Victor's Neurology Victor M., Ropper A.H. *Neurologia Adamsa i Victora*. wyd 1 polskie. Czelej, Lublin 2003 215-223.
59. Rack. A.L., Grote V., Streng A., Belhradsky B.H., Heinen F., von Kries R., Liese J.G. Neurologic Varicella complications before routine immunization in Germany. *Pediatr Neurol* 2010; 42(1): 40-48
60. Ihekweba U.K., Kudesia G., McKedrick M.W. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid findings among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, and enterovirus infections. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 783-789
61. Pokorska-Lis M., Duszczyk E., Kowalik-Mikołajewska B., Aniszewska M., Marczyńska M. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu nagminnego zapalenia przyusznic – obraz kliniczny i propozycja postępowania. *Pediatr Med Rodz* 2007; 3(3): 189-194.
62. Fitch M.T., Beek D. Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 191-200
63. Curtis S., Stobart K., Vandermeer B., Simel D.L., Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis In children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics* 2010; 126: 952-960
64. Tunkel A. R., Glaser C.A., Bloch K.C., Sejvar J.J., Marra C. M., Roos K. L., Hartman B.J., Kaplan S.L., Scheld W. M., Whitley R.J. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 303-327
65. Jędrzejczak J. *Padaczka*. Wyd 1. Czelej, Lublin 2006, 18-40.
66. Durand M.I., Calderwood S.B., Weber D.J. et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med*. 1993; 328: 21-28.
67. Whitley R.J., Lakeman A.D., Nahmias A.J., Roizman B. DNA restriction-enzyme analysis of herpes simplex virus isolates obtained from patients with encephalitis. *New Engl J Med*. 1982; 307: 1060–1062
68. Guess H.A. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986; 78: 723–730

69. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology Practice parameters: Lumbar puncture - summary statement. *Neurology* 1993; 43: 625-627.
70. Reiber H., Peter J.B. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-122
71. Deisenhammer F., Bartos A., Egg R., Gilhus N.E., Giovannoni G., Rauer S., Sellebjerg F. Rutynowe badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. *Zasady postępowania w neurologii. tom 1. Via Medica, Gdańsk* 2009; 18-31.
72. Pinto V.L., Rebelo M.C., Gomes R.N., Assis E.F., Castro-Faria-Neto H.C. Boja M.N. IL-6 and IL-8 in cerebrospinal fluid from patient with aseptic meningitis and bacterial meningitis: their potential role as a marker for differential diagnosis. *Braz J Infect Dis* 2011; 15: 156-158
73. Bociąga-Jasik M., Garlicki A., Cieśla A., Kalinowska-Nowak A., Sobczyk-Krupiarz I., Mach T. The diagnostic value of cytokine and nitric oxide concentrations in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of meningitis. *Adv Med Sci* 2012; 57(1): 142-147
74. Ichiyama T., Maeba S., Suenaga N., Saito K., Matsubara T., Furukawa S. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30 (5): 243-247
75. Whitley R.J., Tilles J., Linneman C.J. Herpes simplex encephalitis: clinical assessment. *JAMA* 1982; 247: 317-320
76. Jakob N.J., Lenhard T., Scgnitzler P, Rhode S., Ringleb P.A., Steiner T., Wildemann B. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. *Crit Care Med* 2012; 40: 1304-1308
77. Przyjałkowski W., Paciorek M. Wirusowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Aktualne problemy epidemiologiczne, diagnostyka i klinika. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39(4): 678-680
78. Negrini B., Kelleher K.J., Wald E.R. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000; 105: 316-319
79. Kulczycki J. Badania cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego w chorobach zakaźnych układu nerwowego. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39,673-674.
80. Raschilas F. Wolff M., Delatour F., Chaffaut C., De Broucker T., Chevret S., Lebon P., Canton P., Rozenberg F. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 254-260
81. Iff T., Donati F., Vassella F., Schaad U.B., Bianchetti M.G. Acute encephalitis in Swiss children: aetiology and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 233-237
82. Hlebowicz M., Smiatacz T., Kowalik M.M., Trocha H. Zależność pomiędzy występowaniem zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym a rokowaniem w ostrym wirusowym zapaleniu mózgu. *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 35-42

83. Chaudhuri A., Kennedy P.G.E. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med. J* 2002; 78:575-583.
84. Gaieski D.F., Nathan B.R., Weingart S.D., Smith W.S. Emergency Neurologic Life Support: Meningitis and Encephalitis. *Neurocrit Care* 2012; 17: 66-72
85. Nowak D.A., Boehmer R., Fuchs H.H. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol* 2003; 10: 271-280
86. Nigrovic L.E., Kuppermann N., Malley R. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post-Haemophilus influenzae era. *Pediatrics* 2002; 110(4): 712-718
87. Viallon A., Desseigne N., Marjollet O., Biryńczyk A., Belin M., Guyomarch S., Borg J., Pozetto B., Bertrand J.C., Zeni F. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 2011; 15: R136
88. Lewczuk P., Mantur M. Płyn mózgowo-rdzeniowy. Badanie i interpretacja wyników. Wyd 1. *Ekonomia i Środowisko Białystok* 2002.
89. Eeg-Olofsson O., Link H., Wigertz A. Concentrations of CSF proteins as measure of blood brain barrier function and synthesis of IgG within the CNS in "normal" subjects from the age of 6 months to 30 years. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 167-170
90. Fiszer U. Znaczenie analizy białek płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce chorób zapalnych układu nerwowego. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39:675-677.
91. Ganrot K., Laurell C.B. Measurement of IgG and albumin content of cerebrospinal fluid, and its interpretation. *Clin Chem* 1974; 20: 571-573
92. Thompson E.J., Keir G. Laboratory investigation of cerebrospinal fluid proteins. *Ann Clin biochem* 1990; 27: 425-435
93. Sinclair A.J., Wienholt L., Tantsis E., Brilot F., Dale R.C. Clinical association of intrathecal and mirrored oligoclonal bands in paediatric neurology. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 71-75
94. Link H., Huang Y.M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 17-28
95. Regentier A., Kuhle J., Mehling M., Moller H, Wurstedt U., Freidank H., Siede W.H. A modern approach to CSF analysis: pathophysiology, clinical application, proof of concept and laboratory reporting. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 313-318
96. Almeida S.M., Faria F.L., Goes Fontes K., Buczenko G.M., Berto D.B., Raboni S.M., Vidal L.R. Nogueira M.B. Quantitation of cerebrospinal fluid lactic acid in infectious and noninfectious neurological diseases. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 755-761
97. Gendrel D., Raymond J., Assicot M., Moulin F., Iniguez J-L., Lebon P., Bofoun C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-1242

98. Kępa L., Oczko-Grzesik B., Błędowski D. Prokalcytonina 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: 703-709
99. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003; 52: 313-321
100. Hagberg L., Dotevall L., Norkrans G., Larsson M., Wachter H., Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *J Infect Dis* 1993; 168: 1285-1288
101. Dale R.C., Brilot F., Fagan E., Earl J. Cerebrospinal fluid neopterin in paediatric neurology: a marker of active central nervous system inflammation. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 317-323
102. Mamełka B. i wsp. Czy oznaczenie stężenia białek ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym lub/i w surowicy w wirusowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci ma znaczenie diagnostyczne? Część II. Limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane wirusem Echo 30. *Przegl Epidemiol* 2004; 58: 351-359
103. Keiser R., Holzmann H. Laboratory findings in tick-borne encephalitis-correlation with clinical outcome. *Infection* 2000; 28: 78-84
104. Alkholi U.M., Al-monem N.A., El-Azim A.A.A., Sultan M.H. Serum Procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis* 2001; 3:14-18.
105. Chalupa P., Beran O., Herwald H., Kaspríkova N., Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 2011; 39: 411-417
106. Read S.J., Jeffery K.J.M., Bangham C.R.M. Aseptic meningitis and encephalitis: the role of PCR in the diagnostics laboratory. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 691-696
107. Steiner I., Schmiltzhard E., Sellner J., Chaudhuri A., Kennedy P.G.E. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1278-1297.
108. Sauerbrei A., Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpesviruses. *Journal of Clinical Virology*. 2002 Supplement 1; 25: 4551.
109. Jeffery K.J.M., Read S.J., Peto T.E.A., Mayon-White R.T., Bangham C.R.M. Diagnosis of viral infections of the central nervous system: Clinical interpretation of PCR results. *Lancet* 1997; 349: 313-317
110. Tebas P., Nease R.F., Stroch G.A. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of Herpes Simplex encephalitis: a decision analysis model. *Am J Med*. 1998; 105: 287-295
111. Davies N.W.S., Brown L.J., Gonde J., Irish D., Robinson R.O., Swan A.V., Banatvala J., Howard R.S., Sharief M.K., Muir P. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:82-87
112. Lakeman F.D., Whitley R.J. Diagnosis of Herpes Simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 857-863.

113. Corral I., Quereda C., Antela A, et al. Neurological complications of Varicella-Zoster virus in human immunodeficiency virus-infected patients: changes in prevalence and diagnostic utility of polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid. *J Neurovitol* 2003; 9: 129-135.
114. Gozlan J., el Amrani M., Baudrimont M et al. A prospective evaluation of clinical criteria and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cytomegalovirus-related neurological diseases during AIDS. *AIDS* 1995; 9:253-260.
115. Cinque P., Brytting M. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 1993; 342: 398-401
116. DeBiasi R.L., Tyler K.L. Polymerase chain reaction in diagnosis and management of central nervous system infections. *Arch Neurol* 1999; 56: 1215-1219
117. Crawford J.R. Advances in pediatric neurovirology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 147-154.
118. Wong J., Quint D.J. Imaging of central nervous system infections. *Semin Roentgenol* 1999; 34(2): 123-143
119. Chang K. H.; Han M.H., Roh J.K., Kim I.O., Han M.C., Kim C.W., GD-DTPA-Enhanced MR imaging of the brain in patients with meningitis: comparison with CT. *Am J Roentgenol* 1990; 154: 809-816
120. Nagra I., Wee B., Short J., Banerjee A. K. The role of cranial CT In the investigation of meningitis. *J R Soc Med. Sh Rep* 2011; 2: 1-10
121. Hunter J.V., Morriss M.C. Neuroimaging of central nervous system infections. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14(2): 140-164.
122. Lee J. F i wsp. Subcortical Low Intensity on MR Images of Meningitis, Viral Encephalitis, and Leptomeningeal Metastasis. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 535-542
123. Wang I.J., Lee P.I., Huang L.M., Chen C.J., Chen C.L., Lee W.T. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11: 63-69
124. Tien R.D., Felsberg G.J., Osumi A.K. Herpes virus infections of the CNS: MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 167-176
125. Hartley L., Evans J., MacDermott N.E. Management and outcome in viral meningo-encephalitis. *Paediatrics and Child Health* 2011; 21(11): 488-494
126. Reppel M., Landreh L., Gottschalk S., Schunkert H., Kurowski V., Seidel G. Japanese encephalitis in Western Europe. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009; 111(4): 373-375
127. Liow K., Spanaki M.V., Boyer R.S., Greenlee J.E., Bale J.E. Bilateral hippocampal encephalitis caused by enteroviral infection. *Pediatric Neurology* 1999; 21(5): 836-838
128. Selmaj K. Stwardnienie rozsiane. *Wyd I* 2006. Termedia Wydawnictwo Medyczne 163-198
129. Kennedy P.G.E. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 10-15

130. Lahat E., Barr J., Paret G., Brand N., Barzilai A. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 69-71
131. Rowan A.J., Tolunsky E. *Podstawy EEG z mini atlasem. wyd. I polskie Urban&Partner* 2004; 41-54
132. Pollak L., Klein C., Schiffer J., Flechter S. Electroencephalographic abnormalities in aseptic meningitis and noninfectious headache. A comparative study. *Headache* 2001; 41: 79-83
133. Greenberg D.A., Weinkle D.J. Aminoff M.J. Periodic EEG complex in infectious mononucleosis encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 648-651
134. Hosoya M., Ushiku H, Arakawa H., Morikawa A. Low-voltage activity in EEG during acute phase of encephalitis predicts unfavorable neurological outcome. *No To Hattatsu* 2002; 24:161-165
135. Krous H.F., Chadwick A.E., Miller D.C., Crandall L., Kinney H.C. Sudden death in toddlers with viral meningitis, massive cerebral edema, and neurogenic pulmonary edema and hemorrhage: report of two cases. *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10(6): 463-469
136. Ligenza I., Szynczewska E., Chlebna-Sokół D. Zapalenie mózgu o korzystnym przebiegu u 3,6 letniej dziewczynki. *Przegl. Epidemiol* 2009; 63: 401-404
137. Mong How Ooi, Lewthwaite P., Boon Foo Lai, Mohan A., Chang Wong, Cardoso J., Solomon T. The Epidemiology, Clinical Features, and Long-Term Prognosis of Japanese Encephalitis in Central Sarawak, Malaysia, 1997-2005. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 458-468.
138. Solomon T., Ni H., Beasley D.W., Ekkelenkamp M., Cardoso M.J., Barrett A.D. Origin and evolution of Japanese encephalitis virus in southeast Asia. *J. Virol* 2003; 77: 3091-3098
139. Rusche T., Külz J., Hobusch D., Wagner K.D., Rohmann E. The prognosis of encephalitis in childhood. *Kinderarztl Prax* 1989; 57(3): 141-144
140. Dutt M.K., Johnston I.D. Computed tomography and EEG in herpes simplex encephalitis. Their value in diagnosis and prognosis. *Arch Neurol* 1982; 39(2): 99-102
141. Nara T., Nozaki H., Nishimoto H. Brain perfusion in acute encephalitis: relationship to prognosis studied using SPECT. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 422-424
142. Lackner P. et al. Infectious Diseases IgG-index predicts neurological morbidity in patients with infectious central nervous system diseases. *BMC* 2010; 10:202
143. Misra U.K., Kalita J. Seizures in encephalitis: predictors and outcome. *Seizure* 2009; 18: 583-587.
144. Cheng S. Factors affecting prognosis of cryptococcal meningitis. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi* 1992; 25(4): 240-242
145. Jaekle K.A. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: diagnosis, prognosis and treatment. *Semin Oncol* 2006; 33(3): 312-323.
146. Loba-Jakubowska E., Frasunkiewicz J., Chlebna-Sokół D. Etiologia i przebieg kliniczny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci – obserwacje własne. *Przegl Epidemiol* 2003; 57: 613-618

147. Misić M.L., Daković R.O., Ruzić S.E. Post-encephalitic syndrome in patients with tick-borne encephalitis. *Acta Med Coratica* 2009; 63: 269-278
148. Whitley R.J., Alford C.A., Hirsch M.S. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N Eng J Med* 1986; 314: 144-149
149. Annegers J.F., Hauser W.A., Beghi F., Nicolosi A., Kurland L.T. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38: 1407-1410.
150. Hsieh W.B., Chiu N.C., Hu K.C., Ho C.S., Huang F.Y. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40(1): 34-38
151. Whitley R.J., Kimberlin D.W. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 17-23
152. Whitley R.J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 71: 141-148
153. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R. Antiviral therapy for herpes virus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus Infection. *Antiviral Res.* 2009; 83: 207-213.
154. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004; 11: 65-76
155. Pouplin T., Pouplin J.N., Toi P., Lindegårdh N., Doorn R., Hien T.T., Farrar J., Torok M.E., Chau T.T.H. Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 3624-3626
156. Soto-Hernandez J.L. Human herpes virus 6 encephalomyelitis. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1700-1702
157. Ciovacco W. A., Baraff L.J. Lumbar puncture is not needed for all patients suspected to have viral meningitis. *Ann Emerg Med* 2012; 59: 228-229
158. Maśliński S., Ryżewski J. *Patofizjologia*. wyd. 3. PZWL, Warszawa 2002, 308-313
159. Kubicka K., Kawalec W. *Kardiologia dziecięca*. wyd. 1. PZWL, Warszawa 2003, tom 1: 104-106
160. Myers A.R. *Choroby wewnętrzne*. wyd. 1. Urban&Partner, Wrocław 1995, 58-68
161. Piekarska A., Zboińska J., Szymczak W. Ocena diagnozowania etiologii limfocytarnych zapaleń opon mózgowych i mózgu u dorosłych na materiale własnym. *Przegl Epidemiol* 2003; 57: 439-47
162. Kelly Ch., Sohal A., Michael B.D., Riordan A., Solomon T., Kneen R. Suboptimal management of central nervous system infections in children: a multi-centre retrospective study. *BMC Pediatrics* 2012; 12: 145-157
163. Stefanoff P., Rosińska M. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w 2005 roku *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 225-234
164. Kicman-Gawłowska A., Chreścijańska I., Stefanoff P. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w 2006 roku. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 263-260

165. Łankiewicz A., Polkowska A., Chreścijańska I., Kicman-Gawłowska A., Stefanoff P. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w Polsce w 2007 roku. *Przegl Epidemiol* 2009; 63: 199-202
166. Turczyńska A., Polkowska A. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w Polsce w 2008 roku *Przegl Epidemiol*. 2010; 64: 189-193
167. Polkowska A. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w Polsce w 2009 roku. *Przegl Epidemiol* 2011; 65: 213-218
168. Czarkowski M., Cielebak E., Kondej B., Staszewska E. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2009/Ch_2009.pdf
169. Harnisch J.P. Zoster in the elderly: clinical, immunologic and therapeutic considerations. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 789–793
170. Biesiada G., Czepiel J., Sobczyk-Krupiarz I., Mach T., Garlicki A. Powikłania neurologiczne w przebiegu półpaśca w materiale Kliniki Chorób Zakaźnych w Krakowie w latach 2001-2006. *Przegl Lek* 2010; 67: 149-150
171. Hildebrand J., Aoun M. Chronic meningitis: still a diagnostics challenge. *J Neurol* 2003; 250: 653-660
172. Tuygun N., Tanir G., Aytekin C. Recurrent bacterial meningitis in children: our experience with 14 cases. *Turk J Pediatr* 2010; 52 (4): 348-353
173. Freiliner T., Lieb M., Schankin Ch., Noachlar S. Herpes simplex virus type 2 meningitis and symptomatic migraine. *J Neurol* 2011; 258: 689-690
174. Ishida K., Uchihara T., Mizusawa H. Recurrent aseptic meningitis: a New CSF complication of Sjogren's syndrome. *J Neurol* 2007; 254: 806-807
175. Zimmerli W. How to differentiate bacterial from viral meningitis. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 1608-1610
176. Thomas K.E., Hasbun R., Jekel J., Quagliarello V.J. The diagnostics accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 46-52
177. Patriquin G., Hatchette J., Forward K. Clinical presentation of patients with aseptic meningitis, factors influencing treatment and hospitalization, and consequences of enterovirus cerebrospinal fluid polymerase chain reaction testing. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; 23: 1-5
178. Międzynarodowa klasyfikacja bólów głowy, wyd. II. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40(2): 96-97
179. Ito Y., Yamamoto T., Ninomiya M., Mizoi Y., Itokawa K., Tamura N., Araki N., Shimazu K. Secondary SUNCT syndrome caused by viral meningitis. *J Neurol* 2009; 256: 667-669
180. Batra P., Gupta S., Gomber S., Saha A. Predictors of meningitis in children presenting with first febrile seizure. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 35-39

181. Chin R.F.M., Neville B.G.R., Scott R. C. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Arch Dis Child* 2005; 90: 66-69
182. Kneen R., Appleton R. Status epilepticus with fever: how common is meningitis? *Arch Dis Child* 2005; 90: 3-4
183. Tokuda Y., Koizumi M., Stein G.H. Biner R.B. Identifying low-risk patients for bacterial meningitis in adult patients with acute meningitis. *Inter Med* 2009; 48: 537-543.
184. Ibrahim A.L., Obeid M.T., Jouma M.J., Roemer K., Mueller-Lantsch N., Gartner B.C. Prevalence of Herpes Simplex Virus (typ 1 and 2), Varicella-Zoster Virus, Cytomegalovirus, and Human Herpesvirus 6 and 7 DNA in cerebrospinal fluid of middle Eastern patients with encephalitis. *J Clin Microbiol.* 2005 August; 43: 4172–4174
185. Grygorczuk S. i wsp. Próchnica zębów jako przyczyna zakażeń ropnych ośrodkowego układu nerwowego. *Przeegl Epidemiol* 2006; 2(1): 43-46
186. Dubos F., Moulin F., Raymond J., Gendrel D., Bréart G., Chalumeau M. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Arch Dis Child* 2006; 91: 647-650
187. Frantidou F., Kamaria F., Dumaidi K., Skoura L., Antoniadis A., Papa A. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 2008; 15(9): 995-997
188. Jakka S.R., Veena S., Atmakuri R.M., Eisenhut M. Characteristic abnormalities in cerebrospinal fluid biochemistry in children with cerebral malaria compared to viral encephalitis. *Cerebrospinal Fluid Research* 2006, 3:8, <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/3/1/8>
189. Piekarska A., Zbońska J., Piekarski J. CT and MR findings in patient with neuroinfections. *Pol J Radiol.* 2005; 70(4): 13-19
190. Archer B.D. Computed tomography before lumbar puncture in acute meningitis: a review of the risks and benefits. *Can Med. Assoc J* 1993; 148: 961-965