



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ,
ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА

СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров“ - София

Д-р Трифон Костадинов Вълков

**ЕТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ, ДИАГНОСТИЧНИ
ПОДХОДИ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТРИ ИНФЕКЦИИ НА ЦНС С
ВИРУСНА И С БАКТЕРИАЛНА ЕТИОЛОГИЯ**

Дисертационен труд

за придобиване на научно-образователна степен „доктор“

Докторска програма „Инфекциозни болести“

Научен ръководител: Доц. д-р Ивайло Еленков, дм

2018

София

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ,
ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА

Д-р Трифон Костадинов Вълков

ЕТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ, ДИАГНОСТИЧНИ
ПОДХОДИ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТРИ ИНФЕКЦИИ НА ЦНС С
ВИРУСНА И С БАКТЕРИАЛНА ЕТИОЛОГИЯ

Дисертационен труд

за придобиване на научно-образователна степен „доктор“

Докторска програма „Инфекциозни болести“

Научен ръководител: Доц. д-р Ивайло Еленков, дм

2018

София

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	5
Въведение.....	6
Глава I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	7
1. Етиологичен анализ на най-честите бактериални и вирусни менингити.....	7
1.1 Етиология на БМ и МЕ.....	7
1.2 Етиология на ВМ и МЕ.....	9
1.3 Етиология на НИ при пациенти с имунен дефицит.....	11
2. Патогенеза.....	13
2.1 Кръвно- мозъчна бариера.....	13
2.2 Патогенеза на най-честите БМ и МЕ.....	17
2.3 Патогенеза на най-честите ВМ и МЕ.....	21
3. Клиника на бактериалните и вирусни менингити и МЕ.....	23
3.1 Остри бактериални менингити.....	24
3.2 Остри вирусни менингити.....	25
3.3 Особености в клиничното протичане на инфекциите на ЦНС при пациенти с имунен дефицит.....	28
4. Диагностика на бактериалните и вирусни менингити и МЕ.....	29
5. Лечение на бактериалните и вирусни менингити и МЕ.....	36
5.1 Лечение на ВМ.....	36
5.2 Лечение на БМ.....	37
5.3 Ход на лечението, усложнения и прогноза.....	38
Глава II. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ.....	40
1. Цел и задачи.....	40
1.1 Цел.....	40
1.2 Задачи.....	40
2. Материали и методи.....	40

2.1 Материали.....	40
2.2 Методи.....	41
3. Резултати	42
3.1 Резултати от клинико- епидемиологично изследване.....	43
4. Диагностика	54
4.1 Биохимично изследване на ликвора.....	55
4.2 Етиологична диагностика.....	58
4.2.1 Определяне наличието на промени в пропускливостта на КМБ и наличие на интратекална имунна реакция, представено чрез Райберови диаграми.....	59
4.2.2 Микробиологична диагностика.....	61
4.3 Общи биохимични изследвания.....	61
4.4 Образна диагностика.....	64
5. Диагностичен алгоритъм.....	65
6. Терапия.....	66
7. Обсъждане.....	68
8. Изводи.....	76
9. Приноси	77
Книгопис	78
Публикации във връзка с дисертационния труд.....	102

Използвани съкращения

АБ- антибиотик

БМ- бактериален менингит

ВМ- вирусен менингит

КАС- киселинно-алкално състояние

КАТ- компютърно-аксиална томография

КГДП- катар на горните дихателни пътища

КЛБ- кръвно-ликворна бариера

КМБ- кръвно-мозъчна бариера

ЛП- лумбална пункция

МРД- менинго-радикулерно дразнене

МРС- менинго-радикулерен синдром

НИ- невроинфекция

НФС- назофарингиален смив

ОП- опутюнестична инфекция

ПЗП- пространствозаемащ процес

СУЕ- скорост на утаяване на еритроцитите

ЦНС- централна нервна система

ЧМН- черепно-мозъчни нерви

α_1 АТ- α_1 антитрипсин

α_2 МG- α_2 микроглобулин

CRP- С-реактивен протеин

CSF- цереброспинална течност

Ig A- имуноглобулин А

Ig G- имуниглобилин G

Ig M- имуноглобулин M

Въведение

Инфекциите на ЦНС са разпространени в цял свят, обхващат всички възрастови групи и се характеризират с висок леталитет.

На фона на днешните възможности за ранна и бърза диагностика в лицето на съвременната техника за образна диагностика, модерни молекулярно-биологични методики и нови терапевтични подходи, малко са инфекциозните заболявания, които могат да доведат до екзитус и острите инфекции на ЦНС са едно от тях.

Инфекциите на ЦНС са едно от заболяванията, претърпели най-голяма промяна от епидемиологична гледна точка през последните години. След въвеждането на масовите имунизационни програми прави впечатление все по-честото изолиране на щамове, невключени в състава на ваксините (63, 66, 89, 96, 103, 134).

Различават се първичен и вторичен менингит. Според локализацията на процеса се различават менингити, енцефалити, миелити, полирадикулоневрити, както и различни комбинации от тях.

Предизвикват се от различни етиологични причинители: вируси, бактерии, гъби, паразити и др. Може да възникнат както епидемично, така и спорадично. От етиологичните причинители най-често се срещат вирусите и бактериите (1, 8, 16, 172, 175). При имунокомпрометирани болни преобладават гъбичните и паразитните причинители (21, 22, 48, 52, 115, 138).

По биохимичен състав на цереброспиналната течност и патоморфологичните изменения в менингите се различават гнойни и серозни менингити. По литературни данни в над 70% от случаите се касае за серозен и в около 30% за гноен ликвор (25, 50, 247, 254). В България в 65% от пробите са с характеристика на серозен и 35% на гноен ликвор (2, 4, 6, 7, 9, 10, 11).

По-голямата част от серозните менингити се предизвикват от вируси, а болшинството от гнойните менингити-от бактериален причинител.

Основните направления, по които се работи в областта на НИ са: патогенеза, ранна и точна етиологична диагностика, комплексна съвременна терапия и профилактика с оглед намаляване честотата на леталитета и трайни неврологични усложнения. Продължава да се работи върху фармакологичната блокада на патогенетичните звена, което да подобри прогнозата по отношение на леталитета.

Въпреки всичко, все още остава висок процентът на етиологично недоказани менингити. Всичко това налага необходимостта от усъвършенстване на диагностичните подходи с цел ранно етиологично уточнение и стартиране на адекватно лечение.

Бъдещият успех в борбата с острите инфекции на ЦНС е свързан повече с разработването на превантивни стратегии в лицето на ефективни поливалентни ваксини, отколкото на нови терапевтични средства.

I. Литературен обзор

1. Етиологичен анализ на най-честите остри бактериални и вирусни менингити

1.1 Етиология на бактериалните менингити и менингоенцефалити

Епидемиологията на бактериалните менингити се промени в резултат на широкото използване на конюгирани ваксини и превантивното антимикробно лечение. Настоящият обзор цели да посочи и анализира промените, които настъпват по отношение на епидемиологията на бактериалните и вирусните менингити по света, настъпили след употребата на конюгирани ваксини.

През 50-те до 70-те години на миналия век в САЩ, на базата на микробиологични проучвания, са изяснени най-честите бактериални причинители на гнойните менингити, а именно: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, и *Streptococcus pneumoniae* (24, 25, 29, 34, 36, 73, 103, 110, 140).

С въвеждането на конюгирана ваксина срещу *H. influenzae* тип b, в САЩ и в няколко други държави етиологичта на бактериалните менингити драматично се промени (1, 8, 35, 37, 40, 46, 55, 66, 69). Най-често срещаните причинители на бактериален менингит за деца и възрастни са *S. pneumoniae* и *N. meningitidis*, тъй като ваксинациите срещу *H. Influenzae* тип b почти изцяло са ликвидирали този вид менингит при децата (57, 63, 76, 77, 90, 94, 125, 126, 149, 158). Останалите по честота етиологични причинители са: Enterobacteriaceae (3.5 %), *Staphylococcus spp.* (1.0 %), *Streptococcus spp.* (0.6 %) и *Pseudomonas* (0.3 %). За 33 % от случаите не е бил доказан бактериален причинител. Важно е да се подчертае, че децата под 15 годишна възраст съставлявали 79 % от случаите, а 45 % от тях са били на възраст по-малко от две години (50, 53, 70, 71, 72).

Haemophilus influenzae

Преди ерата на масовото прилагане на ваксина срещу *H. influenzae* тип b през 60-те години в САЩ този причинител е бил отговорен за 45 – 48 % от всички случаи на бактериален менингит (8, 70, 74, 75, 109, 133). През 2015 г. този процент наброява около 7 % (96, 99, 145, 158). Повечето от засегнатите са били деца на възраст под 6 години с пик между 6 и 12 месеца. След успешното приложение на ваксината в индустриализираните държави, броят на случаите на бактериален менингит с тази етиология спадна с повече от 90% (99, 103, 121, 122, 134, 166).

H. influenzae тип b остава основна причина за бактериалните менингити сред децата с висока честота на смъртните случаи. Въпреки рязкото намаляване заболяемостта от менингити, причинени от *H. influenzae* тип b, смъртността при заболяелите остава много висока (118, 119, 180, 181, 203, 206). Въпреки безспорните ползи на конюгираната ваксина срещу Hib, може да се получи така, че тя отваря ниша

за развитието на бактериални менингити причинени от друг серотипове *H. influenzae*, например серотип- а (187, 241, 267, 281).

Streptococcus pneumoniae

Към момента *S. pneumoniae* е най-разпространеният етиологичен причинител на бактериални менингити в САЩ и Европа (1, 3, 4, 6, 65, 110, 118, 216, 217). Седемвалентната ваксина включва седемте най-чести пневмококови серотипа (134, 143, 215, 242, 243, 249).

За напълно ваксинираните деца цялостната ефикасност на превенцията срещу инвазивни пневмококови заболявания, причинени от серотипове, съдържащи се във ваксината е 97,4 % (246, 251, 253, 255). Множество изследвания потвърждават появата на други инвазивни пневмококови заболявания, причинени от серотипове, невключени в седемвалентната ваксина-16А, 22F, 35В (172, 175, 259, 261, 267). Това подчертава нуждата от продължително наблюдение и развитието на ваксина, ефикасна срещу тези серотипове (211, 213, 255, 271, 276). Наличните 10-валентна и 13-валентни ваксини позволяват за в бъдеще да се провери ефикасността срещу останалите серотипове. И за двете ваксини се знае, че не осъществяват защита срещу серотип 22F и 35В. За разлика от индустриалните страни, в които инвазивните пневмококови заболявания се характеризират с висока заболяемост(202, 221, 237, 238) и ниска смъртност (202, 221), в развиващите се страни инвазивните пневмококови заболявания са водеща причина както за заболяемост, така и за смъртност, с честота 0,7 до 1,0 милиона смъртни случая годишно сред децата под пет годишна възраст.

Neisseria meningitidis

Neisseria meningitidis е на второ място по честота като причинител на БМ и единственият причинител на първичен гноен менингит. Чрез сероаглютинация те се подразделят на 13 серогрупи: А, В, С, D, X, Y, Z, Е, W-135, Н, I, К, L. По време на епидемии най- голям дял имат менингококите от група А, а в междуепидемичните периоди, тези от рупи В и С. Все по- често се изолират и представители на група Y и W-135(188, 193, 196, 287, 288).

Група А менингококите са причина за около 80- 85% от всички случаи на менингит- засегнати са повече от 400 млн. души, живеещи в 21- те държави-членки на „Африканския менингитен пояс“ от Сенегал до Етиопия. Повече от 98% от случаите в САЩ на инвазивни менингококови заболявания за спорадични. През 2008 в Съединените Щати серогрупа В (32% от случаите), серогрупа С (32% от случаите) и серогрупа Y (24 % от случаите) са отговорни за повечето от ендемичните заболявания, причиняващи менингит, съставляващи общо 53% от всички случаи (214).

Старите препоръки за превенция на инвазивните менингококови инфекции са включвали въвеждането на четиривалентна полизахаридна ваксина срещу серотиповете А, С, Y и W-135 за определени групи от хора, които са с повишен риск от заразяване (198, 286, 292). Тези ваксини съдържат менингококов полизахарид, конюгиран с

протеин по подобие на тетаничния токсид, дифтерийния токсид и CRM 197, които са имуногенни и предизвикват имунологична памет при малки деца.

Стерпрококи група В - *Streptococcus agalactiae*

Сред новородените стрептококите от група В са честа причина за менингит. Шейсет и шест процента от всички докладвани случаи на менингит, причинен от стрептококи група В са през първите три месеца от живота на децата (200, 239, 294, 295). Мета анализ, включващ седем клинични проучвания (включващ професии с и без повишен риск от заболяване) оценява спада с 30 пункта на ранно придобития неонатален менингит след интрапартална антибиотична химиопрофилактика (63, 66, 258, 273). През 90-те години на миналия век инцидентите на майчино-фетална инфекция със стрептокок от група В спадат от 1.7 на 0.6 случая за 1 000 живородени (201, 264, 268).

1.2 Етиология на вирусните менингити и менингоенцефалити

Въпреки големия напредък в областта на диагностиката на инфекциозните болести на ЦНС през последните десетилетия, броят на етиологично неизяснените случаи на енцефалит и/или менингоенцефалит с предполагаема вирусна етиология остава висок.

Над 22 европейски и северноамерикански проучвания, проведени в последните 10 години показват, че в повечето случаи диагнозата остава непотвърдена етиологично, като този процент според различните проучвания се движи между 28 и 91% (17, 18, 20, 31).

От изяснените етиологично случаи на вирусна инфекции на ЦНС, HSV- заема най- висок дял – 12 % от всички доказани случаи. Вторият по- честота причинител е VZV 8-9 % (64, 167). В педиатричната практика, преди масово въвеждане на ваксините срещу морбили и епидемичен паротит, чест етиологичен причинител са и вирусите на морбили и заушка. При малки, неимунизирани деца те могат да бъдат отговорни в до 10% от случаите на потвърден МЕ (282, 284). След въвеждането на масовите имунизации срещу тези причинители, честотата на предизвиканите от тях инфекции на ЦНС претърпява сериозен спад (19).

Херпесни МЕ. Херпес симплекс тип 1 и 2 (HSV-1/2). Херпес симплекс вирусните менингити и менингоенцефалити са най- честите вирусни инфекции на ЦНС сред възрастни и деца над шест месеца в Западна Европа. Честотата им варира между 5 и 10 случая на 1 000 000 население годишно (167). Заболяването се среща целогодишно. Пикът на заболяемостта е между 5 и 30 годишна възраст. HSV-менингоенцефалит засяга като имунокомпетентни, така и имунокопрометирани пациенти. Херпесните енцефалити се предизвикват по- често от HSV-1, докато HSV-2 има по- голямо значение при менингоенцефалитите и менингитите. В близо 95% от случаите с HSV-МЕ се доказва HSV-1, който се характеризира със силно изразена

невротропност и е причина за развитието на тежко протичащи хеморагично-некротизиращи енцефалити, засягащи предилекционно базалните части на темпоралния и фронтопариеталните дялове (169). Неонаталният менингит е най- често последица на заразяване *in utero* или по време на раждането с HSV-2. Заболяването се характеризира с изключително висока смъртност и оставено без адекватна терапия завършва в над 80% от случаите летално (167, 182). Въпреки обаче стартирането на адекватно противовирусно лечение, смъртността продължава да бъде висока и остава около 20%. Дори и при успешно проведено лечение, често се описват остатъчни неврологични прояви като епилептични припадъци и различни по тежест паметови нарушения.

Честотата на засягане на ЦНС при VZV е средно между 1-2 случая на 10 000 население (178). Най- често се проявява под формата на варицелен церебелит- 80%, 6-10 дни след появата на характерния за заболяването обрив. Клиника на полиенцефалит се описва при под 10% от случаите, като честотата ѝ е значително по- висока при пациенти с изразен имунен дефицит.

Influenza virus. Грипните вируси могат да предизвикат сериозно заболяване при лица от всички възрастови групи, включително и при напълно здрави индивиди. При хората над 65 г. заболяемостта е по-ниска, но процентът на тежките случаи и смъртността в тази възрастова група и при пациентите с хронични заболявания са най-високи.

При 12- 30% от болните с грип се развива различно по тежест засягане на ЦНС. В повечето случаи тези усложнения започват на 2- 4 ден от началото на заболяването (12, 17, 64). Най- често увреждането на нервната система се извява под формата на:

- токсичен мозъчен оток- 17,8%
- серозен или хеморагичен менингит- 2,4%
- Енцефалит- 1,7%
- Менингиенцефалит- 0,7% (12, 20, 150, 31).

По- рядко се наблюдават моно- и полиневрити, изолирани парези на *N. facialis*, диенцефалити и др. (79). По-малко от 10% от грипните менингити и менингоенцефалити се усложняват под формата на вторични бактериални невроинфекции.

Тежките неврологични усложнения при грип - менингит, енцефалит и менингоенцефалит се срещат по- често при грип тип В- в 7,5% срещу 2,2% от случаите с доказан грип тип А (85, 86).

Напредналата възраст и наличието на хронични заболявания са основните рискови фактори за възникване на тежки усложнения и за смъртта на около 1 милион души годишно. Много от тях могат да бъдат предотвратени чрез масово приложение на съществуващите високоефективни ваксини (117). Ваксинацията е основно средство за

профилактика на грипа и за предпазване от неговите усложнения. Разработени са безопасни и ефективни ваксини, които се прилагат повече от 60 години. При здрави хора противогрипните ваксини може да предотвратят 70 % до 90 % от заболяванията от грип (64, 210). При хората в напреднала възраст ваксината намалява тежкото протичане и усложнения до 60 %, а смъртните случаи с 80 % (257, 285, 300). Грипните вируси непрекъснато се променят, в резултат на което всяка година се появяват нови щамове, към които населението няма имунитет.

Ентеровирусни МЕ. Ентеровирусните менингити и МЕ засягат всички възрастови групи. Те съставляват между 10 и 20% от всички случаи на инфекции на ЦНС. Само в 5-10% от случаите на ентеровирусна инфекция, се описва засягане на ЦНС. Отговорни са основно вируси от род Coxsacki-B и ЕСНО. Най-честата клинична проява е менингитът- 75%, докато енцефалит се описва в по-малко от 15 % от случаите. По правило ентеровирусните менингити и МЕ преминават в рамките на няколко дни без остатъчни неврологични последици. Имунитетът след преболедуване е тивовоспецифичен и не предпазва от инфекция с други серотипове.

Заушков менингит. Заушката е повсеместно разпространено заболяване, засягащо предимно деца и значително по-рядко възрастни. Преди въвеждането на ваксината са заболявали основно деца на възраст между 2 и 15 години (178). Тежестта на клиничното протичане, както и честотата на усложненията са по-изразени при по-възрастни пациенти. Заболеваемостта в Европа достига 5.9/100 000 души (282). Засягането на ЦНС, под формата на менингит, е най-честото усложнение на заушката при деца- 70-75%. То настъпва две, до три седмици след подуването на паротидната жлеза. По литературни данни то се наблюдава при 3 до 15% от случаите. Отклонения в биохимичните показатели на ликвора се описват при 50% от болните, без да се установяват положителни проби на МРС (169). Енцефалитът се среща значително по-рядко- 15 %. Трайни неврологични последици, като хемипарези и хидроцефалия, се описват сравнително рядко.

Участието на **арбовирусите** в епидемиологията на острите вирусни МЕ е пряко зависима от сезонността и географското им разпространение. В някои ендемични региони те съставляват до 29% от доказаните случаи (210).

1.3 Етиология на НИ при пациенти с имуен дефицит

Токсоплазмоза. Въпреки, че в сравнение с 90-те години на миналия век заболяемостта е спаднала с около една четвърт, церебралната токсоплазмоза остава до днес най-честата и важна опортюнистична инфекция (ОИ) на ЦНС при ХИВ-позитивни пациенти (22). Почти винаги тя е следствие от рецидив на латентна инфекция с *T. gondii*, интрацелуларен паразит, инфектиращ птици, бозайници и хора. Заболяемостта в световен мащаб варира в широки граници. Докато за Северна Америка тя е сравнително ниска, то за Средна и Източна Европа тя възлиза на около 90 % от HIV позитивните пациенти с инфекция на ЦНС (189). Токсоплазмите имат подчертан афинитет към ЦНС. При рандомизирано проучване, обхващащо 140 случая в периода

между 1990-1996 г., 62% от пациентите са имали друго ХИВ-асоциирано заболяване, а между 1997 и 2004 г. този процент е бил 26 (115). Частта на болните с диагностициран ХИВ и церебрална токсоплазмоза се е увеличил от 20% на 49% (138). С въвеждането на нови поколения антиретровирусни медикаменти, преживяемостта при болните е подобрена значително. За 1990-1993 г. тя е била около 7%, между 1994-1996 г. – 29 %, а след 1997 г. тя достига 78% (173). През последните години не се наблюдава съществено подобрение по отношение на 5- годишната преживяемост. Въпреки това обаче, мозъчната токсоплазмоза продължава да бъде сериозно заболяване, особено през първите месеци след рецидива (22).

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML). PML е тежко демиелинизиращо заболяване на ЦНС. Причинява се от JC-Virus, повсеместно разпространен вирус от семейството на полиомавирусите. Антитела срещу този вирус са открити в голям процент от здравите хора, като според някои автори този процент може да достигне около 80 % (33, 47, 296). PML е класическа ОИ. Тежкият имунен дефицит е важна, но не и задължителна предпоставка за развитието на PML. При 75% от пациентите с манифестна инфекция броят на CD4 е бил под 100/μl., но при около 5-10% този брой е бил над 200 CD4 клетки/μl. След церебралната токсоплазмоза, PML е втората по честота неврологична ОИ при ХИВ- позитивни пациенти (27, 32).

Прогнозата, преди въвеждането на АРТ, е била изключително тежка. Времето от появата на първите оплаквания до леталния изход е било между 3 и 6 месеца (280, 298). Големината на вирусния товар няма прогностична стойност. Днес PML е ОИ с най-висок леталитет при болните със СПИН. Освен PML, при пациенти с имунодефицит се срещат с различна честота и други вируси, предизвикващи инфекции на ЦНС и при имунокомпетентни индивиди. Такива са: VZV- 5%; HSV- 4%; CMV- 3%.

Криптококов енцефалит. В Европа инфекциите предизвикани от *Cryptococcus neoformans* са редки. В Америка и Югоизточна Азия тя е доста по-честа и спада към едно от основните ХИВ- дефиниращи заболявания. *C. neoformans* се предава най-вероятно по въздушно-капков път. Екскрементите на птиците са най-важният резервоар на инфекцията. При имунокомпетентни индивиди белодробната инфекция протича инاپарентно (49). След белия дроб, втората по честота локализация на инфекцията е ЦНС. Поради тази причина при всяко съмнение за това заболяване е наложително изследването на ликвор (21, 48). По-рядко се наблюдават изолирани кожни засягания и лимфаденопатии. Други огнища, като засягане на костите, урогениталната система и гастроинтестиналния тракт, са изключително редки.

Криптококозата се проявява клинично винаги при тежък имунен дефицит. Според немски автори 87% от пациентите с криптококова инфекция са били с CD4-клетки под 100/μl (52, 301). Оставена без лечение, криптококозата завършва фатално. Терапията е комплексна и продължителна, налагаща болничен престой. Преди въвеждането на АРТ рецидивите са били чести, но днес са рядкост. Прогнозата значително се подобри, като смъртността от 64 на 100 болни, спадна на 15 на 100 (62).

2. Патогенеза на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

През последните години са събрани важни данни относно патогенезата на НИ. Те произтичат от редица фундаментални открития относно структурата и функцията на КМБ. Това е причината една от основните цели на дисертационния труд да бъде определяне нарушенията в структурата на КМБ като основен момент в патофизиологията на инфекциите на ЦНС.

Усилено се проучва участието на менингиалните и периваскуларните макрофаги в патогенезата на менингита (54, 65). Те съставляват между 60-70% от макрофагите в ЦНС. Същите трябва да бъдат разграничавани от микроглиалните клетки. Периваскуларните макрофаги, като неразделен компонент на КМБ, представляват първата линия на защита (41, 67). Експериментално е установено, че намаляването на броят им е свързано с по-тежко протичане на менингита и по-висока смъртност. Притокът на левкоцити към субарахноидното пространство също намалява при редуция на техния брой, въпреки повишените нива на съответните хемотаксични цитокини. Някои учени приемат, че менингиалните и периваскуларните макрофаги поддържат преминаването на левкоцити през КМБ (26, 28, 38). Това се изразява в отделяне на проинфламаторни цитокини още през най-ранните фази на възпалителния процес, водещо до ендотелно активиране и миграция на левкоцити през КМБ. Попадналите в ликворното пространство активирани имунокомпетентни клетки, отделят допълнително проинфламаторни цитокини, интерлевкини, туморнекротични фактори и свободни кислородни радикали, които са в основата на церебралния васкулит, вазогения, интерстициалния, цитотоксичния мозъчен оток и невроналната увреда.

Леталният изход е свързан с мозъчно-съдови увреждания, мозъчен оток и хидроцефалия, в резултат на повишеното вътречерепно налягане.

Причините за смъртта на болните могат да бъдат представени в няколко групи:

- Системен възпалителен отговор на макроорганизма, като част от хематогенната дисеминация на причинителя. Това води до левкоцитна екстравазация в субарахноидното пространство, исхемия и развитие на мозъчен оток.
- Стимулация на микроглията с отделени от нея проинфламаторни цитокини и хемокини, поддържащи непрекъснат хемотаксис на формени елементи от кръвта: макрофаги, лимфоцити и неутрофилни левкоцити към субарахноидното пространство.
- Вероятно директен токсичен ефект на бактериалните токсини върху невроните.

2.1 Кръвно - мозъчна бариера (КМБ)

За откривател на КМБ се приема Паул Ерлих в свои публикации от 1902 г.

Морфологичният субстрат на КМБ са мозъчните капиляри с редица структурни морфологични особености. Мозъчните капиляри притежават лумен с ширина около 6-12 μm . Стената им е съставена от еднослоен ендотел, върху който е разположен фин слой от ретикуларни влакна и пръснати микрофибрилерни снопчета. Разположените върху ендотелните клетки перицити, са свързани с последните чрез *zonula adherens*-контакти. За да могат да обезпечат потребностите от кислород и хранителни вещества на мозъчното вещество, мозъчните капиляри са разположени изключително плътно, като разстоянието между тях възлиза на около 40 μm (42, 45). За разлика от капилярите в периферията, капилярите в ЦНС са нефенестрирани и често се определят като плътни капиляри. Ендотелните клетки са разположени върху обща базална мембрана, която е с дебелина около 50 до 150 nm. Тя е изградена предимно от колаген тип IV, ламинин, фибронектин и протеогликани(60, 78). Перицитите са свързани директно с базалната мембрана. Те припокриват около 20-32 % от ендотела. Перицитите притежават многообразни функции, между които контрактилна, регулираща мозъчното кръвно налягане, стабилизираща и участват в процесите на неоангиогенеза. Върху базалната мембрана са разположени и астроцитните терминални крачета, които припокриват до 99% от базолатералната част на ендотелните клетки. Последните осигуряват снабдяването на невроните с хранителни вещества и поддържането на постоянна екстрацелуларната йонна концентрация. Броят на митохондриите в капилярния ендотел е изключително висок (91, 101, 105).

В обобщение: КМБ е локализирана в огромната мрежа от мозъчни капиляри и техните ендотелни клетки. Особеностите на тази бариера са следните:

- Нефенестрирания ендотел (изключение прави плексус хороидеус)
- Високо трансендотелно електрично съпротивление, дължащо се на *zonula occludens* контактите
- Ниска пиноцитозна активност
- Плътна базална мембрана
- Висок брой митохондрии (91, 101, 105).

Трансендотелното електрично съпротивление на мозъчните капиляри, в сравнение с това на другите органи, е изключително високо. То възлиза на около 1500-2000 Ω/cm^2 . При мускулните капиляри, за сравнение, то е около 30 Ω/cm^2 , а на мезентериалните капиляри- 1-2 Ω/cm^2 (97, 100, 102).

Zonula occludens контактите са различни при различните клетъчни типове по отношение на техния брой и морфология. Доказано е, че този брой корелира с големината на трансендотелното електрично съпротивление. Обемът на ликвора при възрастен човек е около 140 ml. При ежедневната продукция около 500ml, е установено, че скоростта на ликворна продукция е около 0,3-0,4 ml/min. С напредването на възрастта скоростта на филтрацията се понижава до 0,1 ml/min. Това оказва съществено

влияние върху стойностите на общия белтък в ликвора, особено при възпалителни процеси в ЦНС (88, 108, 130). Факторите, оказващи влияние върху скоростта на филтрация на ликвора, са: възрастта, телесната маса, мускулният тонус, стойностите на кръвното налягане, както и прекия контрол върху моториката на церебралните съдове от страна на ВНС (98).

От съществено значение за диагностиката на НИ е, че локален патологичен процес в структурата на КМБ във фронталната, темпоралната или париеталната област не води до повишаване стойностите на албумина в лумбалния сак. Това, че промени в албуминовата концентрация в супратенториалната област не водят до такива в лумбалната област, се обяснява с различната посока на оттичане на ликвора от супратенториалния регион директно чрез Пахионовите грануляции към сагиталния синус.

Най-точен показател, отразяващ функцията и интегритета на КМБ при възпалителни заболявания на ЦНС, е съотношението на албумина между ликвора и серума:

$$Q = \text{Alb}(\text{CSF}) / \text{Alb}(\text{Serum})$$

Албуминът е белтък, който се синтезира изключително извън мозъка в черния дроб, и неговото измерване показва нарушенията в дифузията на даден протеин от кръвта към ликвора, както и промени в скоростта на неговото оттичане и дренаж. Абсолютната стойност на албумина в ликвора е израз както на дифузионните процеси, така също и на скоростта на ликворното оттичане и резорбция. При патологичен процес, обаче, концентрацията на албумина е израз само на скоростта на ликворния отток. Ако тази скорост се забави, стойността на албумина релативно се увеличава (41, 174, 177). Албуминовият квотиент се променя в нелинейна, реципрочна функция с промени в скоростта на отток. Ако ликвор/серумните концентрации на други серумни протеини (ИгА, ИгГ, ИгМ) се сравнят с ликвор/серумната концентрация на албумина, отразяващ функцията на КМБ, ще определим процента на интратекално продуцирани белтъчни фракции, отнесен към общия им процент в серума (107, 164).

Нарушения във функцията на КМБ като израз на намален ликворен отток

Редица неврологични заболявания протичат с повишаване концентрацията на белтък в ликвора. Забавянето в скоростта на ликворния отток теоретично е напълно достатъчна, за да обясни всички промени в белтъчните концентрации при възпалителни заболявания на ЦНС. По-ранните интерпретации на повишената протеинова концентрация в ликвора са свързани с представите за морфологични структурни промени в КМБ, с образуването на своеобразна „ дупка“ в последната. Това би трябвало да обясни повишения пермеабилитет и намалената селективност по отношение молекулната маса на протеините между кръвта и ликвора (139, 185). Новите проучвания относно морфологията на КМБ доведоха до следните изводи: дори при наличие на тежки нарушения в пропускливостта на КМБ, селективността за отделни белтъчни молекули по отношение молекулната им маса, се запазва интактна (197, 204).

Зависимостта на пенетрацията от молекулната маса остава константна, тоест определената от дифузионната константа селективност не се губи. Дори и в условия на равновесие, достигнато няколко дни по-късно, концентрационните градиенти за големите молекули остават по-големи в сравнение с по-малките.

Следователно скоростта на ликворния отток е главният модулатор на белтъчната динамика (54, 102, 208). С актуалния модел, описващ ликворния отток, се обясняват много до сега неясни наблюдения върху патофизиологията на менингитите, менингоенцефалитите и други неврологични заболявания. При тежки бактериални гнойни менингити са налице: повишен ликворен вискозитет, висока плеоцитоза и менингеални сраствания. Пост мортем се доказват белтъчни комплекси и клетъчни остатъци в арахноидните възли на Пахионовите грануляции. Всички тези патоморфологични субстрати водят до понижаване на ликворния дренаж и релативно увеличение на всички белтъчни фракции в него.

В острата фаза на възпалителния процес първичната синтеза на имуноглобулини от клас IgM е класическа серологична имунна реакция. Последва смяна на IgM с IgG-антитела и постепенно намаляване до прекъсване синтезата на IgM, най-често в периода на реконвалесценция. Подобна смяна на IgM с IgG в ликвора не винаги се наблюдава (139, 177, 205). При първата ЛП в ликвора се откриват специфични за отделните причинители имуноглобулини, които могат да са от всички класове- IgG, IgM и IgA. Интратекалната синтеза на IgM не се приема за маркер на острата фаза на възпалителните процеси в ЦНС, както това важи за серума (197, 245). Тази разлика в протичането на интратекалната имунна реакция се счита за емпирична база в диференциално диагностичното значение на имуноглобулиновите фракции, представени в Райберовите протеинови диаграми.

Антитела и имунокомпетентни клетки достигат мозъка през КМБ. При интактен мозъчен паренхим не протича имунологична реакция. Концентрациите в ликвора на антителата, произхождащи от серума, са изключително ниски: за IgG- 0,2%, а за IgM- 0,03% от плазмените им стойности. В- и Т лимфоцитите, които също проникват през интактната КМБ, при нормални условия имат много кратко време на полуживот (270). Осъществяването на имунна реакция в ЦНС е израз винаги на патологичен процес. Той се определя от:

- Клетъчната и хуморалната имунна реакция на имунната система.
- Инвазията на имунокомпетентни клетки от кръвта в ЦНС.
- Особената имунна регулация на ЦНС.
- Имунокомпетентните мозъчни клетки, с техните про- и антиинфламаторни активности (мозъчен цитокинов профил).

При нормални условия от кръвта към ликворното пространство мигрират лимфоцити и моноцити. Там те просъществуват кратко време, като една част от тях

претърпява разпад. Остатъците им се дренират чрез “bulk flow” на ликвора през арахноидните възли към венозната кръвоносна система.

При патологични процеси заедно с активираните лимфоцити в субарахноидното пространство и мозъчния паренхим се откриват гранулоцити и макрофаги. Хуморалната имунна реакция в ЦНС се определя от перивазалните лимфоцитни инфилтрати, разположени предимно в пространството на Вирхоф-Робин (98, 108, 164). Там се осъществява пролиферация и функционална диференциация на мигриралите клетки. Антителата, които се откриват в ликвора, произхождат от разположените тук плазматични клетки. Докато Т-клетките имат сравнително кратко време на полуживот, В-клетъчните колонии биха могли да персистират и да пролиферират в ЦНС с десетилетия (41, 42, 45).

Ендотелните клетки, астроцитите и микроглията са имунокомпетентни мозъчни клетки. Олигодендоцитите и невроните са имунологично инертни.

Съществен принос за имунологичната регулация в мозъка имат различни цитокини. Това се определя от 3 съществени техни характеристики:

1. Функционален плеотропизъм
2. Функционално натрупване
3. Едновременно активираща и инхибиторна функция за отделните цитокини

Един и същи цитокин може да упражни различни ефекти върху различните тъкани и клетки (плеотропизъм), или различни цитокини да индуцират сходни ефекти в една клетка (редундантност) (100,185,245). Цитокините, в зависимост от тяхната концентрация, могат да имат както активираща, така и инхибираща функция. Чрез тези взаимодействия цитокините представляват съществена част на имунологичната сигнална система, свързваща имунната с нервната и ендокринната системи (26, 38, 174, 208).

2.2. Патогенеза на най-честите бактериални менингити

Много и различни бактерии могат да предизвикат инфекция на ЦНС. *Neisseria meningitides*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilis influenzae* причиняват около 90% от бактериалните гнойни менингити при хората (18, 19, 61).

Най- разпространена в миналото, а и днес в много райони на света, остава *N.meningitidis* и най-много проучвания има именно върху патогенезата на този причинител.

Основните етапи от патогенезата на БМ са следните:

- **Адхезия.** Причинителят се закрепя, благодарение на своите адхезивни пили (Pilin, PilC) и други адхезивни молекули (Opa, Opc), върху епителните клетки на лигавицата на oro-и назофаринкса. Там те могат да преживеят или да

персистиращи с месеци, без да предизвикват клинични оплаквания (носителство) (43, 58).

- **Инвазия.** Когато бактериите произведат достатъчно количество Орс-молекули и подходящия тип Ора, те се поемат от епителните клетки чрез процес, наподобяващ фагоцитоза. Трансендотелно найсериите достигат до субепителната съединителна тъкан. Това става само тогава, когато те не образуват или образуват прекалено малко количество капсулен антиген (56, 293). За последващата хематогенна дисеминация менингококите трябва да синтезират високо адхезивни пили, капсулен полизахарид, както и липоолигозахарид. Чрез способността си директно да увреждат клетъчните цилии, причинителите избягват мукоцилиарния защитен механизъм на респираторния епител. От друга страна антифагоцитарната капсула предпазва бактериите както от фагоцитоза, така и от литичното действие на компонентите на комплемента. Чрез продуцираната от тях ИгА1- протеаза те могат да избегнат действието на локалния хуморелен лигавичен имунитет (12, 17, 56). Човешкият организъм продуцира и ИгА2- антитела, срещу които найсериите не разполагат със специфична протеаза.
- **Увреда на тъканите.** Причинителят уврежда епителните клетки и води до развитието на васкулит. Последният става причина за развитието на тромбози, а доста често се наблюдават и некрози на съдовата стена. Така възникват типичните за менингококовата болест фокални хеморагично- некротични лезии, разположени по кожата, подкожието, субмукозно, дори и в синовиата. В тежките случаи се стига до развитието на консумативна коагулопатия и септичен шок-синдром на Уотърхаус-Фридериксен. По хематогенен път найсериите достигат до различни тъкани и органи, където образуват възпалителни огнища. Локализацията и тежестта на възпалителната реакция определят впоследствие протичането на клиничната картина и симптоматиката на менингококовата болест (12, 20, 58).

След успешно преодоляване на КМБ, причинителите достигат до субарахноидното пространство. Преминаването им се опосредства от тяхната способност да адхерират и инвазират ендотелните клетки на церебралните капиляри (61, 293). Достигнат ли веднъж до субарахноидното пространство, найсериите имат добри шансове за преживяване. Концентрацията в ликвора на имуноглобулини, компоненти на комплемента и фагоцити е значително по-ниска от тази на плазмата. Чрез действието на ендотоксина и ИгА1- протеазата, астроцитите, макрофагите и ендотелните клетки освобождават IFN- α и IL- 1, които индуцират менингеална възпалителна реакция. Цитокините стимулират експресията на адхезионни молекули (ICAM1, ICAM2, GMP140, ELAM1), както и образуването от левкоцитите на селектини и интегрини (CDL-DC18) (12, 17, 20, 61). Това става причина за миграция на гранулоцити в субарахноидното пространство и мозъчния паренхим. Там те освобождават съдържимото на своите гранули: проинфламаторни субстанции като протеази, арахидонова киселина и свободни кислородни радикали. Пермеабилитетът на КМБ се

повишава. Това е патофизиологичната основа на вазогения мозъчен оток. Впоследствие се развива капилярна хипоперфузия, предизвикана от вазоспастични фактори, с последваща исхемия с цитотоксичен мозъчен оток и клетъчна некроза.

При бактериален менингит **се повишава вътречерепното налягане**. В този процес участват три патогенетични механизма:

1. Мозъчен оток
2. Нарушение в оттока на ликвора
3. Първоначално увеличен мозъчен кръвоток, а впоследствие редуциране на мозъчната перфузия, с развитието на вторична исхемия и клетъчна некроза

Ако тези механизми не бъдат прекъснати навреме те предизвикват необратими невронални увреди и могат да доведат до фатален край.

Streptococcus pneumoniae е най-честият причинител на вторичен бактериален гноен менингит сред възрастните (25, 219, 247). Той, заедно с други капсулирани бактерии, представлява сериозен медицински проблем за пациенти с дефект на Т-клетъчния имунитет-аспленизъм, пациенти с хронични заболявания на дихателната система и пациенти над 65 годишна възраст (94, 207).

Подобно на менингококовата болест, и пневмококовата инфекция минава през определени патогенетични етапи в своето развитие.

- **Адхезия.** Първата стъпка в развитието на пневмококовата инфекция е колонизирането на лигавицата на ороназофаринкса. С помощта на адхезионни молекули-Protein PsaA, причинителят се свързва към глюкоконюгаторния рецептор, разположен върху епителните клетки. Наскоро описаната бактериална невраминидаза, чрез отцепването на сialова киселина, прави достъпни за пневмококите и други бактериални рецептори. Компонентите на бактериалната клетъчна стена активират полиморфонуклеарите като индуцират освобождаването на IL-1 β и TNF- α , които стимулират образуването на RAF-рецептори върху белодробните клетки (10, 11, 13, 291). Тези рецептори биват разпознати от бактериалните причинители и играят съществена роля в патогенезата на пневмококите.
- **Инвазия.** Как причинителят попада от горния респираторен тракт до дълбоко разположени органи и структури като средно ухо, околоносни кухини, бели дробове и в крайна сметка до системно кръвообращение до този момент не е напълно ясно. В долните дихателни пътища причинителят трябва да избегне елиминационното действие на цилиарния епител. Пневмолизинът потиска този защитен механизъм чрез разрушаване на респираторния епител. В същото време пневмолизинът потиска активността на гранулоцитите и лимфоцитите, а във високи концентрации, чрез образуване на пори в стената на последните, може да

доведе и до тяхната лиза (2, 4, 6, 14, 50, 68). Полизахаридната капсула притежава мощна антифагоцитна активност като маскира свързаните с бактериалната клетка компоненти на комплемента и блокира тяхната опсонизираща функция. По този начин те вече не се разпознават и от съответните им рецептори върху фагоцитите. Подобно на менингококите, пневмококите също продуцират ИгА-1 протеаза (7, 137, 143). Тя спомага за лигавичната колонизация на щамове, като разгражда локалните секреторни ИгА.

- **Тъканна увреда.** Тъканната увреда при пневмококовата инфекция е обусловена от развитието на системна възпалителна реакция. Муреинът, липотейхоевата киселина и пневмолизинът могат да активират системата на комплемента, както и да индуцират освобождаването на TNF- α и IL-1 β (207, 250, 254). Докато свързването на компонентите на комплемента върху структури от клетъчната стена на причинителите неутрализира тяхната опсонизираща активност, обусловено от полизахаридната капсула, проинфламаторното действие на отцепените компоненти C5a и C3a остава напълно запазено. Тежкият ход на лобарната пневмония и менингоенцефалита са свидетелство за особеното значение на системната възпалителна реакция върху патогенезата на пневмококовата инфекция (2, 4, 6, 186).

Haemophilus influenzae е Грам (-) плеоморфна пръчица. Най-важният фактор на патогенността е полизахаридната й капсула. При някои от щамове капсулата е изградена от полирибитолфосфат. *H. influenzae-b* е най-доминантният серотип. Безкапсулни щамове се наблюдават често при локални инфекции, но все по-често се изолират и при системни инвазивни заболявания у възрастни хора и у новородени (9, 14, 297). Липополизахаридът, както и капсулният полизахарид опосредстват преминаването на причинителя от ороназофаринкса в системно кръвообращение.

H. influenzae притежава поредица от гени, чиято експресия чрез фазова вариация сам регулира. Фазовата вариация се обуславя от повтарящи се ДНК-елементи, чиито брой по време на репликацията варира (152, 156).

Друга важна от патогенетична гледна точка характеристика на бактерия е способността му да свързва и интегрира в собствения си геном чужда ДНК, включително и ДНК-остатъци от генома на клетките на гостоприемника. Тази негова способност му дава възможността да експресира молекули сходни по структура с тези на еукариотната клетка. По този начин имунната система не разпознава винаги патогенния причинител като такъв- явление известно като антигенна мимикрия (80, 95). Последното се приема за особено важно при инвазията на ЦНС.

Друг важен фактор на патогенност е отделяната от бактерия ИгА-1 протеаза, благоприятстваща тъканната колонизация. Секреторните ИгА аглутинират *H. influenzae* върху лигавицата и опосредстват механичното му отстраняване. ИгА-1 протеазата

потиска този процес (50, 106). *H. influenzae* може да образува биофилм на повърхността си при определени условия (среден отит, менингит). Образуването на биофилм затруднява в значителна степен антибиотичното лечение на инфекцията.

След въвеждането на масовата имунизация срещу *H.influenzae* серотип В (HiВ) на преден план излизат заболявания, асоциирани с безкапсулни хемофилусни щамове, които поради спецификата в структурата си не могат да бъдат профилактирани с наличните ваксини срещу HiВ (6, 7, 9, 240).

2.3 Патогенеза на вирусните менингити

До засягане на ЦНС се стига най- често в рамките на системна вирусна инфекция. Най-честият път на проникване на вирусите е хематогенният (113).

В противоречие с по-ранните схващания, на съвременния етап се счита, че вирусите преодоляват КМБ сравнително лесно. Засягането на ЦНС зависи пряко както от степента на вiremията, така и от състоянието на имунната система на гостоприемника. Предполага се, че вирусите преодоляват КМБ, както чрез директно атакуване на ендотелните клетки на капилярите, така и чрез пиноцитоза (153, 154). Отделни причинители достигат до мозъка и чрез ретрограден аксонален транспорт (вирусът на беса, HSV). Необходимо е наличието на няколко неблагоприятни фактора, за да може от сравнително леко протичаща вирусна инфекция да се стигне до развитието на менингоенцефалит. При пациенти с имунен дефицит се стига в по- голям процент до засягане на ЦНС в хода на остра вирусна инфекция.

Ентеровирусите представляват голямо семейство патогенни за човека вируси. Характеризират се с многообразна клинична картина и тежест на протичане. Те са едни от най- честите причинители на вирусни менингити и менингоенцефалити (136, 141).

Входна врата за инфекцията могат да бъдат лигавиците на горните дихателни пътища и тънкото черво, в чиито епителни клетки протича първичната репликация на вируса. Това води до бързо разпространение на причинителя и засягане по съседство на големи участъци от лигавиците с последващата от това симптоматика (грипоподобни симптоми, гастроентерит). Преминаването на вирусите през *lamina propria* в системното кръвообращение и развитието на вiremия дава възможност за инфектиране на голям брой вътрешни органи и структури: кожа, мускули, менинги, мозък, сърдечен мускул, панкреас. Предполага се, че инфектирането на менингите и на мозъчния паренхим става с участието на CAR-рецепторите (Coxsackie-Adenovirus-Receptor) (144, 155). Последните представляват трансмембранни рецептори, експресирани върху голям брой клетъчни типове. След инвазия в клетката, вирусът я унищожава чрез активиране на програмирана клетъчна смърт-аптоза. Инфекцията по правило протича остро и се самоограничава.

HSV – 1 / – 2 След проникването на причинителя през лигавиците на дихателните пътища и по- рядко през наранена кожа, вирусът осъществява първична репликация в епителните клетки и кератиноцитите. Той има подчертан невротропизъм.

Чрез ретрограден аксонален транспорт вирусът достига до задните рогца на гръбначния мозък или до сетивното ядро на тригеминалния нерв. На тези места вирусът може да се размножава, но не и да се елиминира от тях. Вирусна ДНК може да се докаже в ядрата на невроните до края на живота на човека (167, 289). Там вирусната ДНК се представя като екстрахромозомни епизоми, в които само LAT-генът (latency-associated transcripts) се транскрибира усилено. В това състояние, известно като латенция, инфекциозни вирусни частици не се образуват. Патоморфологичните промени при HSV-1 се свързват с развитието на хеморагично-некротични лезии, засягащи основно базалните части на темпоралните и фронтални дялове. За HSV-1 НИ трябва да се мисли винаги при наличието на симптоми, показващи темпорален възпалителен процес (12, 178). HSV-2 енцефалитът протича със сходна патоморфологична находка. Не редки са случаите на развитие на остър миелит, със засягане предимно на торакалния и лумбосакралния сегмент (156, 169).

VZV Входна врата на инфекцията са лигавиците на ороназофаринкса и конюнктивата. В епителните клетки на лигавицата протича първичната вирусна репликация. Чрез кръвоносните и лимфните съдове в *lamina propria* вирусът достига до регионалните лимфни възли. След първична виремия той се разпространява до органите на РЕС. Последващата вторична виремия е свързана с разпространение на причинителя до кожата и лигавиците и появата на характерния мехурчест обрив по кожата и енантем по лигавицата. По подобие на HSV-1 и HSV-2, VZV също има подчертан невротропизъм (157, 182). От кожните и лигавичните лезии той атакува сетивните нервни окончания и чрез ретрограден аксонален транспорт достига до сетивните рога на гръбначния мозък и ядрата на ЧМН. Там вирусът остава в латентно състояние като само отделни гени от неговия геном се транскрибират усилено. Реактивирането на вирусната репликация е причина за развитието на вторична инфекция с херпес зостер. Неврологичните усложнения могат да се развият както при първична, така и при вторична форма на инфекцията-варицелен и херпес зостер менингоенцефалит (159, 150, 167). В повечето случаи усложненията настъпват, съпътствани от зостерен ганглионит. Най-честата неврологична проява е серозен, бързопреходен менингит. Енцефалитът, възникнал в хода на херпес зостер офталмикус, може да доведе до развитието на грануломатозен васкулит на съдовете от басейна на *A. carotis interna*. Това може да доведе до развитието на ипсилатерален мозъчен инфаркт седмици до месеци след отшумяването на острата инфекция (162, 169). Възпалителните процеси в засегнатите сетивни ганглии вероятно са причината за наблюдаваната в продължение понякога на месеци пост- HZV-невралгия.

ГРИП Грипният енцефалит представлява остро възпалително заболяване на главния мозък и на неговите обвивки. Възниква като усложнение на заболяването грип. Грипните вируси притежават пантропни свойства. Нито един от известните щамове не притежава истински невротропни свойства (12, 17, 18, 61). Грипните вируси оказват токсично влияние на рецепторите на кръвоносните съдове, в частност тези на мозъка. Патогенетичните механизми при грипната инфекция са свързани с директния цитопатичен ефект на вируса върху ендотела на кръвоносните съдове. Това води до

пристенно тромбообразуване с последващи дисциркулаторни явления в главния мозък (12, 43, 56). В главния мозък се установява тромбоза на кръвоносните съдове, тромботични васкулити, малки и огнищни кръвоизливи, периваскуларни инфилтрати. Наблюдава се хиперемия и оток на веществото и обвивките на мозъка с малки хеморагични огнища, деструктивни изменения на ганглийните клетки и на миелиновите влакна (20, 297). В случаите на хеморагичен грипен енцефалит се установяват малки и обширни кръвоизливи в мозъчното вещество (17, 18, 58, 61).

3. Клиника на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

Клиниката при бактериалните менингити се владее от сходни клинични синдроми, независимо от етиологичния причинител. В повечето случаи началото е остро, с висока температура. Характерно е мъчителното главоболие, неповлияващо се от приема на аналгетици, както и упоритото повръщане, което не води до облекчение. Обикновено около втория – третия ден от началото на заболяването се появява и менингорацикулерният синдром. Той включва симптомът на вратна ригидност в комбинация или не със симптомите на Керниг и Брудзински. Вратната ригидност е най-честият симптом на синдрома, докато останалите симптоми могат да липсват (25, 68, 106). Класическата триада от вратна ригидност, фебрилитет и количествени нарушения в съзнанието се установява само при около 50% от случаите с доказан бактериален менингит (127, 129, 132). Чести за заболяването са и количествените и качествени промени в съзнанието: от сомнолентност до сопор и кома, психомоторна възбуда, гърчове. Появата на гърчова симптоматика при възрастни пациенти над 60-65 годишна възраст в първите 24 часа от началото на заболяването е лош прогностичен белег, свързан с висок леталитет (137, 165, 194). Други ранни признаци, определящи лоша прогноза, са: загубата на съзнание, ритъмно-проводни нарушения, напредналата възраст, придружаващи заболявания, нисък сбор точки по Глазгоу кома скалата (Glasgow Coma Scale), както и ритъмни нарушения в дишането. Сравнително бързо в хода на заболяването се появяват и белезите на мозъчен оток. Те включват наличието на патологични рефлексии от групата на Бабински-Опенхайм, преходни парези и парализи на ЧМН, клонус на стъпалото и пателата. Бързата им регресия, последвана от повторното им появяване е сигнал, че мозъчния едем не е овладян терапевтично. Липсата на фебрилитет и белезите на МРС, особено при пациенти в напреднала възраст или такива с тежки подлежащи заболявания, не изключват заболяване от гноен менингит (260, 274, 297).

Бактериалният менингит в около 7% от случаите може да бъде клинична проява на друго огнищно инфекциозно заболяване, като бактериален ендокардит, особено ако от ликвора се доказват нетипични причинители като *Staphylococcus aureus* или *Salmonella*. По-рядко се диагностицират болни с клиника на Австрийски синдром: пневмококов менингит, ендокардит и пневмония (50, 106, 207).

Особености в клиничното протичане на менингита в зависимост от етиологичния причинител:

3.1 Остри бактериални менингити

1. Гноен менингит, причинен от *N. meningitidis*

Инкубационният период на менингококовата болест е няколко дни (4 – 5 до 12 – 15 дни). В 50% от случаите в началния стадий на инфекцията се наблюдава инфекция на горните дихателни пътища, най- често фарингит. Останалите 50% от пациентите не съобщават за никакви други оплаквания преди появата на неврологични симптоми. Менингококовата болест може да протече толкова фулминантно, че да доведе до екзитус в рамките на часове (80, 247, 254).

Менингит Гнойният менингококов менингит се развива класически при около 40% от болните, като гнойните колекции са съсредоточени основно по конвекситета на мозъка. Петдесет до седемдесет процента от пациентите показват белези на пурпуроподобни или конфлуиращи кръвоизливи по кожата и лигавиците като симптом на хематогенна дисеминация на причинителя (2, 4, 6, 260). В лезиите се откриват жизнеспособни дялящи се микроорганизми. При 75% от болните има белези на менингеално дразнене до напълно разгърнат МРС. Нелекуван менингококовият менингит води до фатален изход в до 85% от случаите (7, 9, 10, 11, 275). В следствие на образувалите се основно интратекални сраствания, при много пациенти често има остатъчни неврологични нарушения като: намаление и/или загуба на слуха, нарушение в говора, понижен интелект, епилептични припадъци. В 10-20% от случаите тези последици са доживотни.

В 5% от случаите менингококовото заболяване може да протече под формата на бронхопневмония или септичен артрит (283).

2. Гноен менингит, предизвикан от *S. pneumoniae*

Пневмококовият менингит е вторичен, след отити, мастоидити, синусити, ЧМТ, пневмония. Характерен е както за ранната детска възраст, така и при пациенти в напреднала възраст. Началото на заболяването е остро с фебрилитет, ранно настъпващи промени в съзнанието до кома, гърчове и бързо развиваща се огнищна неврологична симптоматика (9, 10, 13, 14, 135, 274). При децата характерен симптом е хиперестезията. МРС се задържа за по – дълъг период от време. Често се наблюдават остатъчни неврологични прояви: глухота, моторна афазия, парези и парализи, хидроцефалия. Леталитетът е висок и достига до 30% (2, 4, 10, 11, 194, 219).

3. Стрептококови менингити- *Streptococcus spp.*

По отношение на клиничното си протичане трудно се различават от пневмококовите менингити. Често се срещат при кърмачета и малки деца, както и при пациенти над 65 години. По подобие на пневмококовите менингити, и стрептококовите инфекции на ЦНС са вторични, след прекарани кожни инфекции, ендокардити, ОКГДП (2, 14, 240, 247). Предразполагащ момент за инфектиране на новородените със стрептоки група В са преждевременното раждане и хипоксията на плода (25, 129, 132). Най- характерни са дихателните нарушения, хиперестезията, гърчовете. Сравнително бързо може да настъпи септицемия и септичен шок. Входните

врати на инфекцията при по – големи деца и възрастни са: среден отит, мастоидит, холестеатом, пневмония. Началото на заболяването обикновено е подостро, а промените в съзнанието се явяват по – късно. Често се развива огнищна неврологична симптоматика и по подобие на повечето вторични бактериални менингити, МРС се задържа за по – дълъг период (4, 6, 68, 80). Характерно за зеленеещите стрептококи е високата им склонност за кратък период от време да образуват абсцес, с всички произлизащи от това усложнения. Заболяването протича тежко с леталитет около 30% (7, 9, 13, 283, 297).

4. Гноен менингит, причинен от *H.influenzae*

Заболяването е характерно повече за деца под две годишна възраст (7, 9, 250). Случаите при възрастни са рядкост и възникват след ЧМТ, неврохирургични интервенции, отити, синусити, ликворея (254, 260). Клинично хемофилусният менингит прилича на инфекция със стрептококи група В. Често срещани симптоми при децата са висока температура, бомбирана голяма фонтанела, парези и парализи, огнищни неврологични прояви, а типичен синдром на МРД често липсва (90, 94, 118, 158). При деца под една година заболяването може да протече фулминантно и да завърши фатално за няколко часа. Леталитетът при хемофилусния менингит е под 5%, а след въвеждането на НiВ- ваксината в редица страни заболяването отстъпва от водещата позиция по честота на разпространение (140, 143, 145, 158).

3.2 Остри вирусни менингити

Вирусите са най-честите причинители на синдрома на асептичен менингит. За асептичен менингит говорим при наличие на клинични и параклинични данни за невроинфекция и бактериалните култури от ликвора са негативни. Най- честите вирусни причинители са: ентеровируси, HSV-1/2, грип, VZV, CMV, EBV, HIV, грип, причинителите на морбили и заушка.

Обичайно болните с ОВМ се представят с главоболие, фебрилитет и белези на МРС в съчетание с характерна ликворна находка (2, 6, 7, 136, 153). Главоболието при ОВМ е с фронтална и ретроорбитална локализация, придружено с фотофобия и се усилва при движение на очните ябълки. В повечето случаи е налице вратна ригидност, която е леко изразена или се получава само в крайна антефлексия. Конституционалните симптоми включват: общо неразположение, миалгия, гадене, повръщане, коремни болки и/или диария. Пациентите са потиснати или сънливи. При наличие на тежки промени в съзнанието, гърчове или други симптоми - проява на огнищна мозъчна лезия, трябва да се мисли за енцефалит или друга алтернативна диагноза (12, 17, 20, 61).

Характерната ликворна находка на синдрома на асептичен менингит е: лимфоцитна плеоцитоза (25 – 500 кл./ μ L), белтък в границите на нормата или леко повишен (0,2 – 0,8 g/L), глюкозахия в границите на референтните стойности и леко повишено вътречерепно налягане (100 – 350 mmH₂O) (12, 17, 18, 20, 66, 156).

Освен при вируси синдромът на асептичен менингит се наблюдава при:

туберкулоза, лептоспироза, невроборелиоза, невросифилис и др.

В повечето случаи продължителността на вирусните менингити е около 10 – 14 дни и в само 10% от случаите се наблюдава протрахирано протичане.

Остър вирусен менингоенцефалит (ОВМЕ) е тежко инфекциозно заболяване на ЦНС, налагащо бързо и адекватно поведение по отношение на диагностика и терапия. ОВМЕ се проявява предимно под формата на спорадични случаи. В Европа едни от най-честите причинители са ентеровирусите (113, 141, 144, 155). След тях по честота се нареждат HSV-1/2, арбовирусите, морбили, рубеола, EBV, HIV и LCMV (159, 275, 291).

Менингоенцефалит, предизвикан от ентеровируси

Началото е остро, с прояви на висока температура, вратна ригидност, силно мъчително главоболие, гадене и повръщане, неносещо облекчение. Заболяването се среща при всички възрастови групи (9, 10, 11, 13, 106, 219). Началото на клиничните оплаквания наподобяват тези при менингококов гноен менингит. За разлика от последния, обаче, при ентеровирусния менингит плеоциозата в ликвора е ниска с преобладаване на мононуклеарните лумфоцити (при ранно, в рамките на първите 72h, извършена лумбална пункция гранулоцитите може да преобладават) (12, 13, 14, 135). Менингитът завършва с пълно оздравяване в рамките на няколко дни, без остатъчни неврологични оплаквания. През последните години прави впечатление зачестилото изолиране на ЕСНО-вирус серотип-30 при болни с доказан ентеровирусен менингит (141, 154, 156, 162). Други серотипове ентеровируси могат да причинят неврологични прояви.

Остра вяла парализа. По подобие на полиовирусите голям брой други ентеровирусни серотипове могат да предизвикат енцефалит, прояви на ОВП, а в много редки случаи дори и булбарна парализа. Това е особено характерно за ентеровирус серотип 71(289).

Таблица 1. Заболявания на ЦНС предизвикани от ентеровируси

Заболяване	Вирусен тип
Асептичен менингит	Coxsackie/ЕСНО и други ентеровирусни типове; през последните години често ЕСНО 30
Остра вяла парализа	Полиовируси 1-3; многобройни други ентеровируси
Енцефалит/менингоенцефалит	Ентеровирус 70, 71; ЕСНО вируси 2, 6, 9, 19

HSV-енцефалит (HSV-1-енцефалит – 85 %, много по-рядко предизвикан от HSV-2- 10 – 15 % се проявява най- често в рамките на първична инфекция и представлява животозастрашаващо заболяване (113, 127, 129, 132). Клинично са налице симптоми на енцефалит: гадене, повръщане, епилептични припадъци, силно главоболие, висока температура с количествени и качествени нарушения в съзнанието до кома, отпадна неврологична симптоматика (7, 9, 13, 152, 207). Чести са проявите, вследствие дисфункция на АНС. В редки случаи HSV могат да причинят трансверзален миелит с прогресираща симетрична парализа на долните крайници. Реактивирана латентна HSV инфекция може да се прояви с периферна увреда на ЧМН (парализа на Bell) или полиневрит на краниалните нерви (160, 162).

При преживелите често се наблюдават остатъчни неврологични прояви за дълъг период от време. Ниската честота на HSV-енцефалит (3 – 4 случая на 1 000 000 души население на година) на фона на високата заболеваемост от първична HSV-инфекция говори за наличие на имунна слабост, опосредстваща неврологичните прояви на инфекцията (12, 289, 291). При една част от пациентите се откриват спонтанни или унаследени мутации в гена за TLR-3-рецептора и важният за осъществяването на неговата биологична функция Unc93b- протеин (297).

Симптомите на херпесен менингит включват мъчително главоболие и позитивен синдром на МРД. Както при повечето вирусни менингити, по – голямата част от пациентите се възстановяват напълно. Важна диагностична особеност е ранното увеличение на полиморфонуклеарните левкоцити в ликвора, подменена впоследствие от мононуклеарна плеоцитоза.

HSV са най-честият причинител на рекурентния лимфоцитарен менингит (Синдром на Mollaret) (155, 158).

VZV-енцефалит. Засягането на ЦНС при варицела се проявява при около 0,1% от болелите и се характеризира със симптоми на менингеално дразнене и прояви на

остра церебеларна атаксия, които са с добра прогноза. Други възможни, потенциално тежки усложнения на ЦНС, са: асептичен менингит, трансверзален миелит, синдром на Гилен-Баре и Reye-синдром (4, 68, 157, 260). В единични случаи е възможно да се развият миокардит, корнеални лезии, остър гломерулонефрит, артрит, кръвоизливи и хепатит. При инфекция с варицела през първия триместър на бременността има опасност от развитието на т.н. вроден варицелен синдром, включващ кожни промени, неврологични симптоми и аномалии (мозъчна атрофия, парези, мускулни крампи), очни поражения (микрофталмия, хориоретинит, катаракта) и скелетни аномалии (11, 13, 159).

Неврологични промени при грип. Нервната система се засяга във всички случаи на грипна инфекция и се проявява с главоболие, болезненост при движения на очните ябълки, болки в мускулите, сънливост или безсъние. Грипен енцефалит най-често се развива към края на вирусната инфекция, дори 1-2 седмици след преминаване на острия период на инфекцията (12, 17, 18, 50, 95, 106, 127). Състоянието на болния отново се влошава, повишава се телесната температура, възникват характерните мозъчни симптоми – главоболие, повръщане, световъртеж, леки менингеални симптоми. На този фон се появява признаци на възпалителни процеси в мозъка, които обикновено протичат субклинично. Възможно е засягане на периферната нервна система под формата на невралгия на троичния и на големия тилев нерв, на поясно-кръстен и шиен радикулит, засягат се и симпатиковите ганглии (14, 20, 58, 61).

При децата по-често се развива менингоенцефалит, изразен в така наречената психосензорна форма. Острият период на заболяването се характеризира с внезапно начало и с ежедневни повишения на температурата или колебания в рамките на седмица от 37 до 39 °C (19, 20, 61, 293). Децата страдат от силно главоболие и повръщане.

Като цяло протичането на грипния енцефалит е благоприятно. Заболяването продължава от седмица до месец и завършва с пълно оздравяване.

3.3 Особености в клиничното протичане на инфекциите на ЦНС при пациенти с имунен дефицит

Болестните промени на НС при HIV инфекцията са едни от основните клинични проблеми на пациентите. Промените са обусловени от първично засягане на НС от вируса или вторични, вследствие увреждане на НС от опортюнистични инфекции или неоплазми. Най-честите опортюнистични инфекции са: токсоплазмоза, криптококоза, PML, CMV, сифилис, *Mycobacterium tuberculosis*, HTLV-инфекция (21, 32, 115).

Токсоплазмоза. Промените от страна на ЦНС при токсоплазмоза протичат по 2 типа: дифузен или фокален менингоенцефалит (130, 138, 173, 189). Клиниката се определя от локализацията на огнището и в повечето случаи започва остро. В кратки срокове може да се развият неврологични прояви, имитиращи пространство заемащ процес. Те са свързани с локализацията на некрозата и микроглиалните нодули и

включват парези, говорни и сетивни нарушения (22, 115, 173).

Често първична изява на заболяването може да бъде различно по тежест психично отклонение или епилептичен припадък (189). Главоболието, в комбинация с повишена температура, са по скоро нетипични. Сравнително рядка, но важна първична манифестация е токсоплазменият хориоретинит.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия-PML. Въпреки, че симптомите при PML показват доста широк спектър, обусловен от локализацията на демиелинизиращите огнища, клиниката и протичането имат общи характеристики. Наблюдават се когнитивните нарушения: от леки концентрационни смущения до тежка деменция (27, 47, 280). Най – чести са моно- и хемипарезите, говорни и зрителни нарушения. Възможни са и епилептични припадъци (32, 33, 298). Нарушенията в сетивността, фебрилитетът и главоболието са по – редки симптоми и говорят по – скоро за церебрална токсоплазмоза (44, 47, 296).

Криптококов енцефалит. Енцефалитът е най – честата форма на засягане на ЦНС (80%) от *C. Neoformans* (21, 49). Типични са главоболието, фебрилитетът и прогресивно напредващи нарушения в съзнанието (48, 52). Паралелно с това се наблюдават и нарушения в походката, слуха, зрението, както и парези, най – често на ЧМН. Почти винаги вътречерепното налягане е повишено. Синдром на МРД в повечето случаи липсва. В случаи с придружаващо белодробно засягане водещите симптоми са на атипична пневмония с непродуктивна кашлица и болки в гърдите (62, 301).

4. Диагностика на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

Освен данните от клиничния преглед, за пълна и окончателна диагноза, са необходими и параклинични изследвания. Те могат да бъдат както рутинни, така и специфични. Рутинните имат повече ориентировъчен характер и дават най-обща представа за това каква най- вероятно е инфекцията-бактериална или вирусна. ПКК, СУЕ, CRP и фибриногенът имат диагностично значение. При БМ се наблюдава левкоцитоза с олевяване, силно ускорено СУЕ и повишени стойности на фибриногена. Нормален или намален брой на левкоцитите при БМ се приема за лош прогностичен белег (171, 234, 235). Протеинограмата-общ белтък, албумин и гамаглобулинови фракции в серума, отнесени към тези в ликвора, също имат диагностично значение (168, 170, 176, 184). Изследването на чернодробно-бъбречните показатели нямат висока информативна стойност по отношение НИ.

За окончателната диагноза на НИ ликворната диагностика е от основно значение.

Точната анамнеза, комбинирана с ранни системни и неврологични симптоми, е достатъчно основание за предприемане на диагностична лумбална пункция (ЛП). Според някои автори, при добър терапевтичен отговор, не се налага повторно изследване на ликвора, но при липса на такова е необходимо провеждането на последващи ЛП и други диагностични методи (КАТ, ЯМР) (123, 124, 146, 147). КАТ

преди ЛП се препоръчва винаги при нарушено съзнание, парализа на очевдигателни нерви, нарушения в зрението, афазия и др. (142, 212, 216). КАТ при менингит, без усложнения, е малко вероятно да даде отклонения.

Нормалната цереброспинална течност съдържа нисък брой клетки (0 – 4 клетки/ μ l) и ограничено количество белтък (0,2% от общата концентрация на белтъка в серума). Това определя бистрия воднист изглед. Клетките винаги са лимфоцити и моноцити, като броят им при малките деца е толкова по – голям, колкото по – малко е детето; примерно при деца между 0 и 3 месеца количеството им е около 20-25 клетки/ μ l (30, 58, 81, 83). При тежък БМ броят на левкоцитите се повишава в диапазон 1000- до над 10 000 кл/ μ l. Обикновено преобладават неутрофилите - 80 – 95 %. При ВМ клетките са предимно моноклеарни, но често в най-ранните етапи на един ВМ се наблюдава полиморфонуклеарна плеоцитоза (93, 104, 111, 112).

Дори и при нормален брой клетки в ликвора, не бива да се отказваме от диференциално броене. Пет процента от бактериалните менингити протичат с нормална плеоцитоза (84, 87, 111).

Съставът на електролитите е идентичен с този на кръвта.

Друга съставна част на ликвора с диагностично значение е белтъкът. За нормални се приемат стойности между 0,24 и 0,66 g/l. По- голямата част от белтъците в ликвора – 80% произхождат от кръвта. Колкото по – голяма е молекулната маса на една белтъчна молекула, толкова по- бавно тя достига до САП и респективно толкова по – ниска е нейната концентрация в ликвора. Концентрационното съотношение ликвор/серум на плазмените протеини е обратно пропорционално на тяхната молекулна маса и варира от 1:30 до 1:10 000 (албумин-1:200; ИгМ-1:3000) (128, 190, 191, 192). Времето необходимо за установяване на равновесие на протеините между кръвта и ликвора варира също съответно на молекулната им маса. За албумина е необходим около един ден, докато за ИгМ-няколко дни. Концентрацията на белтъците с плазмен произход в ликвора от вентрикулите и от базалните цистерни към лумбалния сак се увеличава постепенно в съотношение: 1: 1,6: 2,5 (β - trace- Protein) (83, 195, 209).

Протеините с мозъчен произход в ликвора съставляват около 20% от общата им концентрация (81, 199, 217). Характерно за тях е, че съдържанието им в ликвора е в пъти по – високо, отколкото в плазмата и за разлика от серумните протеини, концентрацията им намалява в посока вентрикули-цистерни-лумбален сак. Съдържанието, както на кръвнзависимите протеини, така и на ЦНС-специфичните белтъци се влияе съществено от скоростта на лимфния отток. Това е особено изразено при тежки възпалителни заболявания на ЦНС, където скоростта на лимфния дренаж е значително забавена (176, 222, 223, 224).

Увеличаването на общия белтък е израз на патологичен процес в ЦНС, но нормалните стойности не го изключват (84, 218, 220, 225). БМ протичат с изразена протеиноракия, със стойности често >1.0 g/l, а при ВМ те за значително по – ниски-до

около 1.0 g/l.

Ликворната захар е съставка на ликвора с важно диагностично и диференциално-диагностично значение. Нормално съотношението ликворна към плазмена захар трябва да бъде около 0,7: 1 (от 2,3 до 4,4 mmol/l) (232, 233, 236). Хипогликорахията може да се дължи на усилена гликолиза от мозъчната тъкан, нарушен транспорт през КМБ, повишена усвояемост от клетките в ликвора. При БМ, особено ТБК менингит захарта в ликвора може да спадне до 0 mmol/l. Поради по-ниската плеоцитоза при ВМ, ликворната захар в повечето случаи остава нормална.

Концентрацията на нискомолекулни вещества в ликвора също зависи от тази в плазмата. Аминокиселините преминават в САП чрез различни транспортни механизми, като в зависимост от отделната АК, съотношението ликвор плазма може да варира от 1: 1 до 1: 40 (146, 191, 244, 248).

Концентрацията на витамин С в ликвора е около 6 пъти по – висока от тази в кръвта.

Наличието на случаи с нормална ликворна находка и клинични данни за инфекция на ЦНС налага изследване на други съставки на ликвора с диагностично значение.

Лактатът и пируватът имат диагностично значение преди всичко при БМ. Рефернтните стойности на ликворния лактат са между 1,1 и 2,8 mmol/l. Източници на лактат могат да бъдат мозъчното вещество, левкоцитите и самите бактерии (199, 229, 230, 231). Приема се, че той отразява метаболитните процеси в мозъчния паренхим. Ето защо определянето му е полезно в диференциално-диагностичен план между БМ и ВМ (128, 146, 226, 227). За разлика от БМ, при ВМ лактатната концентрация остава нормална. Нивото му е в корелация с общия брой на левкоцитите в ликвора. Не се наблюдава пряка зависимост между лактатната концентрация и етиологичния причинител, но те корелират сигнификантно с ниските нива на ликворната захар. Лактатът може да бъде повишен и при други заболявания, затова стойностите му трябва да се приемат като допълнителен диагностичен показател отнесен към клиничната картина и резултатите от лабораторните изследвания (176, 192, 223, 256).

Определянето на пируват в ликвора има второстепенно значение. Съотношението лактат/ пируват > 40 се приема за лош прогностичен белег свързан с висок леталитет (5, 9, 10, 170, 216).

Някои от цитокините, отделени от имунокомпетентните клетки в хода на възпалителен процес на ЦНС, също могат да се използват като диагностичен и диференциално-диагностичен маркер между БМ и ВМ. IL- 6 е увеличен при БМ, а при болни с ВМ нивата му са относително ниски. При БМ се повишават и концентрациите на TNF- α за разлика от ВМ, където нивата им остават нормални (30, 195, 227).

През 90-те години за първи път е установена връзката на прокалцитонина като показател за степента и хода на системен възпалителен отговор към бактериални и

гъбични инфекции (225, 226, 228). При здрави хора прокалцитонинът е неоткриваем или с много ниски серумни нива $< 0,5 \text{ ng/ml}$. Последващи проучвания показват, че той е значително повишен при системни бактериални инфекции и бързо се нормализира при подходяща антибактериална терапия. При вирусни инфекции или възпалителни състояния от неинфекциозен характер той остава в норма или е само леко повишен. Все още не ясен механизъмът на увеличена синтеза на прокалцитонин при септични състояния. Тези негови характеристики го правят ценен диференциално-диагностичен маркер при менингити, чиято генеза е трудно да се изясни чрез обичайно използваните изследвания. При пациенти с БМ той е повишен, докато при такива с ВМ остава в нормални граници (11, 13, 14, 222, 223). Трайно повишени стойности или последващо увеличение на концентрацията на прокалцитонина в хода на БМ се свързва с неблагоприятно клинично протичане или неподходящо терапевтично поведение (233, 234, 236, 244).

Основни качества на всеки микробиологичен метод са: специфичност и чувствителност.

Микробиологичното изследване на ликвор включва: директна бактериоскопия и посявки върху специфични хранителни среди. Резултатите от ликворните култури са положителни между 70 – 85% от пациентите, които не са получавали антибиотична терапия (58, 104, 248, 266). Пробите могат да се отчетат минимум след 24 до 48 часа. Поради ред особености, свързани с методиката на посяване и култивиране, ликворните култури могат да бъдат негативни. Ето защо се търсят по- специфични и бързи методи на диагностика: латекс аглутинация, PCR, ELISA, газово-течна хроматография, имунофлуоресцентен тест и др.

Оцветяването по Грам е бърз, ориентировъчен и евтин метод, но ефикасността му може да намалее с до 20 – 25 % при пациенти, предварително лекувани с АБ (5, 9, 11, 263, 266). Методът позволява идентификация в зависимост от причинителя в 60 – 70% .

Много по – надежден и все по – често прилаган метод е латекс аглутинацията. Методът е изключително полезен за бърза диагностика на БМ. Резултатите са на разположение 15-20 мин. след извършване на ЛП. Особено подходящ при болни, предварително лекувани с АБ.

Понякога, въпреки характерните клинични данни, ликворната находка дава резултати, които трудно могат да се интерпретират диагностично. В такива случаи трудно може да се реши дали се касае за бактериален или вирусен менингит. В тези случаи ценен метод с диагностично и диференциално значение е изследване на имуноглобулиновите фракции-трите класа имуноглобулини и остро фазови белтъци ($\alpha 1\text{AT}$, $\alpha 2\text{Mg}$, CRP) в ликвора и съпоставянето им с тези в серума (124, 142, 147, 279). От петте класа имуноглобулини само 3 се срещат нормално в ликвора- ИгА, ИгГ и ИгМ, като за последния има противоречиви данни. Това е така, тъй като един от механизмите за увеличаване концентрацията на ИгМ в ликвора е през нарушена КМБ, а

относителната молекулна маса на ИгМ е около 900 kDa, поради което той най – трудно преминава КМБ (176, 184, 191, 192). Доказано е, че увеличението на ИгГ в ликвора възниква независимо от нивото на ИгГ в серума и не се обуславя от повишения кръвно-мозъчен пермеабилитет (93, 111, 225, 233). Повишените нива на трите класа антитела в ликвора е много по – изразено при БМ в сравнение с ВМ (10, 30, 216).

При някои БМ се описва характерна ликворна находка: при невроборелиоза-трикласова имуноглобулинова реакция с преобладаване на ИгМ; невролуес-едно- или двукласова имуноглобулинова реакция с отсъствие на ИгА; невротуберкулоза с доминантна ИгА синтеза (199, 212, 270).

ВМ, за разлика от БМ, показват по – еднотипна ликворна находка. Най – важните отличия са невисоката плеоцитоза, нормалните стойности на лактата, липсата на ИгА-синтеза по време на първичната диагностична пункция и почти интактна КМ.

Бактериален менингит. Ранното силно увеличение на общия белтък, заедно с изразената плеоцитоза и повишен лактат, е типичната находка в ликвора при бактериален менингит.

Диференциален анализ на имуноглобулините не е рутинен метод за диагнозата на БМ, тъй като при провеждане на ЛП в ранните етапи на заболяването имуноглобулинова реакция все още не е налична (184, 191, 222, ,248).

Пациенти на антибиотична терапия, непосредствено след началото на клиничните оплаквания, се възстановяват по правило без развитие на интратекална имунна реакция за нито един от класовете антитела (212, 216, 217). С нормализирането на пропускливостта на КМБ в рамките на няколко дни, следва и нормализиране на ИгА, ИгГ и ИгМ-квотиентите и албумина (147, 168, 170, 277). Подобен модел на протичане е характерен особено за стрептококовите и стафилококовите менингити. В зависимост от причинителя, обаче, се наблюдават и изключения. Така например, при менингококов менингит в около 40% от случаите и при пневмококов менингит в около 25% от случаите по време на първата диагностична лумбална пункция, се описва отчетлива интратекална ИгА синтеза. При нито един от проучените случаи не се описва ИгГ или ИгМ хуморална реакция (228, 229, 236). При пациенти с ИгА синтеза в рамките на менингококов менингит не се наблюдават системни или локални възпалителни реакции извън ЦНС, за разлика от пациентите с пневмококов менингит, при които в 90% от случаите е била налична инфекция извън ЦНС-среден отит или холестеатом. Важно от диференциално-диагностична гледна точка е, че ИгА синтеза се среща и при интратекален абсцес, първичен интрацеребрален лимфом и особено при ТБК менингит. В детската възраст установена интратекална ИгА синтеза може да бъде симптом и на адренолевкодистрофия (191, 225, 230, 256).

Невроборелиоза. Трикласовата имунна реакция с преобладаване на ИгМ-фракцията и тежко нарушена пропускливост на КМБ съставляват типичната находка при невроборелиоза (195, 220, 223). Тази комбинация, с доминантна хуморална ИгМ реакция, силно редуцирана скорост на , наличие на интратекални ИгМ съдържащи

активирани В-лимфоцити, има диагностична специфичност 96% и диагностична сензитивност-70% (235). Допълнителното доказване на интратекални антиборелийни специфични антитела повишава сензитивността на 80%. За сравнение чувствителността на PCR за доказване на борелийна ДНК в ликвора възлиза на около 40% (235, 244). Важно е да се отбележи, че като интратекалната моноклонална антиборелийна хуморална имунна реакция, така и олигоклоналната трикласова имунна реакция с доминантна ИгМ синтеза може да персистира в ликвора години след пълното излекуване на инфекцията (235).

Невротуберкулоза. Поради ниската честота на невротуберкулозата в Европа в миналото, диагнозата често е била поставяна със закъснение. Днес, във връзка със зачестилите случаи на ТБК менингит като коинфекция при ХИВ позитивни, значително се подобри диагностиката на това заболяване. Златен стандарт за диагноза остава идентифицирането на *Mycobacterium tuberculosis* в ликвор при директно оцветяване на култури (236, 244, 248). Методът е често фалшиво отрицателен, а бактериалните култури изискват култивиране между 2-8 седмици. Това е причината за въвеждането на по – бързи и доказателствени методики. Доминантна интратекална ИгА-синтеза, в комбинация с тестове за тежка увреда на КМБ (високи албуминови стойности в ликвора), изразена плеоцитоза и значително повишен лактат са показателни за невротуберкулоза. Увеличението на концентрацията на лактат в ликвора настъпва по-бавно и е доста по – отчетливо през втората контролна лумбална пункция (244, 256). Заедно с това изследване, което на практика няма диференциално-диагностичен аналог при невротуберкулозата - доказването на бактериален генетичен материал чрез PCR-методика е изключително важен диагностичен способ. Още в първите 24 часа от началото на заболяването в ликвора на 90% от пациентите може да се докаже генома на *M. Tuberculosis* (244). С помощта на специални PCR-техники (nested PCR) могат да бъдат избегнати фалшиво позитивни резултати. Интратекалната ИгА синтеза се доказва в 85% от случаите при първична диагностична лумбална пункция, а при вторична контрола-в близо 100% (256, 263). ИгМ-синтеза се установява на значително по – късен етап от заболяването. Поради тази причина при ТБК-менингит интратекалната синтеза на специфични ИгА се приема като ранен маркер на инфекция в сравнение с ИгМ. При доказана ИгА-имунна реакция трябва да се вземе под внимание в диференциално-диагностичен план и възможността за развитие на някои други бактериални менингити, мозъчен абсцес, както и първичен церебрален лимфом, налагащо последващо диагностично доуточнение.

HSV- енцефалит. Първите антитела, които могат да бъдат доказани в ликвора при херпесен енцефалит са от клас ИгГ и се появяват около 7-10 ден от началото на заболяването (167, 169, 182). Херпесният енцефалит се характеризира с междинна като стойност протеинорахия ($Q\ alb < 20 \times 10^{-3}$) и плеоцитоза < 300 кл./ μ л. Важен диференциално-диагностичен критерий по отношение на бактериалните менингити се явява нормалната стойност на лактата. Интратекалната хуморална реакция както при HSV енцефалит, така и при VZV затихва бавно и може да персистира с години. Интратекалната ИгГ синтеза може да протече едновременно и с образуване на ИгМ

(<50%) и ИгА (<20%) (184, 190, 192).

VZV-менингоенцефалит. И при VZV инфекция на ЦНС PCR за доказване на вирусна ДНК в ликвора се явява предпочитан диагностичен способ. Този метод е успешен в около 60% от случаите (178, 182). Характерни и тук са ниската протеинорахия и плеоцитоза. Интратекална синтеза на специфични антитела се наблюдава в половината от случаите с менингоенцефалит между първия и шестия ден от началото на заболяването с максимум около 10-я-12-я ден. Не се развива ИгА имунна реакция и само в единични случаи-ИгМ (154,155).

ХИВ-енцефалопатия. Ликворната находка при ХИВ-инфекция зависи много от фазата на основното заболяване. Най – ранните лабораторни белези на хронична ХИВ-енцефалопатия са лекостепенна плеоцитоза, свързана с появата на активирани плазмоцити, последвана от интратекална синтеза на анти-ХИВ антитела (21, 48). Във фаза I и II на хроничната ХИВ-инфекция по правило КМБ остава интактна. В стадий III се наблюдава леко повишаване на ликворната белтъчна концентрация. Олигоклонални антитела от клас ИгГ се доказват в 47% от случаите във фаза I, 67% във фаза II и в 84% в стадий III (33, 47).

Менингити и менингоенцефалити, предизвикани от опортюнистични инфекции.

Опортюнистичните инфекции (ОИ) на ЦНС, като токсоплазмоза, се характеризират с интратекална ИгГ, ИгА и ИгМ-синтеза в около 50% от случаите, повишен албуминов коефициент в 75% от случаите и плеоцитоза в 44%. *T.gondii* и *C.neoformans* са най-честите причинители на мозъчен абсцес при пациенти с ХИВ-инфекция-стадии С3-СПИН (44, 138, 296). Ликворният синдром се състои от лимфоцитна плеоцитоза, умерена до висока протеинорахия и повишени стойности на ликворния лактат. Доказването на интратекални специфични имуноглобулини е с важно диференциално-диагностично значение и помага за отдиференциране на множеството мозъчни лезии, доказани чрез СТ и ЯМР, като например токсоплазмени грануломи от първичен мозъчен лимфом (115, 173, 280).

Появата на интратекално образувани анти-СМV-антитела се свързва в началните стадии на заболяването със съответната клиника извън ЦНС. При 20% от пациентите обаче в напредналата фаза на заболяването се наблюдава интратекална имунна реакция без извънмозъчна симптоматика (27, 32).

α 1-антитрипсинът е острофазов белтък, който се открива както в норма, така и в ликвори при БМ и ВМ. При определяне съдържанието му в ликвора при БМ, ТБК-менингит и ВМ, най-висока е концентрацията му при ТБК и ВМ (278).

α 2-микроглобулинът е важен показател за пропускливостта на КМБ. Нивото му в ликвора значително се повишава при БМ. Според някои автори той участва в активирането на цитокиновите каскади (278).

CRP е белтък, който се синтезира в черния дроб и се среща в серума на здрави хора в концентрация около 0,8 mg/ml. Той е изключително чувствителен, но неспецифичен

показател за тъканно увреждане. Според някои автори CRP в ликвора дава информация, равностойна на клетъчната, белтъчната и микробиологичната находки. Много автори подчертават въз основа на ранното му повитивирание (в рамките на първите 6 часа след началото на възпалителната реакция) голямата надеждност за ранна диагностика при невроинфекциите (5, 270, 277, 279). Приема се за точен и бърз метод на отдиференциране на БМ от небактериални менингити. За няколко дни нивото на CRP се понижава и отразява най – ранния терапевтичен отговор, много преди спадането на температурата. Повторното му повишаване в оздравителния период се приема като лош прогностичен белег, говорещ за настъпване на усложнения от органичен характер (5, 277). Няма корелация между серумното и ликворното съдържание на CRP. Отчитането му в САП винаги се приема за патологично (5, 279). Затова е уместно при невроинфекции определяне концентрациите му и в ликвора.

PCR. Полимеразно верижната реакция позволява изключително точно доказване на бактериална или вирусна генетична информация в ликвора. Това е техника за in-vitro размножаване (амплификация) на определени ДНК/РНК остатъци от патологични причинители. Чувствителността на метода е еднаква както в безклетъчен центрофугиран, така и в съдържащ цели клетки ликвор (5, 9, 10, 266).

Доказателствената стойност на PCR при HSV-енцефалит възлиза на около 98%; при ТБК-менингит на около 90%, а при невроборелиоза тя е само около 30-40% (5, 9, 11, 263). Поради тази причина PCR се препоръчва като рутинен аналитичен метод само при ограничен брой неврологични заболявания: HSV-енцефалит, VZV-енцефалит и ганглионит, CMV-менингоенцефалит и ТБК-менингит (173, 189).

5. Лечение на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

Успехите на лечението на инфекциите на ЦНС зависи от ранното започване на адекватна етиологична и патогенетична терапия, включваща антимоноцитна терапия и поддържане на жизнено важните функции.

5.1 Лечение на БМ. Противовирусна терапия.

HSV-енцефалит. Ацикловирът е медикамент на първи избор. Стандартната доза е 10-15 мг/кг i.v. с продължителност минимум 14 дни. Дозата може да се увеличи до 60 мг/кг/ден, доза, която се препоръчва особено при неонатален HSV-2-енцефалит (2, 3, 9, 11, 13, 23, 39). При имунокомпрометирани пациенти продължителността на лечебния курс трябва да се удължи до 21 дни. Лечението с ацикловир трябва да започне веднага, дори само при съмнение за херпесен енцефалит. Без лечение HSV-1-енцефалитът достига смъртност около 70%, а трайни неврологични увреди се наблюдават при около 30% (2, 3, 14, 92, 167). Ранното стартиране на антивирусна терапия редуцира смъртността до под 20%. Напредналата възраст на пациентите и наличието качествени и количествени нарушения в съзнанието се приемат за лош прогностичен белег. При добър клиничен ход и отрицателен резултат от PCR-изследване на ликвор, терапията

може да бъде преустановена след няколко дни (14, 15, 59, 82).

Има докладвани случаи на имунодефицитни пациенти с ацикловир-резистентна HSV-невроинфекция. Като алтернатива в такива случаи се препоръчва фоскарнет в доза 60мг/кг i.v за 3 седмици (2, 3, 9, 23, 116).

Други вирусни менингоенцефалити. За лечението на CMV-енцефалит се препоръчва приложението на ганцикловир в доза 5 мг/кг i.v. При тежки форми на инфекцията е удачна комбинация с фоскарнет.

Терапията на енцефалит, предизвикан от HHV-6, също включва приложението на фоскарнет и ганцикловир, самостоятелно или в комбинация (116, 131, 151).

Специфична противовирусна терапия срещу ентеро- и арбовирусни невроинфекции към този момент не е достъпна. Има описани случаи на успешно лечение на H1N1-асоцииран грипен енцефалит с оселтамивир и римантадин.

Патогенетична терапия. Изучаването на патогенезата дава възможност и за създаване на нови средства, чиито механизъм на действие е съобразен с патогенезата на конкретния етиологичен причинител. Ранното разпознаване на симптомите на мозъчен оток и дихателна недостатъчност са от решаващо за прогнозата значение. Фулминантните енцефалити водят до екстремно увеличение на мозъчното налягане. За преодоляване на мозъчния оток се прилагат осмотични диуретици и флуидотерапия.

Кортикостероиди при вирусен менингоенцефалит са показани само при животозастрашаващи състояния и при неусложнен енцефалит не се препоръчват (161,163).

При развитие на епилептични гърчове към терапията се добавят антиконвулсанти. Депресивният ефект на бензодиазепините върху дихателния център, както и потенциално аритмогенното действие на фенитоина също трябва да бъдат съобразени.

5.2 Лечение на БМ. Етиологична терапия.

Емпиричната антибиотична терапия трябва да бъде започната възможно най-бързо след провеждането на ЛП, а при витални показания дори и преди нея (9, 11, 13, 14, 179). Започва се с широкоспектърна антибактериална терапия, покриваща трите най-чести бактериални причинители: *N. meningitides*, *S. pneumoniae* и *H. influenza*. След микробиологично изследване, доказване на причинителя и изработена антибиограма, терапията може да бъде коригирана.

Таблица 2. АБ-терапия при гноен менингит и менингоенцефалит (европейски препоръки за 2016 г.)

Възраст	Предполагам причинител	Медикамент на избор
Новородени	Gram +/-; стрептококи гр. В.	Цефтриаксон + Ампицилин
1 м. до 6 г. Възраст	Менинго- пневмококи	Цефтриаксон
<6 г. възраст	Пневмококи, менингококи, листерия, стрептококи, <i>H. influenzae</i>	Цефтриаксон + Ампицилин
Шънт- инфекции		Ванкомицин + меронем или цефтриаксон

Макар и в редки случаи антибактериалната терапия в началото крие и някои рискове. Тъй като при нейното приложение се стига до бактериолиза на причинителя, лечението може да стимулира освобождаването на биологично активни продукти от клетъчната стена-ЛПЗ от Gram отрицателните бактерии и липотейхоева киселина и пептидогликан при стрептококите. Въпреки това обаче е доказано, че третираните с антибиотик причинители отделят значително по – малко количество ендотоксин в сравнение с тези, оставени без етиологично лечение (2, 3, 9, 183). Следователно постигането на бърз бактерициден ефект остава главна цел на етиологичната терапия.

Патогенетична терапия. Дексаметазонът редуцира значително смъртността и процента на трайни неврологични последици, особено при пациенти над 55 години (3, 161, 163). Доза 4x10 мг/ден в първите 4 дни, след това 4x4 мг/ден. Добре е кортикотерапията да започне малко преди или заедно с антибактериалното лечение (2, 3, 161). От особено значение са и мерките от общ характер: приложението на аналгетици, антиконвулсанти при данни за епилептични пристъпи, антипиретици, поддържане на водно-електролитното, алкално-киселинното равновесие и изоосмия.

5.3 Ход на лечението, усложнения и прогноза.

Успехът от лечението се изразява в бързото клинично подобрене на пациента. Провеждането на контролна ЛП след 24- 48ч. е удачно с цел доказване елиминирането на причинителя само при клинично и лабораторно неповлияване от терапията. При все още персистираща бактериорахия е уместна промяна в терапевтичния подход. При неусложнено протичане терапията продължава една седмица при менингококов, две

седмици при пневмококов и три седмици при листериен, стафилококов и други менингити, причинени от Gram отрицателни причинители (252, 269, 272).

При пациенти с прекарана остра инфекция на ЦНС нарушенията в пропускливостта на КМБ могат да се задържат до две седмици и не кореспондират с ефекта от антибактериалното лечение (217, 218, 235).

За лоша прогноза допринасят локалните интракраниални усложнения като: тежък мозъчен оток, хидроцефалия, съдови усложнения (артериит, авторегулаторни нарушения на съдовете, тромбоза на синусите), както и системни усложнения като: септичен шок, дисеминирана консумативна коагулопатия, белодробна недостатъчност (ARDS-syndrome), неадекватна секреция на АДХ (290). Смъртността при бактериален менингит, в зависимост от причинителя, се движи между 5 – 35%. Около 50% от преживелите развиват дълготрайни неврологични увреди (2, 3, 9, 11, 24, 25, 149).

За прогностични фактори се приемат:

- Видът на изолирания причинител
- Напредналата и ранната детска възраст
- Форми на протичане с доказан причинител в ликвор и ниска плеоцитоза
- Късното започване на адекватна антибиотична терапия

II. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1. Цел и задачи.

1.1 Цел:

Цел на настоящия труд е съвременен анализ на невроинфекциите по отношение тяхната вирусна и бактериална етиология, основни патогенетични механизми, особености в клиничното им протичане, специфична клинично-лабораторна диагностика и терапевтични подходи.

1.2 Задачи:

1. Да се проучи съвременната етиология на бактериалните НИ.
2. Да се проучи съвременната етиология на вирусните НИ.
3. Да се проучат клиничните характеристики на бактериалните и вирусни НИ
4. Да се анализират основни клинично-лабораторни изследвания при болни с вирусни и бактериални НИ.
5. Да се проведе имуноелектрофореза и турбидиметрия на проби от серум и ликвор с оглед въвеждане на съвременни диагностични методи за определяне процентното съотношение на интратекално синтезирани имуноглобулини при НИ и патологичните промени в структурата на кръвно-мозъчната бариера и ликворната динамика.
6. Да се изготви съвременен алгоритъм за диагностично-терапевтичен подход при пациенти със съмнение за невроинфекция.

2. Материали и методи.

2.1 Материали

Настоящото проучване включва проспективно и ретроспективно изследване на всички пациенти, хоспитализирани за периода от 2011 до 2015 г. включително в I^{-ва} Клиника на СБЛИПБ „проф. Иван Киров“ ЕАД, гр. София, суспектни или с вече доказана остра инфекция на ЦНС.

Клиничното изследване стартира със снемане на подробна анамнеза на пациентите за време и начало на оплакванията и тяхната характеристика. В случаите, в които това не е възможно (нарушение в съзнанието) анамнезата е снемана от близките и придружаващите медицински екипи. От значение са началото и продължителността на оплакванията, както и придружаващите утежняващи фактори (артериална хипертония, предхождаща инфекция на горните дихателни пътища и средното ухо, имуносупресия, захарен диабет, заболявания на кръвта, различни по тежест нарушения в имунната защита, хирургични интервенции, особено неврохирургични). При постъпването на всички пациенти е снет щателен неврологичен статус. Нарушението в съзнанието е оценявано съгласно Glasgow coma scale (GCS) като показател за степента на нарушение

на съзнанието при мозъчен оток. Последният се приема за задължителен компонент на острите инфекции на централната нервна система.

2.2 Методи

В проучването са включени пациенти с клинични и клинично – лабораторни данни за остра инфекция на ЦНС.

На всички пациенти е снета щателна анамнеза и е проведен пълен сомато-неврологичен статус.

Клинични и клинично-лабораторни изследвания са провеждани по време на хоспитализацията, както и при изписването. Динамиката и нормализирането на неврологичния статус е много важен критерий за изхода от заболяването. При пациентите са провеждани стандартни лабораторни изследвания: хематологични (ПКК; ДКК; СУЕ); биохимични изследвания, киселинно-алкално състояние; йонограма и изследване на ликвор. В ликвора са изследвани броят на клетките посредством камера на Фукс-Розентал с вместимост 3,2 mm³; изследвани са стойностите на ликворната захар и белтък, както и флокулационните проби на Панди, Павлович и Ривалта.

(Клинична лаборатория към СБАЛИПБ „проф. Ив. Киров“ с ръководител д-р И. Габърска.)

- Микробиологични и вирусологични изследвания

При пациентите са извършвани микробиологични и вирусологични изследвания на ликвор: микроскопия по Грам; латекс-аглутинация; серологични изследвания - ELISA, латекс-аглутинация; молекулярно-биологични тестове - PCR. Вирусните тестове включват изследване за грип; херпесни вируси; ентеровируси; полиомавируси и ХИВ. Допълнително по конкретни показания са изследвани гърлен секрет, хемокултура, урокултура, носен и ушен секрет, секрет от рана.

(Микробиологична лаборатория към СБАЛИПБ „проф. Ив. Киров“ с ръководител д-р И. Томова; НЦЗПБ и Национална референтна лаборатория по вирусология.)

С цел определяне степента на нарушение в пропускливостта на КМБ, при седем болни с различен етиологичен причинител изолиран в ликвор, наред със стандартните клинично-лабораторни изследвания, се проведе електрофоретично изследване паралелно в проби от серум и ликвор. В пробите бяха измерени и съпоставени концентрациите на албумина и три основни класа имуноглобулини: IgA; IgM и IgG.

(Централна лаборатория към УМБАЛ- Александровска с ръководител Проф. д-р Д. Свинаров.

- Статистическа обработка

Статистическият анализ включва непараметрични и параметрични тестове за оценка на статистически значима разлика между изследваните групи. За ниво на значимост за

отхвърляне на нулевата хипотеза е избран $p < 0,05$. Категорийните разлики между отделните групи са анализирани посредством основни статистически параметрични и непараметрични методи:

- Дискриптивен анализ
- Кростабулация
- Вариационен анализ
- Дисперсионен анализ
- Регресионен анализ
- Критерий хи – квадрат

За оценка на силата на тези асоциации е използван 95% доверителен интервал на разликите.

3. Резултати

Пациентите са 116 на брой - 57 мъже и 59 жени, на възраст от 0 до 85 години. Схематичните разпределения по пол и възрастови групи са представени на фигура 1.



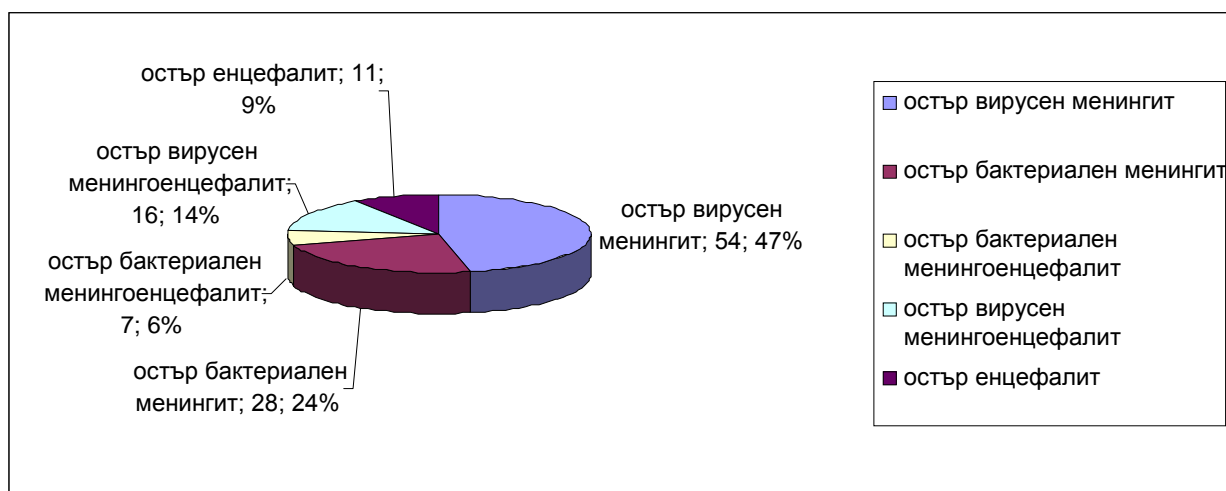
Преобладаващата възрастова група е между 18 и 40 години, следвана от тази между 0 и 18 годишна възраст. В най – малък брой са пациентите над 65 годишна възраст, Табл. 1.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по възрастови групи

възраст	брой	%
0 до 18 г.	37	31,9
18-40 г.	50	43,1
40-64 г.	18	15,5
65 и над 65 год.	11	9,5
Общо	116	100

Разпределението по диагнози на включените в настоящото проучване 116 пациенти е следното, Фиг. 2. Близо половината от тях са с клинични и клинично-лабораторни данни за остър вирусен менингит – 54 (47%). По честота следва острият бактериален менингит – 28 (24%). Остър вирусен менингоенцефалит е налице при 16 (14%), а остър бактериален менингоенцефалит – при 7 (6%).

Фиг. 2. Разпределение по диагнози на 116 пациенти с НИ



3.1 Резултати от клинично-епидемиологично изследване

Епидемиологична анамнеза. Както се вижда от фигура 3 данни за посещение в колективи са налице при повече от половината пациенти: при 75 пациенти (67%).



На фигура 4 е показано, че предхождащи заболявания са установени при малко повече от половината болни – в 68 случая (59 %).



Анализът на предхождащите заболявания показва, че в основата си това са възпалителни заболявания на дихателните пътища (остър катар на горните дихателни пътища, хрема), следвани от пневмония и отит.

На фигура 5 са показани предхождащите заболявания при пациенти с невроинфекции.

Фиг. 5 Предхождащи заболявания при пациенти с невроинфекции

Фиг. 5. Предхождащи заболявания



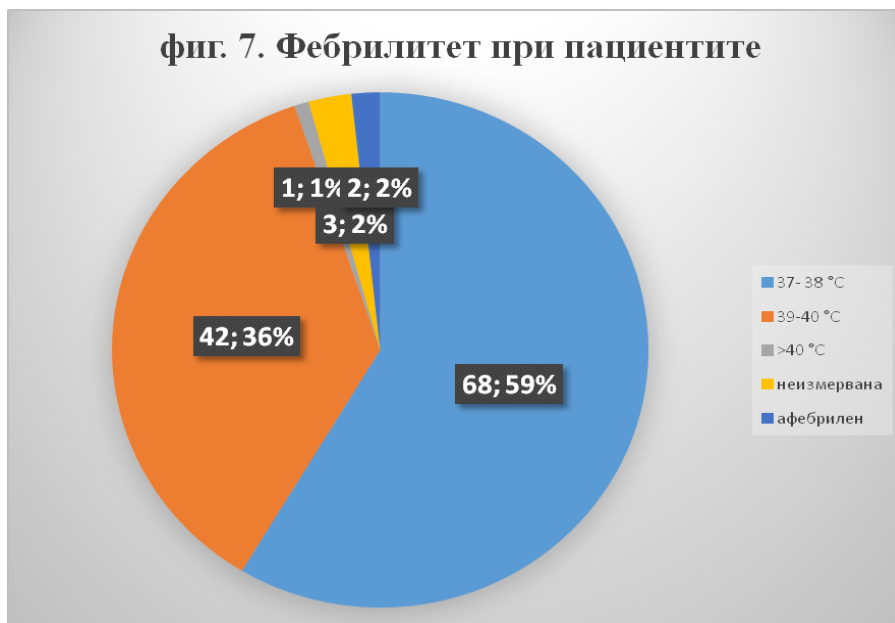
В анализа на предразполагащите заболявания трябва да се обърне особено внимание на имunosупресивните състояния като важен фактор, предразполагащ към развитие на инфекциозно заболяване, включително и засягане на ЦНС. При нашите пациенти такива са налице в 25% от случаите. От тях неутропения, вследствие основно на заболявания на хемопоеичната система е налице при 9 (8%), спенектомия – при 4 (3%). Други предразполагащи заболявания са: захарен диабет – при един пациент и хипотиреозидизъм – при един пациент. Имуносупресивните състояния са онагледени на фигура 6.

Фиг. 6. Имуносупресивни състояния при 116 пациенти с НИ.



Клинични симптоми при изследваните пациенти:

Фебрилитет. При 111 (95,7 %) проследени пациенти е налице фебрилитет. За фебрилна реакция бяха отчитани стойности над 37°C. Разпределението на температурните стойности е представено на Фигура 7.



При 68 пациенти (59%) фебрилитетът варира между 37 и 38° С. Високофебрилни – 39-40°С и по-високи стойности са отчитани при 42 (36 %). Афебрилни са били двама пациенти (1,7 %). При всички пациенти с етиологично изяснена бактериална и вирусна НИ (57 болни / 49%) е регистрирана фебрилна реакция ($p < 0,05$). Табл. 2. Фебрилитет е бил отчетен и при всички болни, чийто ликвор е с биохимичка характеристика на гноен- 39 пациента (34%; $p < 0,05$).

Таблица 2. Пациенти с установен етиологичен причинител и рефигстриран фебрилитет.

Доказан причинител	Брой / %	Фебрилитет	$p < 0.05$
Бактериален	21 / 18.1%	Да	
Вирусен	38 / 32.7%	Да	
общо	59 / 51%		

Главоболието е следващата проследявана от нас изключително важна проява на инфекциите на ЦНС. То е налице при почти всички проследени от нас пациенти-112 болни (97 %). Главоболието е дифузно при 87 души (63 %). При значително по-малък процент пациенти – 22 (16 %), 20 (14 %) и 9 (7 %) главоболието е локализирано челно, слепоочно и тилно. . Всички лекувани от нас пациенти с етиологично изяснена инфекция на ЦНС (59 болни / 51%) съобщават за главоболие ($p < 0,05$) – таблица 3. Всички пациенти с гноен ликвор (39 болни / 34%) съобщават за различно по тежест главоболие ($p < 0,05$). Само при 4 болни (5,2%) с лабораторни данни за серозен менингит и етиологично неизяснена диагноза не съобщават за главоболие.

Таблица 3. Пациенти с потвърдена етиологично НИ и главоболие

Доказан причинител	Брой / %	Фебрилитет	p < 0.05
Бактериален	21 / 18.1%	Да	
Вирусен	38 / 32.7%	Да	
общо	59 / 51%		



Симптомите на менингоградикулерно дразнене са основен диагностичен критерии при пациенти с инфекция на ЦНС. Таблица 3 представя симптомите на менингоградикулерно дразнене при изследваните от нас пациенти. Тук влизат симптомите на вратна ригидност; симптом на Керниг, симптом на горен и долен Брудзински.

Таблица 4. Основни симптоми на МРС

		брой	%
С-м на Вратна ригидност:	Да	100	86,2
	Не	16	13,8
	общо	116	100,0
Горен с-м Брудзински:	Да	58	50,0
	Не	58	50,0
	общо	116	100,0
Долен с-м Брудзински:	Да	20	17,2
	Не	96	82,8
	общо	116	100,0
С-м на Керниг:	Да	72	62,1
	Не	44	37,9
	общо	116	100,0

При изследваните от нас пациенти симптом на вратна ригидност е бил налице при 100 човека (86,2 %). Симптомът на вратна ригидност се регистрира при всички болни с етиологично доказан БМ -18 болни (19.4%). При 34 пациента (45.3%) с уточнен етиологично ВМ симптомът на вратна ригидност също е положителен ($p < 0.05$). Втори по честота е симптомът на Керниг, положителен при 72 болни (62,1 %). При 17 (18.3%) пациенти с уточнена етиологично бактериална инфекция на ЦНС, симптомът на Керниг е положителен. От всички 38 пациенти (50.6%) с доказана етиологично вирусна НИ, при само 27 болни (36%) е регистриран положителен симптом на Керниг. Горен симптом на Брудзински е налице при половината от пациентите, а симптомът на долен Брудзински при 20 болни (17,2 %).

Като част от МРС симптомите гадене, повръщане и фотофобия се установяват в преобладаваща част от пациентите.

Таблица 5. Оплаквания и симптоми от гадене, повръщане и фотофобия при изследваните пациенти

Симптом:		брой	%
Гадене:	Да	114	98,3
	Не	2	1,7
	Общо	116	100,0
Повръщане:	Да	98	84,5
	Не	18	15,5
	Общо	116	100,0
Фотофобия:	Да	52	44,8
	Не	64	55,2
	Общо	116	100,0

Съчетанието от трите признака е налице при над 50% от пациентите. Честотата им по отделно е както следва: 114 от болните (98,3 %) са имали гадене, 98 (84,5 %) - повръщане и 52 (52 %) - фотобоязън ($p < 0.05$).

Обриви бяха налице само при 12 пациенти (9,5 %); варицела с папуловезикулозен обрив – 10 души (10 %); двама пациенти (2 %) са с хеморагичен обрив – менингококцемия.

Хипер – и парестезиите се установяват в сравнително малък брой пациенти - 27 (23 %)

Световъртеж и главоболие са застъпени в много по-голяма степен съответно при 41 (35 %) и 112 (97 %) от случаите.

При изследване на сухожилно-надкостните рефлексии се установява, че промени са налице при почти всички пациенти, фигура 9. При 77 пациенти (56 %) са налице данни за усиления СНР. При всички пациенти с уточнен етиологично БМ (18 болни /19.4%), са установени в началото усиления СНР. Такива се описват при малко над половината от болните с уточнена вирусна инфекция на ЦНС- 19 пациенти (25,3%). Отслабени рефлексии са налице при 18 пациенти (13 %). При 36 пациенти (26 %) са установени данни за клонус на стъпалото и/ или подбедрицата. Липсващи сухожилно-надкостни рефлексии се установяват при 1 пациент. Анизорефлексия се установява само при 1 пациент. При 4 пациенти (3 %) няма отклонения в рефлексите.

фиг. 9 Сухожилно-надкостни рефлекс

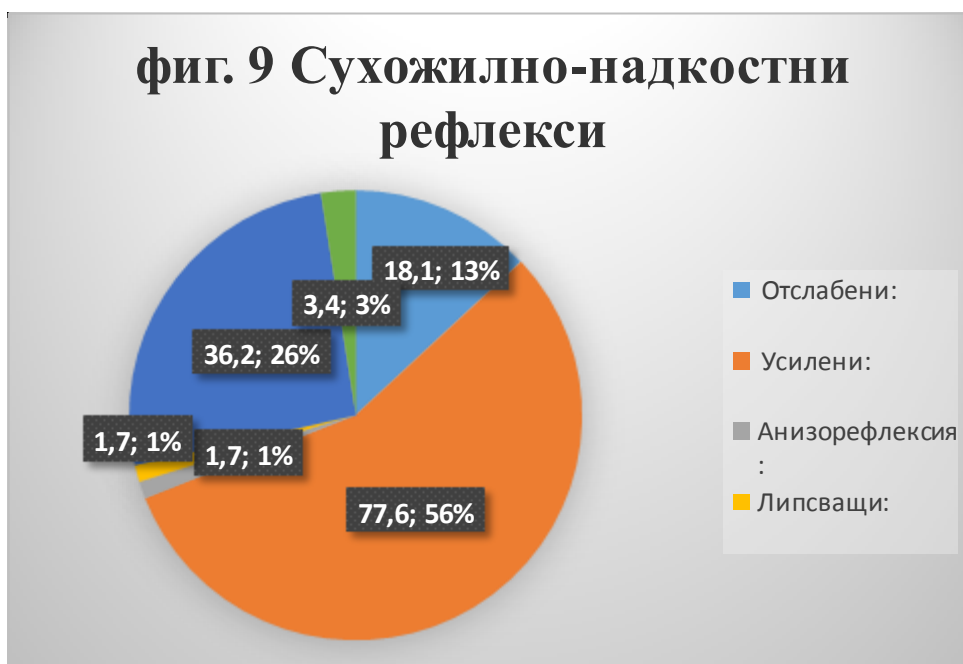


Таблица 6. Засягане на черепномозъчните нерви при болни с НИ

Засегнати ЧМН	Брой	%
N. facialis	7	53,8
N. abducens	4	30,8
N. glossopharyngeus	1	7,7
N. trigeminus	1	7,7
N. hypoglossus	0	0

Засягане на ЧМН е налице при 11, 2 пациенти (11 %). При болшинството болни-87,1 (87 %), ЧМН не са засегнати. Анализът на данните относно засягане на отделни нерви показва следното: основно е засегнат N. facialis – при 7 пациенти (53,8 % от засегнатите) и N. abducens - при 4 пациенти (30,8 %) от засегнатите. Останалите черепномозъчни нерви са засегнати в незначителна степен. Поради ниския брой на пациенти със диагностицирано засягане на ЧМН не може бъде изведена статистически значима разлика между засягането на ЧМН и двете основни групи пациенти ($p>0.05$).

При изследване на патологични рефлексии се установява следното. Рефлексът на Бабински е положителен при 9 пациенти (7 %). При 107 (92,2 %) пациенти липсват патологични рефлексии. Не може да бъде направена статистически значима разлика между пациенти с ВМ и БМ поради малкият брой на болните с проява на патологични рефлексии ($p > 0.05$).

Таблица 7. Патологични рефлексии при пациенти с НИ

Рефлекс		брой	%
Рефлекс на Бабински:	Да	9	7%
	Не	-	0
Рефлекс на Опенхайм:	Да	2	1%
	Не	-	0
Рефлекс на Гордън:	Да	1	0,08%
	Не	-	0
Рефлекс на Шефер:	Да	1	0,08%
	Не	-	0
Коремни рефлексии:	Да	1	100%
	Не	-	0
Без патологични рефлексии:	Да	107	93%
	Не	9	7%
	Общо	116	100%

Степента на нарушение на съзнанието е основен критерий за тежест на заболяването. Условното разделяне е направено в 2 групи, съобразно скалата на Глазгоу: над 9 точки и до 9 точки. Пациентите в дълбока кома (GCS 4-9) са 10 на брой (9 %). Останалите 106 пациенти (91 %) с лекостепенни количествени нарушения в съзнанието или липсващи такива са с точки по скалата на Глазгоу между 9 и 12.

Изследването на координационните проби показва следното, Табл. 8: атаксия е налице при 26 пациенти (22,4 %). Характеристиката ѝ е както следва: при болшинството от пациентите – локомоторна атаксия – в 12 случая (10,3 %), следва динамична – в 10 случая (8,6 %) и статична – при 4 пациенти (3,4 %).

Нистагъм се установява се при 4 пациенти (3%). При 3-ма от тях той е централен.

При изследване на координационните проби на Ромберг и Мингадини – Щрумפל се установи следното: пробата на Ромберг е налице при 7 (30,7 %) от изследваните 23 пациенти. Всички 116 пациенти бяха изследвани за наличие на положителна проба на Мингадини- Щрумפל. При 7 болни (6 %) тя е била налице.

Таблица 8. Координационни проби при болни с НИ.

Координационни проби		брой	%
Проба на Ромберг:	залита с отворени очи	16	69,6
	залита със затворени очи	7	30,4
	Общо	23	100
Проба на Мингадини-Щрумפל:	Положителни	7	6
	Не се наблюдава	109	94
	Общо	116	100

Видно е, че болшинството пациенти с положителна проба на Ромберг залитат с отворени очи – 16 (70% от пациентите с положителна проба на Ромберг). При 7 (30 %) от тези пациент залитането е и с отворени, и със затворени очи). За разлика от пробата на Ромберг, пробата на Мингадини – Щрумפל е положителна при 7 души (6%),

При изследване на мускулната сила установихме, че тя е намалена при болшинството пациенти - в 70 от тях (63,3 %). Следователно намалената мускулната сила е характерен симптом на заболяването, Фиг. 10.



4. Диагностика

За поставянето на диагнозата остра инфекция на ЦНС при всички пациенти бе проведена диагностична лумбална пункция (ЛП). С оглед изясняване влиянието на предварително приемана антибактериална терапия върху възможността за доказване на причинител в ликвора всеки пациент, на когото беше проведена ЛП, беше разпитван за това. Резултатите от това проучване са отразени на Табл. 9.

Таблица 9. Пациенти, вземали антимикуробна терапия към момента на провеждане на ЛП.

Изолиран причинител		Антимикуробна терапия към момента на вземане на материала:		общо	p-value
		Да	Не		
недоказан	брой	17	37	54	0.009
	%	31,5%	68,5%	100,0%	
бактериален	брой	12	6	18	0.238
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
вирусен	брой	10	27	37	0.0008
	%	27,0%	73,0%	100,0%	
Общо	брой	39	70	109	0.014
	%	35,8%	64,2%	100,0%	

При 109 пациенти (94 %) са налице данни за прием на антибиотична терапия към момента на провеждане на диагностичната лумбална пункция. При 54 (49,5 %) от тях не бе доказан етиологичен причинител. Такъв бе доказан в ликвора на 55 болни (50, 5%). От тях в 18 (32,7%) пациенти причинителят е бактериален, а при 37 (62,3%) болни причинителят е вирус. Дванайсет пациенти (66,7 %), при които е изолиран бактериален причинител са приемали антибактериална терапия към момента на провеждане на първата лумбална пункция.

4.1 Биохимично изследване на ликвора

На базата на биохимичното изследване на ликвора е установено, че при 39 болни (34 %) има данни за гноен менингит, а 77 пациенти (66 %) за серозен менингит, фигура 11. Разделянето на ликвора на серозен и гноен се базира основно на стойностите на белтъка, броят и вида на клетките в него. Но важен критерий по отношение определянето на ликвора като гноен или серозен се явява и периодът между появата на оплакванията и провеждането на първата диагностична пункция. Това е причината в някои проби ликворът да бъде определян като гноен при сравнително ниска полиморфонуклеарна плеоцитоза. При преобладаване на полиморфонуклеарните левкоцити в ликвора и данни за високи концентрации на белтък, говорим за гноен ликвор и обратно при преобладаване на мононуклеарни левкоцити в комбинация с нормални или леко повишени белтъчни нива, говорим за серозен ликвор.



Етиологичната диагноза при всички пациенти, включени в настоящото проучване, е поставена чрез доказване на причинителя в материал от ликвор, Таблица 10. Доказването на патогенни микроорганизми в други биологични проби като гърлен секрет, хемокултура, урокултура, храчка и други има спомагателна функция, но поставянето на етиологична диагноза трябва да става единствено и само след доказване на конкретен причинител в ликвор.

Таблица 10. Пациенти с изолиран етиологичен причинител и брой клетки в ликвора.

			Брой на клетките в ликвора (в 1 mm ³ L)		общо
			под 1000	1000 и над 1000 клетки	
Изолиран причинител	недоказан	Брой	52	5	57
		%	91,2%	8,8%	100,0%
	Бактериален причинител	Брой	9	10	19
		%	47,4%	52,6%	100,0%
	Вирусен причинител	Брой	40	0	40
		%	100,0%	0,0%	100,0%
общо		Брой	101	15	116
		%	87,1%	12,9%	100,0%

При проследените от нас 116 пациенти в 10 (52,6 %) от всички случаи с доказан бактериален причинител броят на клетките в ликвора е над 1000 клетки/мл³. При 9 болни (47,4 %) броят на левкоцитите е бил под 1000 клетки/мл³. При всички 38 пациенти (100 %) с доказана вирусна невроинфекция броят на левкоцитите в ликвора е под 1000 клетки/мл³ (p<0.05). От всички 116 болни обективни данни за плеоцитоза в ликвора над 1000 клетки/мл³ е била налице само при 15 случая (12,9 %). При останалите 101 пациенти (87,1 %) липсва такава находка. При бактериални менингити броят на левкоцитите, увеличен за сметка на полиморфонуклеарните лимфоцити може да достигне високи стойности- над 30 000.10⁶ клетки/мл³. При вирусните менингити този брой е значително по – нисък и рядко превишава 3000 клетки/мл³. Изключение правят HSV-тип 1/2 менингоенцефалитите, при които броят на левкоцитите в ликвора може да надвиши 3000 клетки/мл³.

Табл. 11. Пациенти с доказан етиологичен причинител и стойности на ликворната захар

			Ликворна захар		общо
			под 2.2 mmol/L	над 2.2 mmol/L	
Етиологичен причинител	недоказан	Брой	2	55	57
		%	3,5%	96,5%	100,0%
	Бактериален причинител	Брой	4	15	19
		%	21,1%	78,9%	100,0%
	Вирусен причинител	Брой	0	40	40
		%	0,0%	100,0%	100,0%
общо		брой	6	110	116
		%	5,2%	94,8%	100,0%

При проследяване на ликворната захар при пациентите с НИ установихме следното, Таблица 10. От всички 116 пациенти с невроинфекция само 15 случая (78.9 %) от всички болни с етиологично потвърден бактериален менингит са с клинично-лабораторни данни за нормални стойности на ликворната захар – над 2,2 mmol/l. Само при 4 пациенти (21,1%) от всички случаи на бактериална невроинфекция ликворната захар е била със стойности под 2,2 mmol/l. При всички 36 пациенти (100 %) с етиологично доказана вирусна невроинфекция са налице данни за нормална гликозахия. От всички разгледани 116 случая на болни с невроинфекция 110 пациенти (94,8 %) нямат клинично-лабораторни данни за хипогликозахия. Такава е била налице едва при 6 пациента (5,2 %). Стойностите на ликворната захар съставляват приблизително 1/2 до 2/3 от стойностите на серумната захар. При тежки бактериални менингити, в следствие на усилената микробна репродукция и повишена синтетична активност на бактериите, нивата на ликворната захар могат екстремно да спаднат. Това се наблюдава при всички бактериални НИ и особено при туберкулозните менингити.

4.2 Етиологична диагноза

При изследваните от нас 116 пациенти етиологичната диагноза бе поставена при 59 болни (51 %), а при 57 случая (49 %) етиологичната диагноза не бе изяснена, Фигура 12.



За тази цел ликворът бе изследван чрез различни микробиологични и съвременни молекулярно-биологични методики.

Директната микроскопия на ликвор показва откриваемост на причинител в много ниска степен – 5 пациента (4 %). Посявката на ликвора е положителна при 8 пациенти (7 %). Латекс-аглутинацията на ликвор е правена при 100 пациенти. От тях положителни са само 7 (7 %). При останалите 93 болни (93 %) резултатите от латекс-аглутинационните тестове бяха отрицателни. ELISA е най-често използваният серологичен метод за етиологична диагноза на пациенти с НИ. Тя е проведена при 41 от нашите болни. При 17 от тях (41,5 %) резултатът е положителен. При 24 пациента (58,5 %) резултатът от това изследване е отрицателен.

PCR е проведен при 49 болни. Тя е положителна в значително по – висок процент. Положителен резултат е налице при 30 пациенти (61,2 %). PCR е отрицателна при 19 болни (38,8 %).

Не при всички пациенти в ликвора е търсен едновременно и бактериален, и вирусен причинител чрез съответните методики. Основен критерий на първо място за това се явява биохимичния състав на ликвора-големината на плеоцитозата и протеинорахията, както и вида на клетките. Важно значение имат също и клиничното състояние на пациента, данните от изследването на кръвта, кръвно-газовият анализ, КАМ и анамнестичните данни.

Обобщено резултатите от етиологичната диагноза на изследваните ликвори е представена на Таблица 12.

Таблица 12. Етиологична диагностика в материали от ликвор на 116 пациенти с НИ

	причинител	Брой	%
Пациенти, изследвани за бактериален причинител	Не се доказва причинител	75	80,6
	Менингокок	2	2,2
	Пневмокок	10	10,8
	Друг бактериален причинител	6	6,5
Пациенти, изследвани за вирусен причинител	Не се доказва причинител	39	49,4
	Херпесна група вируси	14	18,7
	Ентеровируси	13	17,3
	Грипен вирус	11	14,6
Пациенти, изследвани за специфичен причинител	Не се доказва причинител	41	93,2
	<i>M. tuberculosis</i>	3	6,8

Ликворни проби на 23 пациенти са изследвани за наличие на бактериален причинител. В изследваните проби такъв е доказан при 18 (19,4 %) болни. В 75 от случаите (80,6 %) бактериален причинител не е доказан. От етиологично доказаните причинители водещо място заема - *S. pneumoniae* - в 10 случая (10,8 %). Менингококовите менингити са 2 (2,2 %). При вирусните менингити преобладава херпесната група вируси – в 14 случая (18,7 %), следвана от ентеровирусите при 13 пациенти (17,3 %) и грип при 11 (14,6 %).

4.2.1 Определяне наличието на промени в пропускливостта на КМБ и наличие на интратекална имунна реакция, представено чрез Райберови диаграми

Албуминът е белтък, чиято синтеза се извършва единствено в черния дроб. Увеличените стойности на албумин в ликвора отразяват степенното нарушение в пропускливостта на КМБ, изразяващо се в повишена ликворна ултрафилтрация. От друга страна, нарушената скорост в оттока на ликвор, наблюдавана при всички типове невроинфекции, допълнително води до релативно повишаване на концентрациите му.

Стойностите на трите основни класове имуноглобулини могат да бъдат увеличени, както в следствие на увреди в пропускливостта на мембраната, така и

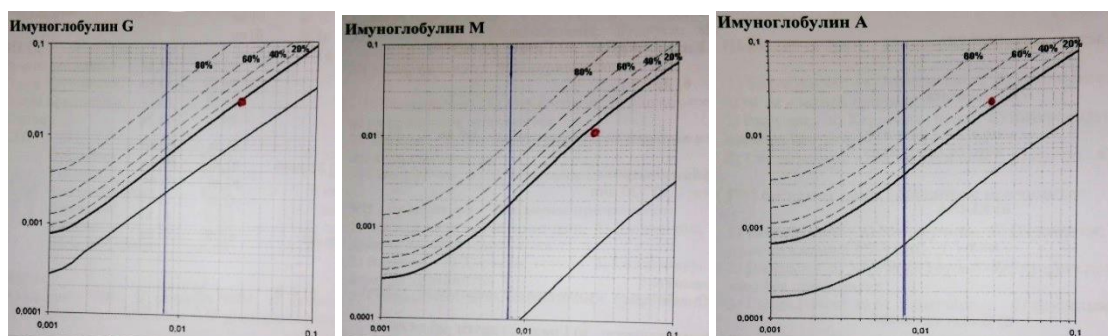
вследствие на интратекално протекла имунна реакция.

Съпоставянето на концентрациите на албумина в ликвора и серума- албумин ликвор/серум, отнесени към концентрациите в ликвора и серума на всеки отделен клас имуноглобулин, позволява да се определи не само наличието на интратекално продуцирани антитела, но и тяхното процентно съотношение, отнесено към общата им концентрация в ликвора. Този математически модел, съставен от проф. Ханс Райбер, намира приложение именно под формата на т.н Райберови квотиенти за определяне степента на нарушение в пропускливостта на КМБ и наличието и степента на интратекална имунна реакция. При всички изследвани пациенти, независимо от вида на установения етиологичен причинител или вида на ликвора-гноен или серозен, се наблюдава различно по степен, от леко до тежко нарушение в пропускливостта на КМБ. При трима от болните, наред със степенното нарушение в пропускливостта на мембраната, се установи и наличието на интратекална имунна реакция с различна класова доминация по отношение на описаните три класа имуноглобулини.

Прави впечатление, че при един от болните с доказан етиологичен причинител *S. pneumoniae* и изразена трикласова интратекална имунна реакция с IgG-доминация, не се описват повишени концентрации на имуноглобулините в серума.

Подобна корелация се наблюдава и при друг пациент с доказан етиологичен причинител *M. tuberculosis*. На фона на изразена високостепенна моноклонална IgA-имунна реакция и тежкостепенна увреда в пропускливостта на КМБ, в серума на болния не бяха установени повишени концентрации на нито един от описаните три класа имуноглобулини

Фиг.13. Райберови диаграми на трите класа имуноглобулини при пациент с невротуберкулоза.



Времето на нормализиране на ликворните показатели е важен прогностичен фактор. При 47 болни (42 %) това става между 13 и 18 дни. При 31 пациенти (27,7 %) негативизирането на ликворния синдром е станало между 8 и 12 ден, а при 14 случая (12,5 %) между 5-7 ден. При 20 пациента (17,9 %) нормализирането на ликворните показатели е станало за повече от 20 дни. Времето за нормализиране на ликворния синдром е представено на Таблица 13.

Таблица 13. Време за нормализиране на стойностите на изследваните показатели в ликвора.

дни	брой	%
5-7 дни	14	12,5
8- 12 дни	31	27,7
13- 18 дни	47	42,0
>20 дни	20	17,9
Общо	112	100,0

4.2.2 Микробиологична диагностика

При част от пациентите по преценка са изследвани микробиологично и други биологични материали, както следва:

- Гърлен секрет бе изследван при всички 116 пациенти (100 %) за бактериален причинител. *S. pneumoniae* бе доказан при 4 болни (3,5 %), а *H. influenzae* – при 1 (0,9 %). Други бактериални причинители се откриват в 10 случая (8,7 %). При нито един от изследваните пациенти не се доказва *N. meningitidis*. Вирусен причинител бе търсен в материал от ликвор при 51 (44 %) души. Само при 1 (0,9 %) бе доказан херпесен вирус.
- Хемокултура бе изследвана при 34 (29,3 %). Само при 2 пациенти (1,7 %) бе доказан бактериален причинител *S. pneumoniae*. При нито един пациент не бе открит в материал от кръв *N. meningitidis*, *H. influenzae* или друг бактериален причинител.
- При някои пациенти, в зависимост от биохимичните показатели на ликвора и клиничния ход на заболяването, бяха изследвани и проби от други биологични материали, като урокултура, носен секрет, ушен секрет, храчка, секрет от рана и други.

4.3 Общи биохимични изследвания

При пациентите бяха изследвани подробно лабораторни показатели, които са представени на следващите таблици 14, 15, 16, 17. На таблица 14 са преставени стойностите на показателите на кръвната картина.

Таблица 14. Кръвна картина

	брой	Средна стойност	SD	Минимум	Медиана	Максимум
HGB	115	133,7	19,7	81	137	171
HCT	115	22,3	19,8	,26	31,80	51,20
ER	114	4,5	,7	2,75	4,61	5,93
LEU	115	10,8	5,2	1,45	9,50	36,90
GRAN	115	79,6	12,5	34,2	82,8	97,6
LYM	114	16,7	10,6	1,6	14,0	58,0
MO	114	4,2	3,0	,0	3,5	16,2
THR	115	243,8	87,9	52	237	592
CYE	114	20,7	19,5	5	12	95

Забелязва се, че средните на основните кръвни показатели не се отличават съществено от нормата.

Таблица 15. Пациенти с доказан етиологичен причинител и стойности на левкоцитите в кръвта

			Левкоцити в кръвта		
			под 10.5×10^9	над 10.5×10^9	общо
Изолиран причинител	недоказан	Брой	36	21	57
		%	63,2%	36,8%	100,0%
	Бактериален причинител	Брой	7	12	19
		%	36,8%	63,2%	100,0%
	Вирусен причинител	Брой	27	13	40
		%	67,5%	32,5%	100,0%
Общо		Брой	70	46	116
		%	60,3%	39,7%	100%

При представените от нас 116 пациенти с невроинфекция, 12 болни (63,2 %) от всички случаи с етиологично доказана бактериална невроинфекция, имат завишени стойности на левкоцитите в кръвта над 10.5×10^9 клетки. При 7 пациенти (36,8 %) стойностите на левкоцитите в кръвта са били нормални. Двадесет и седем болни (67,5 %) от всички случаи на вирусна невроинфекция нямат данни за серумна левкоцитоза. Такава е била налице само при 13 пациенти (32,5 %) от етиологично потвърдените случаи на невроинфекция с вирусна етиология. От разгледаните 116 случая на пациенти с невроинфекция, клинично-лабораторни данни за серумна левкоцитоза са били налице при 46 болни (39,7 %). При останалите 70 случая (60,3 %) серумните стойности на левкоцитите са били в нормални граници.

Таблица 16. Показатели на биохимичните изследвания

	Брой	Средна стойност	SD	Минимум	Средна стойност	Максимум
Общ билирубин:	35	14,5	8,1	4,0	12,2	48,0
Д. билирубин:	24	5,5	2,6	2,6	4,8	13,7
Общ белтък:	30	65,6	8,4	40,2	67,3	84,0
Албумин:	27	42,1	9,0	18,0	43,9	58,0
АСАТ	73	37,6	25,6	10	29	99
АЛАТ	72	32,3	28,0	5	19	99
АФ:	8	232,8	158,3	106,00	158,50	487,00
GGTP	8	71,4	83,8	3,00	31,50	226,00
Кр. захар:	81	6,9	2,1	4,0	6,5	14,2
Урея:	66	4,9	2,4	1,2	4,9	15,0
Креатинин:	66	72,0	43,1	21,0	62,2	305,0
CRP	6	19,0	21,0	5,00	11,00	60,00

Таблица 17. Коагулационен статус

	Брой	Средна стойност	SD	Минимум	Средна стойност	Максимум
INR	72	1,1	0,2	,8	1,0	2,0
Време на кървене:	69	54,7	56,3	9	19	180
Протр. Индекс%:	71	104,9	106,3	18	97	981
Фибриноген g/l:	72	2,7	1,3	,9	2,4	7,4

Таблица 18. Киселинно-алкално и водно-електролитно състояние

	N	Mean	Standard Deviation	Minimum	Median	Maximum
Калий	83	4,0	,5	2,26	3,93	5,42
Натрий	83	134,5	6,3	113,9	136,0	148,0
Хлор	79	110,5	6,1	95,4	110,0	131,8
PO2	78	68,0	17,0	35	65	99
BE	79	,8	1,5	,0	,0	8,4
PH	81	7,4	,1	7,2	7,4	7,5

Вижда се, че макар че има случаи на пациенти със съществени отклонения, средните стойности не се различават съществено от нормата.

Значими отклонения по отношение на основните кръвни показатели са налице само при тежко протичащи бактериални менингити и менингоенцефалити, в следствие на септична дисиминация на причинителя, с картина на тежък мозъчен оток, горен диспептичен синдром и тежки отклонения в съзнанието.

4.4 Образни изследвания

В зависимост от анамнестичните данни и обективните находки от прегледа при някои пациенти бяха проведени различни образни изследвания. Те включват основно стандартни рентгенови изследвания на белия дроб и околоносните кухини. При пациенти с данни от клиничните прегледи за парези и парализи, тежки количествени и

качествени нарушения в съзнанието, както и протрахирано тежко протичане на заболяването, беше извършено и КАТ-изследване на ЦНС, а в някои случаи и МРТ.

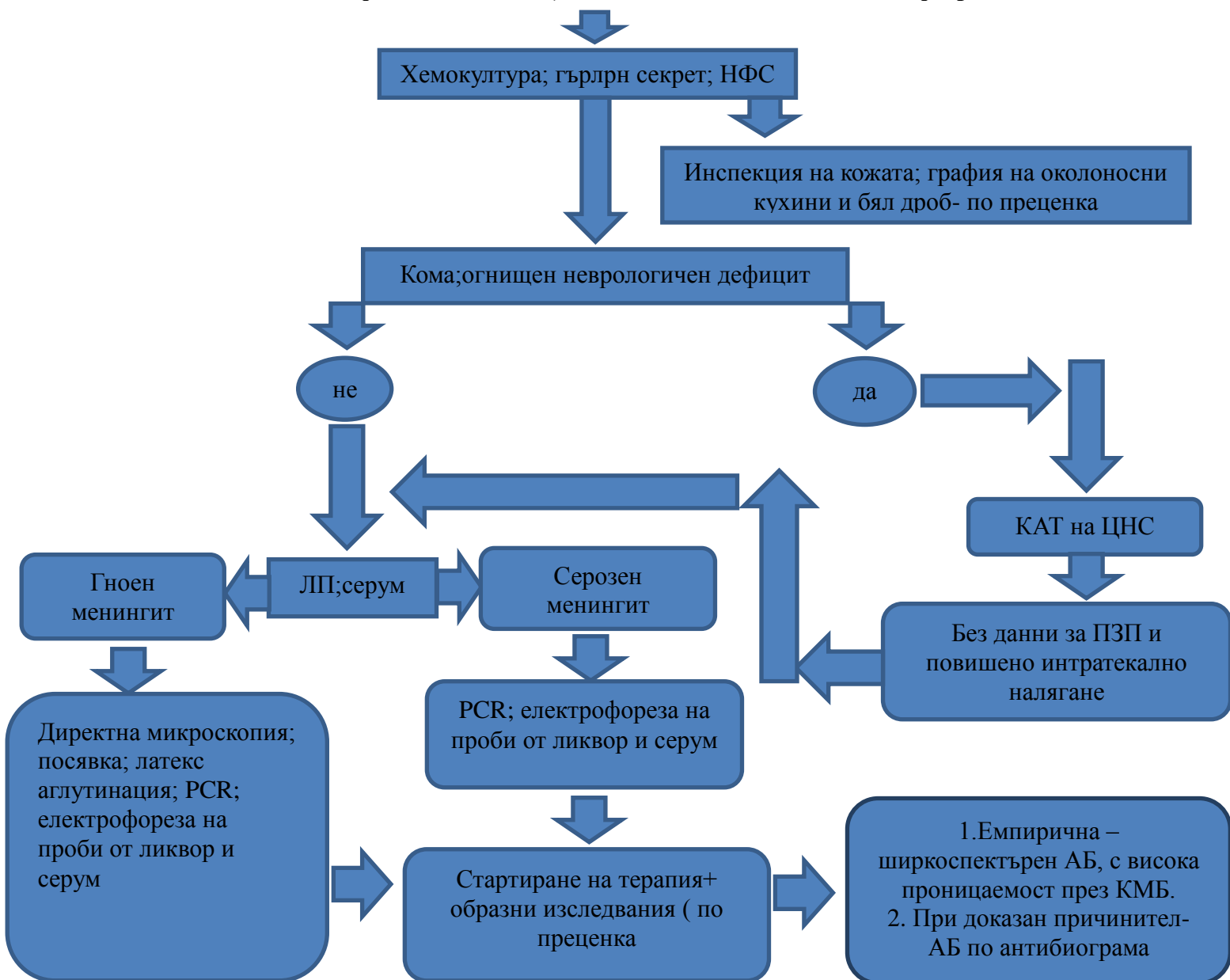
- Рентгенография на бял дроб е проведена при 53 (45 %) пациенти. При 19 (16,4%) от болните е налице пневмония. Специфичен процес е доказан при 2 (1,7 %) болни. При останалите пациенти измененията са неспецифични и бе прието, че нямат отношение към клиничната картина на основното заболяване и неговата тежест.
- Рентгенография на околоносни кухини бе извършена при 17 (14 %) пациенти. При 11 (9,6 %) бяха налице рентгенологични данни за синусит.
- Компютърно-аксиална томография се проведе при 36 (31 %) от болните, като при 15 (21,7 %) от пациентите изследването бе извършено с контрастна материя. Мозъчен оток се установи при 9 (8 %) от случаите. Гнойна колекция в субарахноидното пространство бе описана при 1 пациент. Абсцес бе регистриран при двама пациенти с пневмококови менингоенцефалити. Контрастното КАТ-изследване на ЦНС е от изключителна важност за изясняване топиката и особеностите на патологичните промени и оформянето на правилни терапевтични стратегии при определени групи пациенти.
- ЯМР се проведе при 8 (7 %) болни, при които данните от КАТ бяха инсуфициентни за насочваща диагноза.

5. Диагностично- терапевтичен алгоритъм при пациенти със съмнение за НИ

На базата на установените от нас закономерности в клиничното протичане и основните клинично-лабораторни и образни методики, използвани в диагностиката на пациенти със съмнение за НИ, предлагаме следния диагностично- терапевтичен алгоритъм за поведение.

Фиг. 14 Диагностично- терапевтичен алгоритъм при пациенти със съмнение за НИ

Съмнение за инфекция на ЦНС (наличие на МРС; главоболие; фебрилитет)



6. Терапия

Терапията на пациентите е комплексна. Тя включва приложение на антибактериални средства, патогенетично и симптоматично лечение. Цели бързо елиминиране на конкретния етиологичен причинител, ефективно преодоляване на симптомите на тежък мозъчен едем и повлияване на общото състояние на болния.

Проведеното лечение при пациентите е представено на Таблица 19.

Таблица 19. Лечение на 116 болни с НИ

		брой	%
1.Етологично А) Антибиотично:	Да	113	97,4
	Не	3	2,6
	Общо	116	100,0
1.Етологично Б) Противовирусно:	Да	24	20,7
	Не	92	79,3
	Общо	116	100,0
1.Етологично В) Специфична терапия:	Да	9	7,8
	Не	107	92,2
	Общо	116	100,0
2.Патогенетично А) Противоедемна терапия:	Да	116	100,0
	Общо	116	100,0
2.Патогенетично Б) Противогърчова терапия:	Да	4	3,4
	Не	112	96,6
	Общо	116	100,0
2.Патогенетично В) Седативни средства:	Да	7	6,0
	Не	109	94,0
	Общо	116	100,0
3.Симптоматично А) Антипиретици:	Да	115	99,1
	Не	1	,9
	Общо	116	100,0
3.Симптоматично Б) Аналгетици:	Да	116	100,0
	Общо	116	100,0

Антибиотична терапия е проведена при 113 (97,4 %). Въвеждането в терапевтичния план на антибиотик е задължително. То се налага предвид факта, че засягането на ЦНС е почти винаги вторичен процес, вследствие на системна дисеминация от друго възпалително огнище в организма. От друга страна при тежко протичащи невроинфекции, с фулминантен ход, клинично-лабораторните данни невинаги кореспондират с тежестта на инфекцията.

Противовирусна терапия е проведена при 24 (20,7 %). Противоспецифична терапия е проведена при 9 (7,8 %)

- Патогенетична терапия. Противомозъчнодемна терапия се проведе при всички 116 (100 %), поради обективни данни за различно проявен по тежест мозъчен оток.
- По конкретни индикации при 4 (3,4 %) от пациентите са приложени противогърчови средства, а седативни средства - при 7 (6 %).
- Симптоматично лечение на субективните симптоми и фебрилитета беше проведено практически при всички пациенти 116 (100 %).

7. Обсъждане

Извършено е ретроспективно и проспективно проучване върху всички 116 пациенти с диагноза остра инфекция на ЦНС, хоспитализирани в I-ва клиника към СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров” ЕАД-София, обхващащо 5 годишен период от време (2011 - 2016 г.) На базата на проведените клинични, клинично-лабораторни и образни изследвания на представените от нас пациенти бяха поставени следните диагнози:

- остър вирусен менингит - 46,6 %;
- остър бактериален менингит - 24,1 %;
- остър вирусен менингоенцефалит - 13,8 %;
- остър енцефалит - 9,5 %.
- 6% остър бактериален менингоенцефалит.

По пол пациентите бяха представени приблизително по равно: мъже 49 %, жени 51 %. Разпределението по възрастови групи показва преобладаване на възрастовата група между 18 и 40 години - 43%. Следва възрастовата група от 0 до 18 години - 37%. Прави впечатление, че заболяването засяга основно млади хора във възрастовия интервал между 18 и 40 г. ($p < 0,05$). При 1/3 от изследваните болни е налице посещение в колективи. При 59 % има наличие на минали заболявания. Инфекциите на ЦНС се развиват върху различен по тежест преморбиден терен. Тук основно място заемат заболяванията на горните дихателни пътища-47 %. Това кореспондира с

данните, публикувани от повечето водещи в областта автори. De Gans J, van de Beek D (2002) определят в своите публикации наличието на инфекция на дихателните пътища като най – честото съпътстващо НИ заболяване [68]. Пневмонията установихме при 11,2 % от болните. Braun J. S. (2002) определя пневмонията като едно от основните първични възпалителни заболявания, при пациенти с невроинфекции [135]. В повечето случаи пневмонията е интерстициална. Друг важен предразполагащ фактор са имunosупресивните състояния. Те са налице при 25 % от изследваните от нас болни. Имunosупресивните състояния заемат все по – голям дял сред предразполагащите фактори за развитие на инфекция на ЦНС. Това показват и данните на редица автори. В своята монография Kaufman; Rockstroh.J (2014-15) описват наличието на инфекция на ЦНС при близо 1/3 от пациентите с тежък имуноен дефицит [127].

Известно е, че комбинацията от следните оплаквания и симптоми с голяма вероятност предполага инфекция на ЦНС. Един от тях е фебрилитетът, който е налице в > 95% от изследваните пациенти. Главоболието е основено оплакване и се открива при почти всички болни ($p < 0.05$). Болшинството от тях съобщават за дифузно главоболие – 63 %. Други насочващи оплаквания и симптоми са гадене, повръщане и фотофобия. Те са установени при 98,3 %, 84,5 % и 44,8 % от случаите съответно. Горепосочените симптоми са описани от болшинството водещи в областта изследователи, като основни ранни и диагностично насочващи симптоми при пациенти с НИ. Big C, Reineck LA, Aronoff DM (2009) представят в своите трудове симптомите на повръщане и фотофобия в близо 2/3 от случаите на пациенти с тежък менингит [50].

Изключително важен момент в диагностиката на острите инфекциозни заболявания на ЦНС е наличието на симптоми на менинго-радикулерно дразнене: симптом на Керниг, горен и долен симптом на Брудзински. Вратна ригидност е налице при 86,2 % от изследваните пациенти. Симптом на Керниг се установява при 62,1 %, горен симптом на Брудзински при 50 %. При 17,2 % е положителен долният симптом на Брудзински. Получените от нас резултати върху симптомите, влизащи в състава на МРС, кореспондират с тези описани от повечето автори. Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) определят симптома на вратна ригидност като основен диагностичен маркер, насочващ в близо 85 % от случаите за НИ. За разлика от нашите данни, те определят, че в едва под 5 % от пациентите е бил налице долен симптом на Брудзински [194, 260].

Комбинацията от гореописаните оплаквания и симптоми, а именно: фебрилитет, главоболие и вратна ригидност установихме при 84 % от случаи с невроинфекция, а комбинацията от вратна ригидност, фебрилитет, главоболие и положителен симптом на Керниг е налице при 59,5 % ($p < 0.05$). Подобни изводи са представени в трудовете на редица чужди автори и се приемат като основен симптомокомплекс, налагащ провеждането на диагностична лумбална пункция [95, 127, 254]. Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E (2009) описват комбинация от водещи симптоми при пациенти с бактериален менингит. Според тях комбинацията на вратна ригидност, главоболие и висок фебрилитет са налице в близо 90 % от болните с бактериална невроинфекция и препоръчват провеждането на диагностична лумбална пункция винаги при пациенти с тази комбинация от симптоми [132]. Braun J S, Sublett J E, Freyer

D, Mitchell T J, Cleveland J L, Tuomanen E, Weber J R (2002) в своите монографии, базирани върху клиниката на пациенти с пневмококови менингити, описват симптомите на главоболие и вратна ригидност при 93 % от изследваните пациенти [59]. На базата на тези резултати ние считаме, че при наличие на триадата фебрилитет, главоболие и вратна ригидност е наложително провеждането на лумбална пункция с цел потвърждение или отхвърляне на диагнозата невроинфекция.

Други, установени при нашите пациенти оплаквания, като отпадналост, световъртеж и намалена мускулна сила, допълват основните диагностични белези, но са неспецифични.

Черепно-мозъчните нерви могат да бъдат засегнати в различна степен при инфекции на ЦНС. При проследените от нас пациенти засягането на ЧМН е налице при 11 % от всички болни. При 53,8 % това е за сметка на N. facialis, а при 30,8 % е засегнат N. abducens. Засягането на тригеминалния нерв и слуховия нерв е по равно в 7,7 %. Близки стойности до тези представят и други изследователи [194].

При изследване на сухожилно-надкостните рефлексии установихме патологични промени при всички пациенти. Усилени сухожилно-надкостни рефлексии (СНР) се откриха при 56 % от пациентите ($p < 0.05$). Това се обяснява с тежката възпалителна реакция в ЦНС, ангажираща основните моторни центрове. Подтиснатите СНР са белег на изразен мозъчен оток. Такива установихме при 13 % от случаите. Schuchat A, Robinson K. (2007) съобщават, че близо 50 % от болните с бактериален менингит още през първите дни на инфекцията са налице отслабени СНР [275].

Патологични рефлексии от групата на Опенхайм-Бабински, като израз на настъпила демиелинизация на невроните, влизащи в състава на моторните снопове, в следствие от тежкия възпалителен процес в ЦНС, открихме при 11 % от пациентите.

Степента на нарушение в съзнанието при пациенти с НИ е важен прогностичен фактор и основен критерий за тежест на заболяването. Използвахме Glasgow coma scale (<https://www.mdcalc.com/glasgow-coma-scale-score-gcs>). Carpenter J, Stapleton S, Holliman R (2007) определят степента на нарушение в съзнанието като основен прогностичен фактор степенувайки го по Glasgow coma scale [68]. При 10% от нашите пациентите е налице тежко по степен нарушение в съзнанието, което кореспондира с точки до 9 по скалата на Glasgow. Всички те са с етиологично установена бактериална инфекция на ЦНС. Поради ниският брой на пациентите с доказан етиологичен бактериален причинител и брой точки под 9 по скалата на Glasgow, не можем да установим статистическа значимост между бактериалните НИ и тежките нарушения в съзнанието по скалата на Glasgow.

Диагнозата НИ може да бъде потвърдена само чрез изследване на ликвор след провеждане на лумбална пункция. Изследването на ликвор стартира с провеждането на биохимични и микробиологични тестове -директна микроскопия на оцветена натривка. По отношение биохимичния състав на ликвора се изследват броят и видът на левкоцитите, количеството на общия белтък, ликворната захар. От направените

биохимични изследвания на ликвора на пациентите ни прави впечатление, че в 66,4 % от случаите се касае за серозен ликвор, а в 33,6 % за гноен такъв. Близки до нашите резултати публикуват и повечето автори. Thompson, EJ (2005) съобщава, че на базата на проведените биохимични изследвания на ликвора на проследените от него 417 пациенти, в около 72% от случаите се касае за серозен ликвор и само в 28% ликворът е имал биохимични характеристики на гноен такъв (266). На базата на проучване върху 506 болни той установява серозен ликвор в около 67% и гноен такъв в близо 33% от случаите [111].

Общоприето схващане е, че при плеоцитоза в ликвора над 1000 кл/мм³ се касае за бактериален менингит или менингоенцефалит. Нашите изследвания потвърждават напълно тази хипотеза. При 52,6 % от доказаните етиологично бактериални НИ броят на клетките в ликвора е бил над 1000 кл/мм³, а при доказаните етиологично вирусни менингити 100% са със сравнително нискостепенна плеоцитоза - клетки под 1000/мм³. Тези наши резултати кореспондират с представените в проучванията на водещите изследователи. Bradbury MWB (1993) съобщава, че в близо 60% от доказаните етиологично бактериални менингити броят на левкоцитите в ликвора надвишава 1000/мм³. ($p < 0.05$), като обяснява това до голяма степен с времето на провеждане на диагностичната пункция. В публикациите си той показва, че с малки изключения при менингоенцефалити предизвикани от HSV, плеоцитозата в ликвора почти никога не надвишава 1000/мм³. (58) Друг важен диагностичен белег е определяне стойностите на ликворната захар. При изследваните от нас проби, с етиологично потвърден бактериален причинител, 78,9 % от случаите са без данни за хипогликорахия, което кореспондира с данните на повечето автори. Cinque P, Scarpellini P, Vago L et al. (1997) представят общо около 500 случая на бактериален менингит. В изследванията си те показват, че в 84 % от случаите стойностите на ликворната захар са били около и под 2 mmol/l. Те приемат стойностите на гликокоракцията не само като качествен, но и от части количествен показател на ликвора при бактериална невроинфекция [84]. При всички изследвани от нас болни с етиологично доказан вирусна невроинфекция, ликворната захар е с нормални стойности.

Нашите данни относно етиологичната диагноза на изследваните болни с НИ се базират изключително върху доказване на причинителя в материал от ликвор. Те показват следното: директното микроскопско изследване на ликвор е показало положителен резултат в 4,4 % от пробите. Бърз диагностичен метод е латексаглутинацията. Тя е положителна при 7 % от изследваните от нас ликвори. Културелното изследване на ликвор за бактериален причинител е позитивно в 7,1 % от нашите случаи. Резултати ни се различават от данните, представени от водещите европейски центрове, които посочват значително по – висок процент на доказване на етиологичен причинител. Jansson AK, Enblad P, Sjölin J (2004) съобщават за близо 25 % изолирани бактериални причинители от микробиологична посявка [152]. Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) в своите трудове, описващи диагностика при болни с бактериален менингит, говорят за 19 % доказани чрез микробиологична посявка случаи [184]. При нашите пациентите са проведени допълнително и серологични и

молекулярно- биологични тестове. Основен серологичен метод е ELISA, която се позитивира при 41,5 % от нашите пациенти.

Съвременният молекулярно-биологичен тест PCR е основен диагностичен способ. При 61,2 % от етиологично доказаните случаи причинителят е доказан именно чрез PCR ($p < 0.05$). Сходни стойности дават и други автори. Kastenbauer S, Pfister, HW (2003) съобщават, че чрез PCR в представените от тях случаи етиологичната диагноза е била поставена в 71 % . В близо половината от тези случаи микробиологичните посеви и серологичната диагностика са били отрицателни. [165].

С цел да се проучи патогенезата на НИ от гледна точка на нарушението в пропускливостта на КМБ и наличието на евентуална интратекална имунна реакция на група от седем пациенти, наред с клинично- лабораторните методики на изследване, се проведе паралелна електрофореза на проби от серум и ликвор. При всички изследвани болни бе установено различно по степен нарушение в пропускливостта на КМБ. При трима от 7-те изследвани от нас пациенти бе налице значителна вместо изразена интратекална имуноглобулинова синтеза, която е изразена чрез установените по – високи концентрации в ликвора на основните три класа антитела и албумина, отнесени към концентрациите на същите в серума. Протичането на интратекална имунна реакция и появата на моно-, би- или трикласова антителна синтеза е в пряка зависимост от вида на етиологичния причинител. Jacobi C, Lange P, Reiber H (2005) установяват появата на интратекално синтезирани антитела при невроинфекции с различен етиологичен причинител [146]. Те изграждат алгоритми, при които в зависимост от вида на имуноглобулините- IgM, IgA или IgG и тяхната пропорционалност може да се съди за вида на конкретния етиологичен причинител. Интерес представлява фактът, че първите, а понякога и единствен клас антитела синтезирани в субарахноидното пространство, не винаги кореспондират на тези, синтезирани в серума. Такъв е примерът при болни с невротуберкулоза, при които първият и единствен тип антитела, синтезирани интратекално, е от клас IgA [147]. При един от нашите пациенти с диагноза туберкулозен менингит бе установена сигнификантна IgA-синтеза, при отсъствие на други класове имуноглобулини. Паралелно с това, при пациент с бактериален менингит с пневмококова етиология, бе установена трикласова имунна реакция с преобладаване на имуноглобулини от клас IgG. Нашите резултати потвърждават тези, получени от Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) [184]. От друга страна, според Quentin CD, Reiber H (2004), установяването на моноклонални имуноглобулинови фракции към конкретен антиген, синтезирани интратекално, притежават диагностична стойност, сравнима с доказването на конкретен антиген или генетичен материал на причинителя чрез рутинните микробиологични методи [220]. Reiber H (2001) описва появата на моноклонални антитела при болни с невроборелиоза в близо 95 % от случаите [225]. При същите пациенти, търсенето на борелиен генетичен материал в ликвор чрез PCR - методика е дал положителен резултат в едва 40 % от пробите. Провеждането на електрофоретично изследване паралелно в материал от серум и ликвор и представянето на резултатите под формата на Райберова диаграма има спомагателна роля по отношение уточнението на етиологичната диагноза. Проследяването ѝ обаче позволява

точно прецизиране на нарушението в прокусливостта на КМБ и наличието на интратекална имунна реакция, като израз настъпилите патогенетични промени в ЦНС при пациенти с инфекция на ЦНС.

Доказването на етиологичен причинител е от съществено значение за терапевтичното поведение при болни с НИ. За етиологично потвърден случай ние приемаме само тези, при които причинителят се доказва само и единствено от ликвор. Това заляга в диагностичните критерии на известните от литературата автори. Van Eldik L.J, Wainwright M.S (2003) обобщават, че за етиологично потвърден случай трябва да се приема само този, при който причинителят е бил доказан в проби от ликвор [277]. Graef I, Henze T, Reiber H (1994) в проучване, обхващащо над 430 пациенти, приемат диагноза НИ само, ако причинителят бъде доказан в проби от ликвор [124].

Етиологичната диагноза бе поставена в ликвор при 50,9 % от нашите болни. Повечето изследователи представят значително по - висок процент на етиологично доказаните случаи. Menon S, Bharadwaj R, Chowdhary A, Kaundinya DV, Palande DA (2008) в свое проучване, обхващащо 5 годишен период върху 370 пациенти с невроинфекция, поставят етиологична диагноза в 74 % от случаите [194]. При изследваните от нас пациенти бактериален причинител е установен в 27,1 % от етиологично потвърдените случаи. Водещо място сред бактериалните причинители заема *S. pneumoniae* – 55, 5% от всички етиологично доказани бактериални менингити и 17 % от всички етиологично потвърдени менингити. *S. pneumoniae* е основен бактериален причинител на НИ и в резултатите, публикувани от повечето автори. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Lawrence BE, Secka, O, Greenwood, B (1996) съобщават, че в 21 % от случаите на бактериална невроинфекция е доказан етиологичен причинител *S. Pneumoniae* [207].

По отношение на вирусните причинители преобладават представителите на херпесната група. При 36.8 % от всички проби с доказан вирусен етиологичен причинител се изолира представител от тази група, което кореспондира с данните в литературата. Shankar SK, Mahadevan A, Kovoov JM (2008) доказват представители на HHV (HSV1/2; VZV) в близо 33 % от пациентите с вирусен менингоенцефалит, следвани от вируси, представители на род Enterovirus [254]. Втори по честота са ентеровирусите- 16 % и грипът- 12 %. *M.tuberculosis*, бе доказан в 6,8 % от изследваните за специфичен причинител проби от нас.

В 64 % от проследените от нас пациенти има анамнеза за прием на антибиотик към момента на извършване на лумбална пункция. От всички етиологично доказани бактериални невроинфекции, в 66,7 % от случаите болните са приемали антибиотик към момента на диагностицирането им. Поради малкият брой на пациентите с доказан бактериален причинител в ликвора и анамнеза за прием на АБ преди провеждането на диагностичната лумбална пункция, не може да бъде направена статистически значима разлика между пациентите приемали и неприятели АБ преди пунктирането ($p>0,05$). Тези наши резултати се различават съществено от резултатите на водещи в областта автори. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001) в голямо проучване, проведено

за 6 годишен период от време с над близо 400 болни с бактериален менингит, представят данни за под 20% доказани етиологично случаи при пациенти, приемали АБ преди провеждането на диагностичната лумбална пункция [192]. Високият процент на етиологично доказани случаи с бактериален менингит, въпреки приема на АБ би могло да се обясни с късното начало на прием на антибактериални медикаменти и наличието на евентуална резистентност на бактериалните щамове към конкретен антибиотик. Пропускливостта на КМБ по отношение преминаването на антибиотици и други медикаменти е строго индивидуална и възрастовозависима. Това би могло да доведе до наличието на по-ниски концентрации от даден АБ в субарахноидното пространство, въпреки неговата адекватна дозировка. Тези особености също биха могли да обяснят наблюдаваните от нас резултати.

Наред с биохимичните и микробиологичните изследвания на ликвор при всички пациенти бяха изследвани кръв: на пълна кръвна картина, биохимия, йонограма, киселинно-алкално състояние и хемостаза. Тежки отклонения в кръвните и биохимичните показатели бяха установени само при болни с тежко протичащи бактериални менингити и менингоенцефалити. При 63,2 % от всички болни с доказан бактериален причинител са налице данни за левкоцитоза в кръвта. Тези изследвания имат основно спомагателна роля в диагностичния процес, но са от важен критерии по отношение адекватността на провежданото лечение.

От микробиологичните изследвания на проби от гърлен секрет и хемокултура, в 3,5% от случаите се изолира *S. pneumoniae* от гърлен секрет и в 0,9% в проба от хемокултура. В материал от ликвор той се доказва в 10,8% от случаите. Поради тази причина микробиологичното изследване на проби от гърлен секрет и хемокултура има ориентируващ характер по отношение на етиологичната диагностика на НИ.

Важен етап в проследяване общото състояние на пациента и право пропорционално на тежестта на заболяването е времето на негативизиране на ликворния синдром. В 42 % от случаите това става между 13-18 ден на лечението. Тези наши резултати са сходни с данните представени в научната литература. Wilder-Smith, A., K. T. Goh, T. Barkham, and N. I. Paton (2003) подчертават значението на периода за негативизиране на ликворния синдром. Те свързват удълженото време на нормализиране на биохимичните показатели в ликвора с повишен риск от развитие на неврологични усложнения, на първо място мозъчен абсцес [294]. Вследствие на ниските стойности на плеоцитозата в ликвора и доброто повлияване на пациентите след стартирането на АБ-терапия, при 37% от болните не е проведена контролна лумбална пункция. Поради тази причина и малкия брой етиологично доказани случаи, не може да бъде открита статистически значима разлика между времето за негативизиране на ликворния синдром и двете основни групи пациенти с ВМ и БМ.

Важна част от диагностичния процес при болни с инфекция на ЦНС заемат образните изследвания. При 16,4 % се установиха възпалителни изменения в белите дробове, а при 9,6 % от тях бяха налице рентгенологични данни за синусит. Рентгенографски данни за специфичен белодробен процес бяха налице при 1,7 % от

болните.

КАТ на главен мозък бе направен при 31 % от болните, като в 22 % от случаите е било поставено и контрастно вещество. При повечето пациенти се установиха данни за различен по тежест мозъчен оток, а при двама болни се установи картина на мозъчен абсцес.

ЯМР бе проведен при 8 % от заболялите, само в случаите, когато данните от КАТ- изследването бяха незадоволителни.

Образните изследвания на ЦНС- КАТ и ЯМР имат основно значение в диференциално- диагностичен аспект при пациенти с мозъчна хеморагия, исхемичен инсулт, мозъчен абсцес и др.

При пациентите бе проведено етиологично, патогенетично и симптоматично лечение.

На базата на установените от нас закономерности в клиничното протичане и основните клинично-лабораторни и образни методики, използвани в диагностиката на пациенти със съмнение за НИ бе предложен диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение. Той е съобразен с основните диагностични и терапевтични подходи на водещи европейски центрове и допълнен с предложени от нас нови методики на диагностика [124;192;277].

Етиологичната терапия бе проведена както следва:

Антибактерилна терапия при 97,4%;

Противовирусна терапия при 20,7%

Антиспецифична терапия при 7,8%.

Противомозъчнодемна терапия се проведе при 100 % от пациентите. Противогърчова терапия бе проведена при 3,4 % от тях, а седативни средства бяха дадени при 6% от болните. Симптоматично лечение беше проведено практически при всички пациенти-100 %. Лечението е съобразено с препоръките за лечение, утвърдени в Медицински стандарт „Инфекциозни болести“.

8. Изводи

1. Острите инфекции на ЦНС се срещат при болни от всички възрастови групи. С най-висока честота - 43% със статистически значима разлика е засегнатата възрастовата група между 18- 40 години ($p < 0,05$).
2. Бактериален причинител е установен в 27,1 % от изследваните за това случаи. Вирусен причинител е доказан в 31% от изследваните за такъв етиологичен агент пациенти. Водещо място сред бактериалните причинители заема *S. pneumoniae*- 55,5 %. От вирусните причинители преобладават представителите на херпесната група вируси в 38.9 % от общия брой.
3. Комбинацията от: фебрилитет, главоболие и симптом на вратна ригидност се установяват при 84 % от случаите на болни с НИ. Те са водещи в клиничната картина.
4. При пациенти с гноен менингит винаги се наблюдава различна по тежест увреда в пропускливостта на КМБ. В зависимост от съотношението между отделните класове антитела синтезирани в субарахноидното пространство може да съдим за вида на конкретния етиологичен причинител.
5. При 52.6 % от доказаните етиологично бактериални НИ броят на клетките в ликвора е бил над 1000 кл/мм³, а при доказаните етиологично вирусни менингити 100% са с нискостепенна плеоцитоза - клетки под 1000/мм³ ($p < 0.05$).
6. Значителни отклонения в кръвните и биохимичните показатели бяха установени само при болни с тежко протичащи бактериални менингити и менингоенцефалити.
7. Не се установява статистически значима разлика в изхода от проведената АБ-терапия при двете проучвани групи пациенти с ВМ и БМ.
8. В нашето приучване установяваме, че предварителният прием на антибактериални средства не оказва влияние по отношение доказването на бактериален етиологичен причинител.

9. Приноси

I. Приноси с оригинален научен характер.

1. За първи път в България се извършва изследване, целящо едновременно определяне степента на нарушение на КМБ, наличието на сигнификантна интратекална имуноглобулинова синтеза и представянето им под формата на Райберови диаграми.
2. Определени са ликворните концентрации на основните класове имуноглобулини: IgA; IgM и IgG
3. Предложен е метод за доказване наличието на нарушение в КМБ, който позволява определяне степента на пропускливост на последната при пациенти с НИ.

II. Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер.

1. Направено е проучване на 116 пациенти с инфекция на ЦНС, като са анализирани основните клинични и клинико-лабораторни показатели.
2. Установени са най-характерните симптоми и съчетания от такива като ранен диагностичен белег за НИ. Това императивно налага спешно извършване на диагностична ЛП.
3. Предложен е метод за етиологична диагностика в проби от ликвор на гнойни и серозни менингити, базиран на определяне вида и наличието на синтезирани интратекално антитела.
4. Установи се, че PCR- изследването в проби от ликвор е с по - висока доказателствена стойност в сравнение със серологичните и стандартни микробиологични методики - този принос е с потвърдителен характер.

Книгопис:

1. Кожухарова М., А. Кортачова, Т. Георгиева. Менингококови инфекции-епидемиологично значение и възможности за профилактика и контрол. *Тормедика*, IV, 1, 2013, 21- 24.
2. Генов Г., Х. Бояджиян, И. Христова- Върху клиниката и лечението на гнойния менингит, предизвикан от *H. influenzae*. *Педиатрия*, 1971, 4, 389-395.
3. Генов Е. Пневмококови инфекции в детската възраст- възможности за ваксинапрофилактика. *Мединфо*, 8, 2009, 21- 23.
4. Дойчинова Ц. Менингити причинени от *H. influenzae*. *Обща медицина*, 2, 2008, 28- 30.
5. Дойчинова Ц., Г. Ганчева, П. Илиева. Промени в имуноглобулините при инфекция на Централна нервна система. *Trakia Journal of sciences, Stara Zagora*. 6, 2, 2008, 80- 82.
6. Дойчинова Ц., Г. Ганчева, Хр. Цветанова. Инфекции на ЦНС с етиологичен причинител *S. pneumoniae*. *Тормедика* , V, 2014(1), 22-2.
7. Дойчинова Ц., П. Илиева. Бактериални менингити с пневмококова етиология. *Българско дружество по инфекциозни болести. Кърлежопреносими инфекциозни болести*, 2006, 202- 207.
8. Дойчинова Ц., П. Илиева. Етиологична структура на гнойните менингити. *Инфектология*, 3, 1992, 23- 24.
9. Дойчинова Ц., П. Илиева. Пневмококови менингоенцефалити. *Мединфо*, 6, 2010, 50- 52.
10. Дойчинова Ц., П. Йорданова- Лалева, П. Илиева. Сравнителни проучвания при бактериални менингити с причинител *S. pneumoniae* и *N. meningitides*. *Обща медицина*, 4, 2007, 34- 36.
11. Зашева З. Автореферат на кандидатска дисертация, С. 1990.
12. Илиев Б., Г. Митев, М. Радев. Грип. Остри респираторни заболявания. В: *Инфектология*, АИ “Проф.М. Дринов”, София 2001, 189 – 198.
13. Кънева Ж. Бактериални невроинфекции (клиничко- диагностични, терапевтични и катамнезни проучвания). *Хабилитационен труд*, Стара Загора, 1987.
14. Кънева Ж. Гнойни менингити, МФ, София, 1986.
15. Кънева Ж., И. Диков, М. Радев и сътр. Терапевтични проблеми при тежки форми на гнойни менингоенцефалити. IV национална конференция по бактериални инфекции и имунология, Варна, 1984.

16. Митова Йлр. В. Дойчева, С. Ангелова. Епидемиологични особености на бактериалните менингити и менингоенцефалити в България (2002- 2012 г.) БМЖ VI, 3, 2012, 64- 69.
17. Тихолова М, З. Кълвачев, Г. Каменов. Грип. В: Инфекциозни болести, мед. изд. „АРСО”, София 2008, 13 – 19.
18. Хаджилова Т. Съвременни методи за диагностика на грип и генетична характеристика на грипните вируси. Дисертационен труд 2006 г.
19. Хаджиолова Т., Р. Коцева. Ортомиксовируси. В: Клинична вирусология. „Медицина и физкултура”, София 2006, 154 – 158.
20. Червенякова Т. Грип. В: Инфекциозни болести, „Медицина и физкултура”, София 2009, 148 -151.
21. Aberg JA, Price RW, Heeren DM, Bredt B. A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with AIDS, following immunologic response to ART. *J Infect Dis* 2002, 185:1179-82.
22. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients before and during the HAART era. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1747-55.
23. Adamo MA, Deshaies EM. Emergency decompressive craniectomy for fulminating infectious encephalitis. *J Neuro-surg* 2008; 108: 174 ± 176 16
24. Adams, W. G., K. A. Deaver, S. L. Cochi, B. D. Plikaytis, E. R. Zell, C. V. Broome, and J. D. Wenger. 1993. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. *JAMA* 269:221-226. (2-)
25. Adegbola, R. A., O. Secka, G. Lahai, N. Lloyd-Evans, A. Njie, S. Usen, C. Oluwalana, S. Obaro, M. Weber, T. Corrah, K. Mulholland, K. McAdam, B. Greenwood, and P. J. Milligan. 2005. Elimination of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease from the Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet* 366:144-150. (3-)
25. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B (1999) Clinical patterns of neurological involvement in Behcet’s disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 122: 2171-2181
26. Alba C., Vidal L., Diaz F., Villena A., Pérez de Vargas I., 2004, Ultrastructural and quantitative age-related changes in capillaries of the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Res Bull* 64:145–153.
27. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. HAART significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998, 12:1149-1154.
28. Alisio A. und Mueckler M., 2004, Relative Proximity and Orientation of Helices 4 and 8

of the GLUT1 Glucose Transporter. *J Biol Chem* 279:26540–26545.

29. Allen, U. D., L. Navas, and S. M. King. 1993. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *CMAJ* 149:1659-1665. (5-)
30. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G et al. (1994) Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:897–902
31. Anthony S., Fauci, MD. Influenza. - In: Harrison's PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE 17th Edition 2008 by *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
32. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001, 7:323-8.
33. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Variable impact on mortality of AIDS-defining events diagnosed during combination antiretroviral therapy: not all AIDS-defining conditions are created equal. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1138-51
34. Arda, B., O. R. Sipahi, S. Atalay, and S. Ulusoy. 2008. Pooled analysis of 2,408 cases of acute adult purulent meningitis from Turkey. *Med. Princ. Pract.* 17:76-79. (9-)
35. Ardanuy, C., F. Tubau, R. Pallares, L. Calatayud, M. A. Dominguez, D. Rolo, I. Grau, R. Martin, and J. Linares. 2009. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007. *Clin. Infect. Dis.* 48:57-64. (10-)
36. Arifeen, S. E., S. K. Saha, S. Rahman, K. M. Rahman, S. M. Rahman, S. Bari, A. Naheed, I. Mannan, M. H. Seraji, N. U. Ahmed, M. S. Hassan, N. Huda, A. U. Siddik, I. Quasem, M. Islam, K. Fatima, H. Al-Emran, W. A. Brooks, A. H. Baqui, R. F. Breiman, D. Sack, and S. P. Luby. 2009. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S103-S113. (13-)
37. Baggett, H. C., L. F. Peruski, S. J. Olsen, S. Thamthitiwat, J. Rhodes, S. Dejsirilert, W. Wongjindanon, S. F. Dowell, J. E. Fischer, P. Areerat, D. Sornkij, P. Jorakate, A. Kaewpan, P. Prapasiri, S. Naorat, L. Sangsuk, B. Eampokalap, M. R. Moore, G. Carvalho, B. Beall, K. Ungchusak, and S. A. Maloney. 2009. Incidence of pneumococcal bacteremia requiring hospitalization in rural Thailand. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S65-S74. (17-)
38. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M., 2004, The blood–brain barrier: an overview Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis* 16:1-13.
Banks W.A., Robinson S. M., Nath A., 2005, Permeability of the blood-brain barrier to HIV-1 Tat. *Exp Neuro* 193:218-227.
39. Baringer JR. Herpes Simple virus encephalitis. In: Davis LE, Kennedy PGE (eds). *Infectious Diseases of the Nervous System*. Oxford: Butterworth–Heinemann, 2002: 139 ± 164 10
40. Batuwanthudawe, R., K. Karunaratne, M. Dassanayake, S. de Silva, M. K. Lalitha, K.

- Thomas, M. Steinhoff, and N. Abeysinghe. 2009. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Colombo, Sri Lanka. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S136-S140. (22.)
41. Bauer B., 2002, In vitro Zellkulturmodelle der Blut-Hirn-Schranke zur Untersuchung der Permeation und P-Glycoprotein-Interaktion von Arzneistoffen. Diss Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg an der NaturwissenschaftlichMathematischen Gesamtfakultät.
- Bazzoni G. und Dejana E., 2004, Endothelial Cell-to-Cell junctions: Molecular Organization and Role in Vascular Homeostasis. *Physiol Rev* 84:869-901.
42. Benais-Pont G., Punn A., Flores-Maldonado C., Eckert J., Raposo G., Fleming T.P., Cereijido M., Balda S.M., Matter, K., 2003, Identification of a tight junction-associated guanine nucleotide exchange factor that activates Rho and regulates paracellular permeability. *J Cell Biol* 160:729–740.
43. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the NIH, and the IDSA. *MMWR Recomm Rep* 2004, 53(RR-15):1-112.
- Béraud G, Pierre-François S, Foltzer A, et al. Cotrimoxazole for treatment of cerebral toxoplasmosis: an observational cohort study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2009, 80:583-7.
44. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1047-52.
45. Berezowski V., Landry C., Dehouck M.-P., Cecchelli R., Fenart L., 2004, Contribution of glial cells and pericytes to the mRNA profiles of Pglycoprotein and multidrug resistance-associated proteins in an in vitro model of the blood– brain barrier. *Brain Res* 1018:1–9.
46. Berg, S., B. Trollfors, B. A. Claesson, K. Alestig, L. Gothefors, S. Hugosson, L. Lindquist, P. Olcen, V. Romanus, and K. Strangert. 1996. Incidence and prognosis of meningitis due to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.* 28:247-252 (26-)
47. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuro - infectious Disease Section. *Neurology* 2013, 80:1430-8.
- Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, et al. Predictive factors for prolonged survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1998, 44:341-9.
48. Bicanic T, Muzoora C, Brouwer AE, et al. Independent association between rate of clearance of infection and clinical outcome of HIV-associated cryptococcal meningitis: analysis of a combined cohort of 262 patients. *Clin Infect Dis* 2009, 49:702-9.
49. Bicanic T, Wood R, Meintjes G, et al. High-dose amphotericin B with flucytosine for the treatment of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2008, 47:123-30.
50. Big C, Reineck LA, Aronoff DM (2009) Viral Infections of the Central Nervous System: A Case-Based Review. *Clinical Med & Research* 4:142-146

51. Bilukha, O. O., and N. Rosenstein. 2005. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 54(RR7):1-21. (29-)
52. Bisson GP, Molefi M, Bellamy S, et al. Early Versus Delayed Antiretroviral Therapy and Cerebrospinal Fluid Fungal Clearance in Adults With HIV and Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis* 2013, 56:1165-73.
53. Black, S., H. Shinefield, B. Fireman, E. Lewis, P. Ray, J. R. Hansen, L. Elvin, K. M. Ensor, J. Hackell, G. Siber, F. Malinoski, D. Madore, I. Chang, R. Kohberger, W. Watson, R. Austrian, and K. Edwards. 2000. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 19:187-195. (33-)
54. Boado R.J., Li J.Y., Pardridge W.M., 2004, Developmental Regulation of the Rabbit Blood-Brain Barrier LAT1 Large Neutral Amino Acid Transporter mRNA and Protein. *Pediatr Res* 55:557–560.
55. Boisier, P., P. Nicolas, S. Djibo, M. K. Taha, I. Jeanne, H. B. Mainassara, B. Tenebray, K. K. Kairo, D. Giorgini, and S. Chanteau. 2007. Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin. Infect. Dis.* 44:657-663. (36-)
- Bolan, G., C. V. Broome, R. R. Facklam, B. D. Plikaytis, D. W. Fraser, and W. F. Schlech III. 1986. Pneumococcal vaccine efficacy in selected populations in the United States. *Ann. Intern. Med.* 104:1-6. (37-)
56. Bosch-Driessen LH, Verbraak FD, Suttorp-Schulten MS. A prospective, randomized trial of pyrimethamine and azithromycin vs pyrimethamine and sulfadiazine for the treatment of ocular toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2002, 134:34-40.
57. Bose, A., P. Coen, J. Tully, R. Viner, and R. Booy. 2003. Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in teenagers in England. *Lancet* 361:675-676. (40-)
58. Bossi P, Caumes E, Astagneau P, et al. Epidemiologic characteristics of cerebral toxoplasmosis in 399 HIV-infected patients followed between 1983 and 1994. *Rev Med Interne* 1998, 19:313-7.
58. Bradbury MWB (1993) Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. In: Schurr PH, Polkey CE (eds) *Hydrocephalus*. Oxford University Press, Oxford Burkhardt D, Schipper HI, Kaboth U, Felgenhauer K (1992) IgA producing primary intracerebral lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:623–625
59. Braun J S, Sublett J E, Freyer D, Mitchell T J, Cleveland J L, Tuomanen E, Weber J R (2002) Pneumococcal pneumolysin and H₂O₂ mediate brain cell apoptosis during meningitis. *J Clin Invest* 109: 19-27
60. Breckner M., 2004, Assoziation lymphozytärer Oberflächenmoleküle mit Blut-Hirn-Schrankenstörungen. Dissertation LMU München Medizin.
61. Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the

current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:505-11.

62. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004, 363:1764-7.

63. Brouwer, M. C., D. van de Beek, S. G. Heckenberg, L. Spanjaard, and J. de Gans. 2007. Community-acquired *Haemophilus influenzae* meningitis in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* 13:439-442. (48-)

64. Bullough, P. A.; Hughson, F. M.; Skehel, J. J.; Wiley, D. C. *Structure of influenza virus hemagglutinin at the pH of membrane fusion*. In: *Nature* 371 (1994) S. 37–43.

65. Burniston J.G., Sainil A., Tan L.-B., Goldspink D.F., 2005, Angiotensin II induces apoptosis in vivo in skeletal, as well as cardiac, muscle of the rat. *Exp Physiol* 90:755–761.

66. Butler, J. C., R. F. Breiman, J. F. Campbell, H. B. Lipman, C. V. Broome, and R. R. Facklam. 1993. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 270:1826-1831. (52-)

67. Campbell J.D., Koike K., Moreau C., Sansom M.S.P, Deeley R.G., Cole S.P.C., 2004, Molecular modeling correctly predicts the functional importance of Phe 594 in transmembrane helix 11 of the multidrug resistance protein, MRP1 (ABCC1). *J Biol Chem* 279:463–468.

68. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R (2007) Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 1-11

69. Carpenter, R. R., and R. G. Petersdorf. 1962. *The clinical spectrum of bacterial meningitis*. *Am. J. Med.* 33:262-275. (55 -)

70. Casado-Flores, J., C. Rodrigo, J. Aristegui, J. M. Martinon, A. Fenoll, and C. Mendez. 2008. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 27:1020-1022. (59-)

71. Centers for Disease Control and Prevention. 2007. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11-18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 56:794-795. (61-)

72. Centers for Disease Control and Prevention. 2008. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 57:144-148. (62-)

73. Centers for Disease Control and Prevention. 2008. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 57:144-148. (62-)

74. Centers for Disease Control and Prevention. 2008. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine—worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 57:1148-1151. (63-)

75. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Active bacterial core surveillance. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. (64-)
76. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Trends in perinatal group B streptococcal disease—United States, 2000-2006. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 58:109-112. (65-)
77. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 58:1042-1043. (66-)
78. Chang C., Ray A., Swaan P., 2005, In silico strategies for modeling membrane transporter fuction. DDT 10:663-772.
79. Chen, W.; Calvo, P. A.; Malide, D.; Gibbs, Y.; Schubert, U.; Bacik, 41. J.; Basta, S.; O’Neill, R.; Schickli, J.; Paleso, P.; Henklein, P.; Bennink, J. R.; Yewdell, J. W. *A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death*. In: *Nature Medicine* 7 (2001) S. 1306–1312.
80. Cheng TM, O’Neill BP, Scheithauer BW, Piepgras DG (1994) Chronic meningitis: the role of meningeal or cortical biopsy. *Neurosurgery* 34: 590-595
81. Christen HJ, Hanefeld F, Eiffert H, Thomssen R (1993) Epidemiology and clinical manifestation of Lyme borreliosis in childhood. *Acta Paediatr Supp* 386:1–76
82. Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol* 2003; 26: 1 ± 28 9
83. Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic CJ, Van Coon AM(1996) The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*61:339–345
84. Cinque P, Scarpellini P, Vago L et al. (1997) Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *Aids* 11:1–17
85. Cohen, J. *Pandemic influenza. Straight from the pig’s mouth: swine research with swine influenzas*. In: *Science* 325 (2009) S. 140–141.
86. Cohen, J.; Enserink M. *Swine flu. After delays, WHO agrees: the 2009 pandemic has begun*. In: *Science* 324 (2009) S. 1496–1497.
87. Conrad AJ, Chiang EY, Andeen LE et al. (1994) Quantitation of intrathecal measles virus IgG antibody synthesis rate: Subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 54:99–108
88. Cornford E.M. und Hyman S., 2005, Localization of Brain Endothelial Luminal and Abluminal Transporters with Immunogold Electron Microscopy. *NeuroRx* 2:27–43.

89. Cowgill, K. D., M. Ndiritu, J. Nyiro, M. P. Slack, S. Chiphatsi, A. Ismail, T. Kamau, I. Mwangi, M. English, C. R. Newton, D. R. Feikin, and J. A. Scott. 2006. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine introduction into routine childhood immunization in Kenya. *JAMA* 296:671-678. (78-)
90. Dagan, R., and K. P. Klugman. 2008. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect. Dis.* 8:785-795. (80-)
91. Darland D.C., Massingham L.J., Smith S.R, Piek E., Saint-Geniez M., D'Amore P.A., 2003, Pericyte production of cell-associated VEGF is differentiation dependent and is associated with endothelial survival. *Develop Biol* 264: 275–288.
92. Davis LE. Diagnosis and treatment of acute encephalitis. *Neurologist* 2000; 6: 145 ± 159
13
93. Davson H, Segal MB (1996) Physiology of the CSF and blood-brain barriers. CRC, Boca Raton Dorta AJ, Reiber H (1998) Intrathecal synthesis of immunoglobulins in eosinophilic meningoencephalitis due to *Angiostrongylus cantonensis*. *Clin Diagn Lab Immunol* 5:452–455
94. Daza, P., R. Banda, K. Misoya, A. Katsulukuta, B. D. Gessner, R. Katsande, B. R. Mhlanga, J. E. Mueller, C. B. Nelson, A. Phiri, E. M. Molyneux, and M. E. Molyneux. 2006. The impact of routine infant immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Malawi, a country with high human immunodeficiency virus prevalence. *Vaccine* 24:6232-6239. (83-)
95. De Gans J, van de Beek D (2002) Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 347: 1549-1556
De Louvois J, Brown EM, Bayston R, Lees PD, Pople IK (2000) The rational use of antibiotics in the treatment of brain abscess. *British J Neurosurg* 14: 525-530
96. Decosas, J., and J. B. Koama. 2002. Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. *Lancet Infect. Dis.* 2:763-765. (85-)
97. Deli M.A., Ábrahám C.S., Kataoka Y., Niwa M., 2005, Permeability Studies on In Vitro Blood–Brain Barrier Models: Physiology, Pathology, and Pharmacology. *Cell Mol Neurobiol* 25:59-127.
98. Densson S.E. und Ferguson A.V., 2003, Interleukin 1 modulates rat subfornical organ neurons as a result of activation of non-selective cationic conductance. *J Physiol* 550:113-122.
99. Dery, M., and R. Hasbun. 2007. Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 9:301-307. (88-)
100. Dohgu S., Yamauchi A., Takata F., Naito M., Tsuruo T, Higuchi S., Sawada Y., Kataoka Y., 2004, Transforming growth factor-β1 upregulates the tight junction and P-glycoprotein of brain microvascular endothelial cells. *Cell Mol Neurobiol* 24:491–497.
101. Drenckhahn D., 2004, Mikrozirkulation Kap. 9.4.2 in Benninghoff und Drenckhahn Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie , Embryologie, Zellbiologie Band 2., 16

Auflage S. 89-91 Urban & Fischer Verlag.

102. Düring M., Dermitzel R., Drenckhahn, 2004, Hirnhäute, Ventrikelauskleidung, Liquor cerebrospinalis. Benninghoff Anatomie Band 2, 16. Aufl., S. 266-278. Urban & Fischer Verlag.

103. Dworkin, M. S., L. Park, and S. M. Borchardt. 2007. The changing epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, especially in persons > or = 65 years old. Clin. Infect. Dis. 44:810-816. (96-)

104. Ekstedt J (1978) CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. J Neurol Neurosurg Psychiatry 41:345–353

105. Elimrani I., Lahjouji K., Seidman E., Roy M.J., Mitchell G.A., Qureshi I., 2003, Expression and localization of organic cation/carnitine transporter OCTN2 in Caco-2 cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 284:G863-G871.

106. Ellner JJ, Bennet JE (1976) Chronic meningitis. Medicine 55: 341-369 Ginsberg L, Kidd D (2008) Chronic and recurrent meningitis. Pract Neurol 8: 348-361

107. Engelhardt B., 2003, Development of the blood-brain barrier. Cell Tissue Res 314:119-129.

108. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC risk assessment: 2009 influenza A(H1N1) pandemic. Version 7. Stockholm: ECDC; 17 Dec 2009
FREDERICK G. HAYDEN, P. PALESE. Influenza Virus. - In Douglas D. Richman, Richard J. Whitley, Frederick G. Hayden, Clinical virology 2002, 891- 920.

109. Falade, A. G., I. A. Lagunju, R. A. Bakare, A. A. Odekanmi, and R. A. Adegbola. 2009. Invasive pneumococcal disease in children aged <5 years admitted to 3 urban hospitals in Ibadan, Nigeria. Clin. Infect. Dis. 48(Suppl. 2):S190-S196. (98-)

110. Farhoudi, D., M. Lofdahl, and J. Giesecke. 2005. Invasive Haemophilus influenzae type b disease in Sweden 1997-2003: epidemiological trends and patterns in the post-vaccine era. Scand. J. Infect. Dis. 37:717-722. (99-)

111. Felgenhauer K (1995) Spezielle Pathobiochemie des Liquorkompartiments. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, S 1065–1085

112. Felgenhauer K, Reiber H (1992) The diagnostic relevance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. Clin Invest 70:28–37

113. Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of anti– body specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. Clin Investig 1992; 1: 28 ± 37

114. Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of anti– body specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. Clin Investig

1992; 1: 28 ± 37 11

115. Fletcher N.F.; Brayden D.J., Brankin B., Worrall S., Callanan J.J., 2005, Growth and characterisation of a cell culture model of the feline blood-brain barrier. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005 Sep 20; doi:10.1016/j.vetimm. 2005.08.025.

116. Florea NR, Maglio D, Nicolau DP. Pleconaril, a novel antipeptide– coronavirus agent. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 339 ± 348 17

117. Gabriel, G.; Herwig, A.; Klenk, H. D. *Interaction of polymerase subunit PB2 and NP with importin alpha1 is a determinant of host range of influenza A virus.* In: *PLoS Pathog.* 4 (2008) e11. Garcia-Robles, I.; Akarsu, H.; Müller, C. W.; Ruigrok, R. W.; Baudin, F. *Interaction of influenza virus proteins with nucleosomes.* In: *Virology* 332 (2005) S. 329–336.

118. Gardner, P. 2006. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 355:1466-1473. (115-)

119. Garpenholt, O., S. A. Silfverdal, S. Hugosson, H. Fredlund, L. Bodin, V. Romanus, and P. Olcen. 1996. The impact of Haemophilus influenzae type b vaccination in Sweden. *Scand. J. Infect. Dis.* 28:165-169. (118-)

120. Gavi Alliance. 2009. The Gambia introduces vaccine against world's leading vaccine-preventable child killer. Gavi Alliance, Geneva, Switzerland. (119-)

121. Gessner, B. D., A. Sutanto, M. Linehan, I. G. Djelantik, T. Fletcher, I. K. Gerudug, Ingerani, D. Mercer, V. Moniaga, L. H. Moulton, K. Mulholland, C. Nelson, S. Soemohardjo, M. Steinhoff, A. Widjaya, P. Stoeckel, J. Maynard, and S. Arjoso. 2005. Incidences of vaccine-preventable Haemophilus influenzae type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 365:43-52. (122-)

122. Giorgi Rossi, P., J. Mantovani, E. Ferroni, A. Forcina, E. Stanghellini, F. Curtale, and P. Borgia. 2009. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of an integrated surveillance system. *BMC Infect. Dis.* 9:13. (125-)

123. Godec MS, Asher DM, Murray RS, Shin ML, Greenham LW, Gibb CJ, Gajdusek DC (1992) Absence of measles, mumps and rubella viral genomic sequences from multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32:401–404

124. Graef I, Henze T, Reiber H (1994) Polyspezifische Immunreaktion im ZNS bei Autoimmunerkrankungen mit ZNS Beteiligung. *Z Arztl Fortbild* 88:587–691

125. Greenberg, D. 2009. The shifting dynamics of pneumococcal invasive disease after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine: toward the new pneumococcal conjugated vaccines. *Clin. Infect. Dis.* 49:213-215. (133-)

126. Greenwood, B. M. 1987. The epidemiology of acute bacterial meningitis in tropical Africa, p. 93-113. In J. D. Williams and J. Burnie (ed.), *Bacterial meningitis.* Academic Press, London, United Kingdom. (134-)

127. Hakan T (2008) Management of bacterial brain abscesses. *Neurosurg Focus* 24:E4

128. Hanefeld F, Bauer HJ, Christen H-J, Kruse B, Bruhn H, Frahm J (1991) Multiple sclerosis in childhood: Report of 15 cases. *Brain Dev* 13:410–416
129. Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello V J (2001) Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 345: 1727-1733
130. Haseloff R.F., Blasig I.E., Bauer H.-C., Bauer H., 2005, In Search of the Astrocytic Factor(s) Modulating Blood–Brain Barrier Functions in Brain Capillary Endothelial Cells In Vitro. *Cell Mol Neurobiol* 25:26-39.
131. Heiner L, Demaerel P. Diffusion–weighted MR imaging findings in a patient with herpes simplex encephalitis. *Eur J Radiol* 2003; 45: 195 ± 198 14
132. Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E (2009) Chronic meningitis. Review: *J Neurol* 256: 168-175
133. Hicks, L. A., L. H. Harrison, B. Flannery, J. L. Hadler, W. Schaffner, A. S. Craig, D. Jackson, A. Thomas, B. Beall, R. Lynfield, A. Reingold, M. M. Farley, and C. G. Whitney. 2007. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J. Infect. Dis.* 196:1346-1354. (146-)
134. Hoen, B., J. F. Viel, A. Gerard, J. B. Dureux, and P. Canton. 1993. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur. J. Med.* 2:28-32. (148-)
135. Hoffmann O, Priller J, Prozorovski T, Schulze-Topphoff U, Baeva N, Lunemann J D, Aktas, O, Mahrhofer C, Stricker S, Zipp F, Weber J R (2007) TRAIL limits excessive host immune responses in bacterial meningitis. *J Clin Invest* 117: 2004-2013
136. Hokkanen L, Launes J. Cognitive recovery instead of decline after acute encephalitis: a prospective follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 222-227
Hokkanen L, Salonen O, Launes J. Amnesia in acute herpetic and nonherpetic encephalitis. *Arch Neurol* 1996; 53: 972-978
137. Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B (2007) Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1092-1096
138. Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K., Nakashima E., Terasaki T., 2004, A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occluding gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem* 89:503–13.
139. Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K., Nakashima E., Terasaki T., 2004, A pericyte -derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occluding gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem* 89:503-513.
140. Hsu, H. E., K. A. Shutt, M. R. Moore, B. W. Beall, N. M. Bennett, A. S. Craig, M. M. Farley, J. H. Jorgensen, C. A. Lexau, S. Petit, A. Reingold, W. Schaffner, A. Thomas, C. G. Whitney, and L. H. Harrison. 2009. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N. Engl. J. Med.* 360:244-256. (153-)

141. Hulihan JF, Bebin EM, Westmoreland BF. Bilateral periodic lateralized epileptiform discharges in Mycoplasma encephalitis. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 292-294
142. Hulstaert F, Blennow K, Evanoiu A, Schoonderwaldt HC et al. (1999) Improved discrimination of AD patients using b-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52: 1555–1562
143. Iannini, P. B., and M. J. Kunkel. 1982. Cefotaxime failure in group A streptococcal meningitis. *JAMA* 248:1878. (154-)
144. Immuno GmbH (Hrsg). *Endemie-Atlas FSME 1994*. Immuno GmbH, Heidelberg 1993 .
145. Jackson, L. A., R. Baxter, K. Reisinger, A. Karsten, J. Shah, L. Bedell, and P. M. Dull. 2009. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin. Infect. Dis.* 49:e1-e10. (157-)
146. Jacobi C, Lange P, Reiber H (2005) The intrathecal antibody synthesis: quantitative discrimination between monospecific, virus-driven and polyspecific immune network related antibodies. *J Neuroimmunol* (accepted) Kluge H, Wiczorek V, Linke E, Zimmermann K, Witte OW (2005) *Atlas der praktischen Liquorzytologie*. Thieme, Stuttgart Korenke GC, Reiber H, Hunnemann DH, Hanefeld F (1997) Intrathecal IgA Synthesis in X-Linked cerebral adrenoleukodystrophy. *J Child Neurol* 12 (5):314–320
147. Jacobi C, Reiber H (1988) Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 177:49–54
149. Jacobs, M. R., C. E. Good, S. Bajaksouzian, and A. R. Windau. 2008. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 19A, 6C, and 22F and serogroup 15 in Cleveland, Ohio, in relation to introduction of the protein-conjugated pneumococcal vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 47:1388-1395. (160-)
150. Jain S., Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, april- june 2009. *N Engl j Med.* 2009; 361(20):1935 – 1944.
151. Jakobi C, Reiber H. Quantification of the specific and poly- specific intrathecal immune response in herpes simplex en- cephalitis, subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2002; 9 [Suppl 2]: 132 ± 133 12
152. Jansson AK, Enblad P, Sjolín J (2004) Efficacy and Safety of Cefotaxime in Combination with Metronidazole for Empirical Treatment of Brain Abscess in Clinical Practice: A Retrospective Study of 66 Consecutive Cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 7-14
153. Janz D. Was ist eine schwere Epilepsie? *Nervenarzt* 1989; 60: 1-9
154. Jensen TH, Hansen PB, Brodersen P. Ondine’s curse in *listeria monocytogenes* brain stem encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 505-506

155. Jernigan TL, Press GA, Hesselink JR. Methods for measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. Validation and normal aging. *Arch Neurol* 1990; 47: 27-32
156. Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 219-226
157. Johnson RT. *Viral infections of the nervous system*, 2nd edition. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998
158. Johri, A. K., L. C. Paoletti, P. Glaser, M. Dua, P. K. Sharma, G. Grandi, and R. Rappuoli. 2006. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nat. Rev. Microbiol.* 4:932-942. (165-)
159. Just M, Krämer G, Higer HP, Thömke F, Pfannenstiel P. MRI of Listeria rhombencephalitis. *Neuroradiology* 1987;29: 401-402
160. Kaiser R, Vollmer H, Schmidtke K, Rauer S, Berger W. Verlauf und Prognose der FSME. *Nervenarzt* 1997; 68: 324-330
161. Kaiser R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease. *Int J Med Microbiol* 2002; 291 [Suppl 33]: 58 ± 61 8
162. Kaiser R. Tick-borne encephalitis in southwestern Germany. *Infection* 1996; 24: 398-399
163. Kamei S. Trends in the management of herpes simplex encephalitis. *Rinsho Shinkeigaku* 2006; 46: 950 ± 953 19
164. Kamouchi M., Kitazono T., Ago T., Wakisaka M., Ooboshi H., Ibayashi S., Iida M., 2004, Calcium influx pathways in rat CNS pericytes. *Mol Brain Res* 126: 114–120.
165. Kastenbauer S, Pfister, HW (2003) Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 126: 1015-1025
166. Kellner, J. D., O. G. Vanderkooi, J. MacDonald, D. L. Church, G. J. Tyrrell, and D. W. Scheifele. 2009. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-Area Streptococcus pneumoniae Research (CASPER) study. *Clin. Infect. Dis.* 49:205-212. (170-)
167. Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 237 ± 238
168. Kennedy PGE, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 237 ± 238 6
169. Kennedy PGE. Viral Encephalitis. *J Neurol* 2005; 252: 268 ± 272
170. Kennedy PGE. Viral Encephalitis. *J Neurol* 2005; 252:268 ± 272 4
171. Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 [Suppl 10]: i10 ± i15 18

172. Kisakye, A., I. Makumbi, D. Nansera, R. Lewis, F. Braka, E. Wobudeya, D. Chaplain, E. Nalumansi, W. Mbabazi, and B. D. Gessner. 2009. Surveillance for Streptococcus pneumoniae meningitis in children aged <5 years: implications for immunization in Uganda. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S153-S161. (173-)
173. Koepsell H., Schmitt B.M., Gorboulev V., 2003, Organic cation transporters. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 150:36-90.
174. Koretsky A. P., 2004, New Developments in Magnetic Resonance Imaging of the Brain. *NeuroRx* 1:155-164.
175. Korinek, A. M., T. Baugnon, J. L. Golmard, R. van Effenterre, P. Coriat, and L. Puybasset. 2008. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 62(Suppl. 2):532-539. (177-)
176. Kruse T, Reiber H, Neuhoff V (1985) Amino acid transport across the human blood-CSF barrier. An evaluation graph for amino acid concentrations in cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 70:129– 138
177. Kugler P., 2004, Grundzüge der Entwicklung. In Benninghoff und Drenckhahn: Anatomie Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie Band 2, 16. Auflage Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag S. 248-260.
178. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 57 ± 63
179. Kumar R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 57 ± 633
180. Ladhani, S., M. P. Slack, M. Heys, J. White, and M. E. Ramsay. 2008. Fall in Haemophilus influenzae serotype b (Hib) disease following implementation of a booster campaign. *Arch. Dis. Child.* 93:665-669. (183-)
181. Ladhani, S., P. T. Heath, M. E. Ramsay, M. P. Slack, E. Kibwana, A. J. Pollard, and R. Booy. 2009. Centers for Disease Control and Prevention. 2008. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction—eight states, 1998-2005. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 57:144-148. *Clin. Infect. Dis.* 49:372-380. (182-)
182. Lee Bonita E. Aseptic meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007; 20: 272 ± 277
183. Lee Bonita E. Aseptic meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007; 20: 272 ± 277 2
184. Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) Intrathecal immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis. *J Infect Dis* 187:1475–1483
185. Lohmann C., 2003, Die Blut-Hirn Schranke in vitro. Dissertation Institut für Biochemie, Universität Münster.

186. Lu CH, Chang WN, Lin YC, Tsai NW, Liliang PC., Su TM., Rau CS, Tsai YD., Liang CL., Chang CJ, Lee PY, Chang HW, Wu JJ (2002) Bacterial brain abscess: microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. *Q J Med* 95: 501-509
187. Maiden, M. C., A. B. Ibarz-Pavon, R. Urwin, S. J. Gray, N. J. Andrews, S. C. Clarke, A. M. Walker, M. R. Evans, J. S. Kroll, K. R. Neal, D. A. Ala'aldeen, D. W. Crook, K. Cann, S. Harrison, R. Cunningham, D. Baxter, E. Kaczmarski, J. Maclennan, J. C. Cameron, and J. M. Stuart. 2008. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J. Infect. Dis.*197:737-743. (199-)
188. Maiden, M. C., and J. M. Stuart. 2002. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 359:1829-1831. (200-)
189. Märten S., 2004, Proteomanalyse der Blut-Hirn-Schranke. Dissertation an der Technische. Universität Darmstadt.
190. May C, Kays SA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Rapoport SI (1990) Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 40:500–503
191. Mayer H, Zaenker KS, van der Heiden U (1995) A basic mathematical model of the immune response. *Chaos* 5:155–161
192. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121—127
193. Mendsaikhan, J., J. P. Watt, O. Mansoor, N. Suvdmaa, K. Edmond, D. J. Litt, P. Nymadawa, Y. Baoping, D. Altantsetseg, and M. Slack. 2009. Childhood bacterial meningitis in Ulaanbaatar, Mongolia, 2002-2004. *Clin. Infect. Dis.*48(Suppl. 2):S141-S146. (209-)
194. Menon S, Bharadwaj R, Chowdhary A, Kaundinya DV, Palande DA (2008) Current epidemiology of intracranial abscesses: a prospective 5 year study. *J Med Microbiology* 57: 1259-1268
195. Meurman O, Lehtonen OP (1988) Fluctuations of virus antibody levels in healthy adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7:656–658
196. Miller, E., D. Salisbury, and M. Ramsay. 2001. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 20(Suppl. 1):S58-S67. (210-)
197. Mingar A. und Alexander J.S., 2003, Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2003; 9: 540-/549.
198. Mishal, J., A. Embon, A. Darawshe, M. Kidon, and E. Magen. 2008. Community acquired acute bacterial meningitis in children and adults: an 11-year survey in a community hospital in Israel. *Eur. J. Intern. Med.* 19:421-426. (211-)
199. Monteyne PH, Sindic CJM (1995) The diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurol*

Belg 95:80–87

200. Moore, P. S. 1992. Meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa: a model for the epidemic process. *Clin. Infect. Dis.* 14:515-525. (216-)
201. Moore, P. S., M. W. Reeves, B. Schwartz, B. G. Gellin, and C. V. Broome. 1989. Intercontinental spread of an epidemic group A *Neisseria meningitidis* strain. *Lancet* ii:260-263. (217-)
202. Moszynski, P. 2009. Rwanda launches vaccination drive against pneumococcal disease in under 5s. *BMJ* 338:b1729. (219-)
203. Mudhune, S., and M. Wamae. 2009. Report on invasive disease and meningitis due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* from the Network for Surveillance of Pneumococcal Disease in the East African Region. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S147-S152. (221-)
204. Mueckler M., Roach W., Makepeace C., 2004, Transmembrane Segment 3 of the Glut1 Glucose Transporter Is an Outer Helix. *J Biol Chem* 279:46876–46881.
205. Müller J., 2005, Transport kationischer Arzneistoffe an den Epithelien von Darm und Plazenta. Dissertation an der Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
206. Munoz-Almagro, C., I. Jordan, A. Gene, C. Latorre, J. J. Garcia-Garcia, and R. Pallares. 2008. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.*46:174-182. (224-)
207. O’Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Lawrence BE, Secka, O, Greenwood, B (1996) Pneumococcal disease among children in a rural area of west Africa. *Pediatr Infect Dis J* 15: 431-437
208. O’Kane R.L., Viña J.R., Simpson I., Hawkins R.A, 2004, Na(+)-dependent neutral amino acid transporters A, ASC, and N of the bloodbrain barrier: mechanisms for neutral amino acid removal. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E622–E629.
209. Oehmichen M (1976) *Cerebrospinal fluid cytology. An introduction and atlas.* Thieme, Stuttgart Otto M, Wiltfang J, Cepek L et al. (2002) Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58:192–197
210. Oxford, J. S. *Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and epidemiology.* In: *Rev. Med. Virol.* 10 (2000) S. 119—133.
Palese, P.; Talon, J.; O’Neill, R. E.; Anderson, D. K.; Garcia-Sastre, A.; Palese, P. *Influenza B and C virus NEP (NS2) proteins possess nuclear export activities.* In: *J. Virol.* 75 (2001) S. 7375–7383.
211. Pelkonen, T., I. Roine, L. Monteiro, M. Correia, A. Pitkaranta, L. Bernardino, and H. Peltola. 2009. Risk factors for death and severe neurological sequelae in childhood bacterial meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin. Infect. Dis.*48:1107-1110. (248-)
212. Peter JB, Shoenfeld Y (eds) (1996) *Autoantibodies.* Elsevier, Amsterdam Pohl D,

- Rostasy K, Reiber H et al. (2004) CSF characteristics in early onset multiple sclerosis: a tool for early diagnosis. *Neurology* 63:1966–1967
213. Phares, C. R., R. Lynfield, M. M. Farley, J. Mohle-Boetani, L. H. Harrison, S. Petit, A. S. Craig, W. Schaffner, S. M. Zansky, K. Gershman, K. R. Stefonek, B. A. Albanese, E. R. Zell, A. Schuchat, and S. J. Schrag. 2008. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 299:2056-2065. (254-)
214. Pinner, R. W., B. G. Gellin, W. F. Bibb, C. N. Baker, R. Weaver, S. B. Hunter, S. H. Waterman, L. F. Mocca, C. E. Frasch, and C. V. Broome. 1991. Meningococcal disease in the United States—1986. Meningococcal Disease Study Group. *J. Infect. Dis.* 164:368-374. (255-)
215. Plotkin, S. A., and S. L. Kaplan. 2006. Meningococcal control in the United States and Africa. *J. Infect. Dis.* 193:754-755. (257-)
216. Prange HW, Aue G, Frauendorf H, Reiber H (1995) Die neuronenspezifische Enolase als Prognosemarker bei zerebraler Hypoxie. *Intensivmed* 32:17–22
217. Prange HW, Menck S, Beuche W, Voth E (1990) Aktuelle Entwicklungen in Diagnostik und Therapie der Herpes-simplex-Enzephalitis. *Akt Neurol* 17:158–163
218. Prange HW, Moskophides M, Schipper HI, Muller F (1983) Relationship between neurological features and intrathecal synthesis of IgG antibodies to *Treponema pallidum* in untreated and treated human neurosyphilis. *J Neurol* 230:241–252
219. Prasad KN, Mishra AM, Gupta D, Husain N, Husain M, Gupta RK (2006) Analysis of microbial etiology and mortality in patients with brain abscess. *J Infect* 53: 221-227
220. Quentin CD, Reiber H (2004) Fuchs. Heterochromic Cyclitis – rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *AJO* 138:46–54
221. Ramsay, M. E., N. Andrews, E. B. Kaczmarski, and E. Miller. 2001. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 357:195-196. (261-)
222. Reiber H (1994) Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 122:189–203
223. Reiber H (1995a) External quality assessment in clinical neurochemistry: Survey of analysis for cerebrospinal fluid (CSF) proteins based on CSF/serum quotients. *Clin Chem* 41:256–263
224. Reiber H (1995b) Die diagnostische Bedeutung neuroimmunologischer Reaktionsmuster im Liquor cerebrospinalis. *Lab Med* 19:444–462
225. Reiber H (2001) Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 310:173–186
226. Reiber H (2003) Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and

source-related dynamics. *Rest Neurol Neurosci* 21:79–96

227. Reiber H (2005a) Quantitative Proteinanalytik, Quotientendiagramme und krankheitsbezogene Datenmuster. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin
Reiber H (2005b) Erregerspezifische Antikörper. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin

228. Reiber H (2005c) Qualitätskontrolle für Proteinanalytik. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. De Gruyter, Berlin

229. Reiber H (2005d) *Liquordiagnostik*. In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose*, Aufl. Med Verl Ges, Marburg

Reiber H, Felgenhauer K (1987) Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta* 163:319–328

230. Reiber H, Lange P (1991) Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 37:1153–1160

231. Reiber H, Otto M, Trendelenburg C, Wormek A (2001) Reporting cerebrospinal fluid data – knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med* 39:324–332

232. Reiber H, Peter JB (2001) Cerebrospinal fluid analysis – disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 184:101–122

233. Reiber H, Ruff M, Uhr M (1993) Ascorbate concentration in human cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Intrathecal accumulation and CSF flow rate *Clin Chim Acta* 217:163–173

234. Reiber H, Sindic C, Thompson EJ (2006) Cerebrospinal fluid – clinical neurochemistry of neurological diseases. (in Vorbereitung) Rostasy K, Pohl D, Lange P, Ohlenbusch A, Eiffert H, Reiber H, Hanefeld F (2003) Detection of intrathecal *Chlamydia pneumoniae* IgG antibody synthesis and *Chlamydia pneumoniae* genome in children and adolescents with Multiple Sclerosis. *Neurology* 61:125–128

235. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G et al. (2003 a) Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: International Consensus by an Internet-Based Group Discussion. *Clin Chem Lab Med* 41:331–337

236. Reiber H, Walther K, Althaus H (2003 b) Beta-trace protein as sensitive marker for CSF Rhinorhea and CSF Otorhea. *Acta Neurol Scand* 108:1–4

237. Ribeiro, G. S., J. N. Reis, S. M. Cordeiro, J. B. Lima, E. L. Gouveia, M. Petersen, K. Salgado, H. R. Silva, R. C. Zanella, S. C. Almeida, M. C. Brandileone, M. G. Reis, and A. I. Ko. 2003. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil. *J. Infect. Dis.* 187:109-116. (265-)

238. Robbins, J. B., R. Schneerson, P. Anderson, and D. H. Smith. 1996. The 1996 Albert

Lasker Medical Research Awards. Prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type b. Impact on public health and implications for other polysaccharide-based vaccines. *JAMA* 276:1181-1185. (266-)

239. Roca, A., Q. Bassat, L. Morais, S. Machevo, B. Sigauque, C. O'Callaghan, T. Nhamposa, E. Letang, I. Mandomando, D. Nhalungo, L. Quinto, and P. Alonso. 2009. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S172-S180. (267-)

240. Roos KL, Hartung HP (2003) *Inflammatory and Infectious Diseases in: Neurological Therapeutics. Principles and Practice. Volume 1.* Dunitz. London & New York Rushing EJ, Liappis A, Smirniotopoulos JD et al. (2008) Immune reconstitution inflammatory syndrome of the brain: case illustrations of a challenging entity. *J Neuropathol Exp Neurol* 67: 819-827

241. Saha, S. K., A. Naheed, S. el-Arifteen, M. Islam, H. Al-Emran, R. Amin, K. Fatima, W. A. Brooks, R. F. Breiman, D. A. Sack, and S. P. Luby. 2009. Surveillance for invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among hospitalized children in Bangladesh: antimicrobial susceptibility and serotype distribution. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S75-S81. (273-)

242. Scarborough, M., and G. E. Thwaites. 2008. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol.* 7:637-648. (275-)

243. Scarborough, M., S. B. Gordon, C. J. Whitty, N. French, Y. Njalale, A. Chitani, T. E. Peto, D. G. Lalloo, and E. E. Zijlstra. 2007. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* 357:2441-2450. (274-)

244. Schaarschmidt H, Prange H, Reiber H (1994) Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases. *Stroke* 24:558-565

245. Schilling T., Lehmann F., Ruckert B., Eder C., 2004, Physiological mechanisms of lysophosphatidylcholine-induced de-ramification of murine microglia. *J Physiol* 557:105-120.

246. Schlech, W. F., III, J. I. Ward, J. D. Band, A. Hightower, D. W. Fraser, and C. V. Broome. 1985. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981. The National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 253:1749-1754. (276-)

247. Schmutzhard E (2001) Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex Infections. *J Neurol* 248: 469-77

248. Schmutzhard E (2005) Mikrobiologische Diagnostik im Liquor bei Parasitosen. In: Zettl UK, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) *Klinische Liquordiagnostik*, 2. Aufl. de Gruyter, Berlin Shoji H, Honda Y, Murai I, Sato Y, Oizumik K, Hondo R (1992) Detection of VZV-DNA by polymerase chain reaction in CSF of patients with herpes zoster meningitis. *J Neurol* 239:69-70

249. Schrag, S., R. Gorwitz, K. Fultz-Butts, and A. Schuchat. 2002. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm. Rep.* 51(RR11):1-22. (277)

250. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, Lefkowitz

- L, Perkins BA (1997) Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med* 337: 970-976
251. Schuchat, A., K. Robinson, J. D. Wenger, L. H. Harrison, M. Farley, A. L. Reingold, L. Lefkowitz, and B. A. Perkins. 1997. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* 337:970-976. (281-)
252. Schwab S, Junger E, Spranger M, Dorfler A, Albert F, Steiner HH, Hacke W. Craniectomy: an aggressive treatment approach in severe encephalitis. *Neurology* 1997; 48: 412 ± 417 15
253. Shah, A. S., M. D. Knoll, P. R. Sharma, J. C. Moisi, P. Kulkarni, M. K. Lalitha, M. Steinhoff, and K. Thomas. 2009. Invasive pneumococcal disease in Kanti Children's Hospital, Nepal, as observed by the South Asian Pneumococcal Alliance Network. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S123-S128. (283-)
254. Shankar SK, Mahadevan A, Kovoov JM (2008) Neuropathology of viral infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clin Am* 18: 19-39
255. Sigurdardottir, B., O. M. Bjornsson, K. E. Jonsdottir, H. Erlendsdottir, and S. Gudmundsson. 1997. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch. Intern. Med.* 157:425-430. (286-)
256. Sindic CJM, Monteyne PH, Laterre EC (1994) The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 54:75–80
257. Smith G. J.; Vijaykrishna, D.; Bahl, J.; Lycett, S. J.; Worobey, M.; Pybus, O. G.; Ma, S. K.; Cheung, C. L.; Raghvani, J.; Bhatt, S.; Peiris, J. S.; Guan, Y.; Rambaut, A. *Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic*. In: *Nature* 459 (2009) S. 1122–1125.
258. Snape, M. D., and A. J. Pollard. 2005. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect. Dis.* 5:21-30. (289-)
259. Snape, M. D., K. P. Perrett, K. J. Ford, T. M. John, D. Pace, L. M. Yu, J. M. Langley, S. McNeil, P. M. Dull, F. Ceddia, A. Anemona, S. A. Halperin, S. Dobson, and A. J. Pollard. 2008. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:173-184. (288-)
- 260(a). Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ (2007) Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 7: 288-305
- 260 (B). Steiner I, Budka H, Chaudhuri A et al. (2010) Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *EFNS Guidelines. Europe J Neurol* 1-14
261. Steinhoff, M., and D. Goldblatt. 2003. Conjugate Hib vaccines. *Lancet* 361:360-361. (295-)
262. Swartz, M. N., and P. R. Dodge. 1965. Bacterial meningitis—a review of selected aspects. 1. General clinical features, special problems and unusual meningeal reactions

- mimicking bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 272:842-848. (297-)
263. Terryberry JW, Shoenfeld Y, Gilburd B et al. (1995) Myelin- and microbe- specific antibodies in Guillain-Barre Syndrome. *J Clin Lab Anal* 9(5):308–319
264. Theodoridou, M. N., V. A. Vasilopoulou, E. E. Atsali, A. M. Pangalis, G. J. Mostrou, V. P. Syriopoulou, and C. S. Hadjichristodoulou. 2007. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect. Dis.* 7:101. (304-)
265. Thigpen, M. C., N. E. Rosenstein, C. G. Whitney, R. Lynfield, M. M. Farley, A. S. Craig, J. Hadler, L. H. Harrison, K. Gershman, N. M. Bennett, A. R. Thomas, A. Reingold, and A. Schuchat. 2005. Bacterial meningitis in the United States—1998-2003, abstr. 1171. *Abstr. 43rd Annu. Meet. Infect. Dis. Soc. Am., San Francisco, CA.* (305-)
266. Thompson EJ (2005) *The CSF proteins: A biochemical approach*, 2nd edn. Elsevier, Amsterdam
Tumani H, Nolker G, Reiber H (1995) Relevance of cerebro spinal fluid parameters for early diagnosis in neuroborreliosis. *Neurology* 45:1663–1670
267. Traore, Y., T. A. Tameklo, B. M. Njanpop-Lafourcade, M. Lourd, S. Yaro, D. Niamba, A. Drabo, J. E. Mueller, J. L. Koeck, and B. D. Gessner. 2009. Incidence, seasonality, age distribution, and mortality of pneumococcal meningitis in Burkina Faso and Togo. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S181-S189. (307-)
268. Tsai, C. J., M. R. Griffin, J. P. Nuorti, and C. G. Grijalva. 2008. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 46:1664-1672. (308-)
269. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis* 2004; 1: 169 ± 178
270. Uhr M (2001) *Neurologische Tropenkrankheiten*. In: Prange H, Bitsch A (Hrsg) *Infektionserkrankungen des Zentralnervensystems*. Wissenschaftl Verl Ges, Stuttgart
Vandvic B, Norrby E (1973) Oligoclonal IgG antibody response in the CNS to different measles virus antigens in subacute sclerosing panencephalitis. *Proc Natl Acad Sci* 70:1060–1063
270. Uldry M. und Thorens B., 2004, The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 447:480-489.
271. Urwin, G., M. F. Yuan, and R. A. Feldman. 1994. Prospective study of bacterial meningitis in North East Thames region, 1991-3, during introduction of Haemophilus influenzae vaccine. *BMJ* 309:1412-1414. (314-)
272. Utley TF, Ogden JA, Gibb A, McGrath N, Anderson NE. The long-term neuropsychological outcome of herpes simplex encephalitis in a series of unselected survivors. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10: 180 ± 189 7
273. Van Alphen, L., L. Spanjaard, H. D. van der Lei, I. Schuurman, and J. Dankert. 1997. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in the Netherlands with conjugate Haemophilus influenzae type b vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J. Pediatr.* 131:869-873. (315-)

274. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351: 1849-1859
275. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, Mai NT, Molyneux EM, Peltola H, Peto TE, Roine I, Scarborough M, Schultz C, Thwaites GE, Tuan PQ, Zwinderman AH (2010) Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 9: 254-63
276. Van de Beek, D., J. de Gans, L. Spanjaard, M. Weisfelt, J. B. Reitsma, and M. Vermeulen. 2004. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 351:1849-1859. (319-)
277. Van Eldik LJ, Wainwright MS (2003) The Janus face of glial-derived S100B. Beneficial and detrimental functions in the brain. *Rest Neurol Neurosci* 21:97–108
278. Vandvic B, Nilsen RE, Vardal F, Norrby E (1982) Mumps meningitis: specific and non-specific antibody responses in the CNS. *Acta Neurol Scand* 65:468–487
279. Vandvic B, Norrby E, Nordal HJ (1979) Optic neuritis: local synthesis in the CNS of oligoclonal antibodies to measles, mumps, rubella and herpes simplex viruses. *Acta Neurol Scand* 60:204–213
280. Verma S, Cikurel K, Koralknik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007;196:709-11.
281. Vu, D. M., J. A. Welsch, P. Zuno-Mitchell, J. V. la Cruz, and D. M. Granoff. 2006. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *J. Infect. Dis.* 193:821-828. (331-)
282. Wagner, R.; Herwig, A.; Azzouz, N.; Klenk, H. D. *Acylation-mediated membrane anchoring of avian influenza virus hemagglutinin is essential for fusion pore formation and virus infectivity.* In: *J. Virol.* 79 (2005) S. 6449–6458.
283. Weber JR, Freyer D, Alexander C, Schroder NW, Reiss A, Kuster C, Pfeil D, Tuomanen EI, Schumann RR (2003) Recognition of pneumococcal peptidoglycan: an expanded, pivotal role for LPS binding protein. *Immunity* 19: 269-279
284. Webster, R. G.; Bean, W. J.; Gorman, O. T.; Chambers, T. M.; Kawaoka, Y. *Evolution and ecology of influenza A viruses.* In: *Microbiological Reviews* 56 (1992) S. 152–179.
285. Webster, R. G.; Guan, Y.; Peiris, M.; Walker, D.; Krauss, S.; Zhou, N. N.; Govorkova, E. A.; Ellis, T. M.; Dyrting, K. C.; Sit, T.; Perez, D. R.; Shortridge, K. F. *Characterization of H5N1 influenza viruses that continue to circulate in geese in south - eastern China.* In: *J. Virol.* 76 (2002) S. 118–126.
286. Weiss, D. P., P. Coplan, and H. Guess. 2001. Epidemiology of bacterial meningitis among children in Brazil, 1997-1998. *Rev. Saude Publica* 35:249-255. (In Portuguese.) (342-)

287. Wenger, J. D., A. W. Hightower, R. R. Facklam, S. Gaventa, and C. V. Broome. 1990. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J. Infect. Dis.* 162:1316-1323. (344-)
288. Wenger, J. D., A. W. Hightower, R. R. Facklam, S. Gaventa, and C. V. Broome. 1990. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. *J. Infect. Dis.* 162:1316-1323. (344-)
289. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242 ± 250
290. Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990; 323: 242 ± 250 5
291. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, Lefkowitz L, Cieslak PR, Cetron M, Zell ER, Jorgensen JH, Schuchat A (2000) Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 343: 1917-1924
292. Whitney, C. G., M. M. Farley, J. Hadler, L. H. Harrison, N. M. Bennett, R. Lynfield, A. Reingold, P. R. Cieslak, T. Pilishvili, D. Jackson, R. R. Facklam, J. H. Jorgensen, and A. Schuchat. 2003. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 348:1737-1746. (348-)
293. WHO. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection Guide for field operations. Oct 2006.
294. Wilder-Smith, A., K. T. Goh, T. Barkham, and N. I. Paton. 2003. Hajj-associated outbreak strain of *Neisseria meningitidis* serogroup W135: estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers. *Clin. Infect. Dis.* 36:679-683. (350-)
295. Williams, E. J., S. Thorson, M. Maskey, S. Mahat, M. Hamaluba, S. Dongol, A. M. Werno, B. K. Yadav, A. S. Shah, D. F. Kelly, N. Adhikari, A. J. Pollard, and D. R. Murdoch. 2009. Hospital-based surveillance of invasive pneumococcal disease among young children in urban Nepal. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S114-S122. (351-)
296. Wyen C, Hoffmann C, Schmeier N, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on highly active antiretroviral therapy: survival and risk factors of death. *J AIDS* 2004, 37:1263-1268.
297. Yang KY, Chang WN, Ho JT, Wang HC, Lu CH (2006) Postneurosurgical Nosocomial Bacterial Brain Abscess in Adults. *Infection* 34: 247-251 Yang SY (1981) Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg* 55: 794-799
298. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006, 354:924-33.
299. Zaidi, A. K., H. Khan, R. Lasi, and W. Mahesar. 2009. Surveillance of pneumococcal meningitis among children in Sindh, southern Pakistan. *Clin. Infect. Dis.* 48(Suppl. 2):S129-S135. (354-)

300. Zamarin, D.; Garcia-Sastre, A.; Xiao, X.; Wang, R.; Palese, P. *Influenza virus PB1-F2 protein induces cell death through mitochondrial ANT3 and VDAC1*. In: *PLoS Pathog.* 1 (2005) e4.

301. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS* 2009, 4:e5575.

Публикации, свързани с дисертационния труд

Публикации / статии

1. Т. Вълков, Д. Страшимиров, М. Славова, Е. Александрова, В. Кръстев, М. Илиева, И. Томова, И. Габърска, М. Тихолова

Особености в клиничното протичане и етиологичната диагноза на остри инфекции на ЦНС. Медицински преглед vol. LII-2016-№ 4

2. Trifon Valkov, Julieta Hristova, Tatiana Tcherveniakova, Dobrin Svinarov

Blood-Brain Barrier and Intrathecal Immune Response in patients with neuroinfections

Le Infezioni in Medicina, n. 4, 320-325, 2017

3. Т. Вълков, Ж. Христова, К. Калинов, М. Тихолова

Особености в клиничното протичане и етиологичната диагноза на острите бактериални инфекции на ЦНС при пациенти, хоспитализирани в СБАЛИПБ “ проф Ив. Киров” ЕАД- София за периода 2011- 2016 г.

MEDICAL MAGAZINE vol.48; 32-34; 2017

4. Т. Valkov, J. Hristova, K. Kalinov, I. Elenkov, M. Tiholova

CLINICAL MANIFESTATION AND ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ACUTE CNS INFECTIONS

MEDICAL REVIEW vol. LIV. 2018. № 1.

Участия в конгреси

Valkov, T., Slavova, M., Alexandrova, E., Krystev, V., Ilieva, M., Tiholova, M

“CASES OF INVOLVEMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH VARICELLA”

IX НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ- 09.11.10.2014 Stara Zagora, Bulgaria

2. T. Valkov, M. Slavova, E. Alexandrova, V. Krystev, M. Ilieva, M. Tiholova

SBALIPB “Prof. Iv. Kirov”- Sofia

CASES OF STREPTOCOCCAL MENINGITIS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN “ PROF. IV. KIROV” HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES-SOFIA

X-та НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ-ОКТОМВРИ 08-10.2016 – ТРЯВНА

3. T. Valkov, M. Slavova, E. Alexandrova, V. Krystev, M. Ilieva, M. Tiholova

SBALIPB “Prof. Iv. Kirov”- Sofia

INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS HOSPITALIZED IN “ PROF. IV. KIROV” HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES- SOFIA

X-та НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ-ОКТОМВРИ 08-10.2016 – ТРЯВНА

4. Trifon Valkov, Julieta Hristova, Tatiana Tcherveniakova

Blood-Brain Barrier and Intrathecal Immune Response in patients with neuroinfections

XII-та НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ-ОКТОМВРИ 12-14.10.2017 – гр. РУСЕ - Първа награда.