

*Paweł Chochoł, Urszula Fiszer

Ocena parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego w diagnostyce chorób neurologicznych

Assessment of cerebrospinal fluid parameters in the diagnosis of neurological diseases

Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer

Streszczenie

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego pozostaje, pomimo rozwoju technik neuroobrazowania, niezbędnym elementem diagnostyki neurologicznej. Zabieg nakłucia lędźwiowego, wykonywany prawidłową techniką i z zachowaniem odpowiednich środków ostrożności, jest bezpieczny i pozwala na uzyskanie materiału biologicznego od pacjenta celem wykonania specyficznych badań i wielokrotnie postawienia ostatecznej diagnozy. Umożliwia także prowadzenie i monitorowanie skuteczności zastosowanego leczenia zwłaszcza w chorobach infekcyjnych czy zapalnych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono informacje o wskazaniach i przeciwwskazaniach do wykonywania nakłucia lędźwiowego, sposobach analizy płynu mózgowo-rdzeniowego, interpretacji uzyskiwanych wyników i ich przydatności w rozstrzyganiu trudności diagnostycznych. Szczególną uwagę zwrócono na oznaczenia biochemiczne, zwłaszcza białka, oraz wskazano metody oceny uszkodzenia bariery krew-mózg i syntezy wewnątrzpłynowej. Przedstawiono ponadto diagnostykę różnicową zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Umieszczono także aktualne informacje o specyficznych i nowych biomarkerach płynu mózgowo-rdzeniowego w niektórych powszechnie występujących chorobach układu nerwowego takich jak choroby naczyniowe, zapalne czy neurodegeneracyjne.

Słowa kluczowe: płyn mózgowo-rdzeniowy, nakłucie lędźwiowe

Summary

Despite the development of neuroimaging techniques, examination of cerebrospinal fluid remains an essential part of neurological diagnostics. Lumbar puncture procedure performed with the correct technique and proper precautions is considered safe. It allows to obtain biological material from the patient which is then used to perform specific tests and make a definitive diagnosis. It also makes it possible to conduct and monitor the effectiveness of treatment in infectious and inflammatory diseases. This review identifies indications and contraindications for lumbar puncture, methods of analysis of the cerebrospinal fluid, the interpretation of the results and their usefulness in resolving diagnostic difficulties. Special attention was paid to biochemical analysis, especially total protein. The article examines methods of the blood-brain barrier malfunction and intrathecal synthesis. It also discusses differential diagnosis of inflammatory cerebrospinal fluid. The article provides updated information on specific biomarkers of cerebrospinal fluid found in certain neurological diseases such as vascular, inflammatory and neurodegenerative disorders.

Key words: cerebrospinal fluid, lumbar puncture

WSTĘP

Płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR) stanowi dogodny materiał do badań, dlatego zaleca się jego analizę w ogólnej diagnostyce neurologicznej. Płyn do badania można uzyskać z komór bocznych mózgu, zbiornika wielkiego z nakłucia podpotylicznego lub w trakcie nakłucia worka lędźwiowego. Nakłucie lędźwiowe (NL) jest najczęściej wykonywaną i najprostszą metodą pobrania PMR. Jest zabiegiem łatwym, szybkim i bezpiecznym do przepro-

wadzenia u większości chorych. Oprócz znaczenia diagnostycznego NL stosuje się także w celach terapeutycznych. Wprowadzenie nowych metod neuroobrazowania spowodowało zmianę strategii zasad postępowania diagnostycznego i zmniejszenie częstości wykonywania NL. Należy jednak pamiętać, że w toku prowadzenia diagnostyki klinicznej badania neuroobrazowe często są niewystarczające i konieczne jest w tych przypadkach uzupełnienie postępowania o badanie PMR.

Wskazania, przeciwwskazania i powikłania NL

Według zasad przedstawionych w raporcie Komitetu Amerykańskiej Akademii Neurologii z 1993 roku (1) NL może być pomocne w rozpoznaniu następujących chorób: infekcyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropień, krwawienie podpajęczynówkowe (tylko gdy tomografia komputerowa nie potwierdza krwawienia), choroby demielinizacyjne, zapalne neuropatie i polineuropatie, przerzuty do opon miękkich, zespoły paraneoplastyczne, guzy mózgu, rzekome guzy mózgu, septyczne zatoki mózgowo-rdzeniowe, toczeń układowy, encefalopatia wątrobowa, choroby metaboliczne (zwłaszcza leukodystrofie) (2). Istnieją także wskazania terapeutyczne, jak podanie dokanałowe leków (antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, cytostatyków, spazmolityków, leków znieczulających i przeciwbólowych) czy do-raznie obniżanie ciśnienia PMR, np. w wodogłowie.

Przeciwwskazaniem do NL jest:

- wzrost ciśnienia śródczaszkowego z efektem masy czy niedrożności układu komorowego,
- wady rozwojowe kręgosłupa i rdzenia kręgowego,
- zaburzenia układu krzepnięcia i leczenie przeciwzakrzepowe (INR > 1,5, czas kaolinowo-kefalinowy dwukrotnie powyżej górnej granicy normy, małopłytkowość poniżej 50 tys./ μ l),
- miejscowe zakażenie w miejscu wkłucia.

Do powikłań związanych z wykonaniem procedury nakłucia lędźwiowego zalicza się:

- wklinowanie/wgłobienie mózgu; to najcięższe powikłanie nie wystąpi, jeżeli NL nie będzie wykonywane u chorych z wyżej wymienionymi przeciwwskazaniami oraz gdy przy podejrzeniu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego będzie pobierana tylko niewielka ilość PMR. W wątpliwych przypadkach przed planowanym zabiegiem NL wykonuje się badanie tomografii komputerowej głowy,
- ból głowy popunkcyjny; uważa się, że spowodowany jest przejściowym spadkiem ciśnienia śródczaszkowego z następowym rozszerzeniem zatok żylnych (3). Bólowi głowy może towarzyszyć sztywność karku i nudności. Uważa się, że jedynymi czynnikami, które wpływają na częstość wystąpienia zespołu popunkcyjnego, są rozmiar igły i kierunek jej wprowadzenia przy nakłuciu (4). Używanie cieńszych igieł i kierowanie ich w czasie nakłuć równoległe do włókien opony twardej pozostawia w oponie mniejszy, łatwiej gojący się otwór. Zespoły popunkcyjne występują częściej u osób z niską wagą ciała, częściej u kobiet niż u mężczyzn oraz poniżej 40. roku życia. Leczenie popunkcyjnego bólu głowy polega na podawaniu środków przeciwbólowych oraz nawodnieniu chorego,
- miejscowe krwawienie oraz infekcja; występowanie miejscowych krwawień można ograniczyć poprzez używanie cienkich igieł oraz na wstrzy-

manii podawania leków przeciwzakrzepowych bądź korygowaniu istniejących zaburzeń krzepnięcia przed NL. Zakażeniom miejscowym można przeciwdziałać, stosując zasady jałowości przy zabiegu NL,

- ból korzeniowy jako efekt podrażnienia korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych,
- niedowład kończyn dolnych najczęściej będący wynikiem miejscowego efektu masy związanej z wytworzeniem się krwiaka podoponowego.

Badanie laboratoryjne PMR

Badanie PMR obejmuje ocenę własności fizycznych, badania cytologiczne i biochemiczne. Powinno być uzupełnione o ocenę odpowiednich parametrów uzyskanej od pacjenta krwi żyłnej.

Badanie cech fizycznych PMR

Prawidłowy PMR jest bezbarwny i przezroczysty. Zmętnienie PMR jest spowodowane obecnością dużej liczby komórek lub zwiększonego stężenia białka. Za żółte zabarwienie płynu, czyli ksantochromię odpowiada obecna w nim bilirubina, co świadczy o wylewie krwi do przestrzeni podpajęczynówkowej przed badaniem NL lub o znacznej hiperbilirubinemii. Krwiste zabarwienie PMR wymaga różnicowania przyczyny krwawienia. Przy tzw. artefaktycznym skrwawieniu w trakcie zabiegu NL płyn jest zwykle nierównomiernie podbarwiony krwią; po odwirowaniu jest bezbarwny i przejrzysty, a odczyn benzydynowy jest w nim ujemny. Natomiast w przypadku krwawienia podpajęczynówkowego płyn jest jednolicie krwisty, a po odwirowaniu pozostaje ksantochromiczny; ponadto odczyn benzydynowy jest zwykle dodatni. Są doniesienia, że oznaczenia D-dimeru są specyficznym i czułym testem do wykrywania „starej” krwi w PMR (5). Należy pamiętać, że obecność krwi w PMR utrudnia lub uniemożliwia interpretację wyników badań morfologiczno-biochemicznych.

Prawidłowe ciśnienie PMR w pozycji leżącej wynosi 70-150 mm H₂O (< 200 mm H₂O), wówczas szybkość wypływu PMR określa się zazwyczaj na 20-60 kropli/minutę. Wzrost ciśnienia obserwuje się w przypadku guza mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, ciężkich urazów czy rozległych udarów mózgu, krwawienia podpajęczynówkowego. Natomiast spadek ciśnienia PMR może pojawić się w odwodnieniu, wstrząsie, podczas hiperwentylacji.

Badanie cytologiczne PMR

Prawidłowo PMR zawiera 0-3 komórek w 1 μ l; są to komórki jednojądrzaste (dominują limfocyty – 70%, monocyty – 30%). Pleocytozę poniżej 5 w 1 mm³ uważa się za normę, a więcej niż 10 w 1 mm³ za patologię. Do pełnej oceny PMR konieczna jest znajomość wyniku osadu pobranego do badania płynu oraz jego właściwa interpretacja. Badania cytologiczne powinny być wykonane jak najwcześniej, najlepiej bezpośrednio w trakcie NL lub bezpośrednio po zabiegu, gdyż leukocyty zaczynają rozpadać się w ciągu pierwszej godzi-

ny przy temperaturze pokojowej. W przypadku, gdy PMR nie może być natychmiast badany, należy przechowywać go w temperaturze 4°C (6, 7). Wzrost odsetka komórek wielojądrowych występuje zwłaszcza w przebiegu infekcji bakteryjnych (głównie ropnych) czy guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przewagę komórek jednojądrzastych obserwuje się w zapaleniach wirusowych, późnej fazie infekcji bakteryjnych po ustąpieniu odczynu granulocytowego, neuroboreliozy, często w gruźliczym oraz kiłowym zapaleniu opon (8). W przypadku przewagi limfocytów B należy pogłębić diagnostykę w kierunku chłoniaka OUN, przy czym wytwarzane przez nie przeciwciała monoklonalne są pomocne w różnicowaniu z odczynami zapalnymi. Oprócz badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego obowiązuje wykonanie badania immunohistochemicznego osadu komórkowego, również cytometrii przepływowej (9). Stwierdzenie obecności erytrofagów i makrofagów („świeży”) oraz komórek żernych („przeżyty”) ma szczególną wartość w diagnostyce krwawienia podpajęczynówkowego (10). Wykazanie obecności bakterii w preparacie bezpośrednim lub w trakcie hodowli informuje o etiologii zapalenia opon mózgowych.

Badania biochemiczne PMR

W podstawowym opracowaniu biochemicznym PMR należy uzyskać informację o stężeniu:

- białka (norma zależna od wieku, u dorosłych 0,15-0,45 g/l; 15-45 mg/dl),
- glukozy (stężenie glukozy w PMR jest średnio o 1/3 niższe niż w osoczu, norma 2,4-4,7 mmol/l; 48-85 mg/dl),
- mleczanów (norma \leq 2,9 mmol/l; 10-29 mg/dl).

W tabeli 1 przedstawiono typowe zmiany w podstawowym badaniu biochemicznym PMR w wybranych jednostkach chorobowych (11).

Ocena białek

Skład jakościowy białka w PMR jest podobny do składu białka w surowicy. U osób dorosłych stosunek albumin do globulin wynosi 2:1. Niewielki wzrost

można obserwować w wielu chorobach: guzach OUN, urazach głowy, polineuropatiach, chorobach demielinizacyjnych, naczyniowych, metabolicznych, neurodegeneracyjnych. Znaczący wzrost stężenia białka nasuwa przede wszystkim podejrzenie bakteryjnego ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, natomiast obecność białek monoklonalnych – szpiczaka czy chłoniaka. Zespół Froina polega na krzepnięciu PMR i występuje wtedy, gdy poziom białka jest wyższy niż 1000 mg/dl np. w bloku przestrzeni podpajęczynówkowej.

Odczyny białkowe (Pandy’ego, Nonne-Apelta) informują o zmianach stężenia albumin i globulin, lecz obecnie nie są rutynowo wykonywane. Do oceny bariery krew-płyn używany jest wskaźnik albuminowy QAlb = Alb (PMR)/Alb (surowica). W warunkach fizjologicznych albumina jest białkiem pochodzącym wyłącznie spoza układu nerwowego i dostaje się do OUN na drodze dyfuzji prostej z krwi. Prawidłowa wartość wskaźnika albuminowego to $5-8 \times 10^{-3}$ (w zależności od wieku) (3). Obok oceny bariery krew-płyn istotną rolę odgrywa ocena śródtekalna (wewnątrzpłynowa) syntezy immunoglobulin: QlgG, QlgM i QlgA wraz z odczytaniem wyników w stosunku do QAlb na odpowiednich wykresach funkcji hiperbolicznej (12).

Dla oceny jakościowej wewnątrzoponowej syntezy IgG oznacza się prążki oligoklonalne w drodze ogniskowania izoelektrycznego na żelu np. agarozowym. U 95% chorych na stwardnienie rozsiane (SM) stwierdza się ich obecność w PMR (11, 13). Nie jest to jednak badanie swoiste, ponieważ także w innych chorobach zapalnych stwierdza się w PMR podwyższenie wskaźników IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych (14). Obecnie trwają badania nad specyficznymi dla SM markerami w PMR, np. LINGO-1 (ang. *leucine rich repeat and Ig domain containing 1*), NOGO-A (ang. *neurite outgrowth inhibitor*) (15, 16).

Rozszczepienie białkowo-komórkowe jest charakterystyczną cechą ostrej lub przewlekłej zapalnej polineuropatii. W zespole Guillaina-Barrégo (ang. *Guillain-Barré syndrome* – GBS) badanie PMR, obok badań elektrofizjologicznych, ma podstawowe

Tabela 1. Typowe zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym (11).

	Białko (g/l)	Wskaźnik glukozy (mmol/l)	Mleczany (mmol/l)	Cytoza (3,2 μ l)	Cytologia
Norma	< 0,45	> 0,4-0,5	< 1,0-2,9	< 15	MNC
Infekcje bakteryjne OUN	↑	↓	↑	> 1000	PNC
Infekcje wirusowe OUN	=/↑	=/↓	=	10-1000	PNC/MNC
Polineuropatia autoimmunologiczna	↑	=	=	=	
Polineuropatia zapalna	↑	=	=	↑	MNC
Krwawienie podpajęczynówkowe	↑	=	=	↑	Erytrocyty, makrofagi, siderofagi, MNC
Stwardnienie rozsiane	=	=	=	=/↑	MNC
Przerzuty do OUN	↑	=/↓	brak danych	=/↑	Komórki nowotworowe, mononuklearny

MNC – komórki jednojądrzaste; PNC – komórki wielojądrzaste; OUN – ośrodkowy układ nerwowy

znaczenie w procesie diagnostycznym. Początkowe badania PMR wykonane w pierwszym tygodniu od zachorowania mogą pozostawać prawidłowe. Obserwowano w nielicznych przypadkach nieznaczny cytozę jednojądrzastą ulegającą normalizacji i stopniowy znaczny wzrost stężenia białka (wzrost wskaźnika albuminowego wynika z dyfuzji immunoglobulin z krwi do PMR, nie stwierdza się cech wewnątrzoponowej syntezy w postaci oligoklonalnej IgG lub indeksu IgG; ponadto obserwuje się obecność identycznych prążków oligoklonalnych w surowicy i PMR). Nieprawidłowo podwyższone wartości białka i QAlb zwykle utrzymują się pomimo poprawy klinicznej po zastosowaniu leczenia. **W piśmiennictwie można ponadto znaleźć wiele prac opisujących wykrywanie specyficznych biomarkerów PMR w GBS w odpowiedzi na różne mechanizmy patofizjologiczne: markery związane z osłonką mielinową (przeciwciała przeciw zasadowemu białku mieliny MBP), markery uszkodzenia aksonalnego (przeciwciała antygangliozydowe, białko tau oraz białko szkieletu aksonalnego NfH), markery neuronalne i glejowe (swoista enolaza neuronalna NSE, białko 14-3-3, białko astrogleju wiążące wapń S100B, hipokretyna-1), liczne markery immunologiczne (chemokiny, składniki układu dopełniacza, TNF- α , interleukiny)** (17).

W przypadku neuroboreliozy obserwuje się dysfunkcję bariery krew-płyn ze wzrostem QAlb, obecność prążków oligoklonalnych oraz w większości przypadków wewnątrzpłynową syntezę swoistych przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* z dominacją IgM (brak zmian w zakresie wewnątrzpłynowej odpowiedzi humoralnej skutkuje brakiem możliwości monitorowania przebiegu choroby oraz skuteczności leczenia). Rozpoznanie kiły OUN opiera się na obecności objawów

klinicznych, badaniu ogólnym PMR oraz ocenie odczynów serologicznych (VDRL, FTA-ABS) w równocześnie pobranej próbce PMR i osocza (18). Ze względu na możliwość reakcji krzyżowych pomiędzy antygenami krętków *Borrelia* i *Treponema* zachodzi w sytuacjach wątpliwych konieczność poparcia rozpoznania metodą Western blot. W tabeli 2 zawarto diagnostykę różnicową badania zapalnego PMR (19). Do diagnostyki chorób zakaźnych oblicza się także wskaźniki syntezy swoistych przeciwciał (20). Są one bardzo pomocne dla rozpoznania specyficznej infekcji układu nerwowego. W przypadku podejrzenia infekcji OUN o etiologii wirusowej badanie PMR jest nieodzownym elementem diagnostyki. Oprócz wykazania wewnątrzpłynowego wytwarzania swoistych przeciwciał przeciwwirusowych złotym standardem jest wykrywanie kwasu nukleinowego swoistego dla danego patogenu w PMR oraz wyizolowanie wirusa w hodowlach komórkowych (21, 22).

Najdogodniejszą metodą diagnostyczną jest łańcuchowa reakcja polimerazy PCR, która dotyczy HSV-1, HSV-2, VZV, HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, RSV, enterowirusów oraz HIV. Wykrycie swoistego materiału genetycznego wirusa w PMR zależy od czasu pobrania próbki, przy czym największą wydajność diagnostyczną uzyskuje się w pierwszym tygodniu od zachorowania. Należy jednakże pamiętać o możliwości wyniku fałszywie ujemnego w przypadku pobrania materiału w pierwszych dwóch dniach od zachorowania. Natomiast w celu wykrycia swoistych przeciwciał przeznaczone są testy immunoenzymatyczne dla wcześniej wymienionych patogenów oraz dodatkowo adenowirusów, rotawirusów, wirusów grupy A i B, wirusów paragrypy 1, wirusa Coxackie B5, nietypowych enterowirusów oraz *Mycoplasma pneumoniae*. Stosunek mian przeciwciał w surowicy i PMR wynoszący ≤ 20 wskazuje na wewnątrz-

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym bez uwzględniania obrazu klinicznego (19).

Choroba	Typowe zmiany PMR	Annotacje
Guzy OUN oraz opon	Często pleocytoza bardzo zróżnicowana, często mleczan i/lub podwyższony wskaźnik albuminowy	Liczba komórek może być także prawidłowa! CEA wzrasta w nowotworach, B2-mikroglobulina oraz izolowana synteza IgM w przypadkach chłoniaków
Krwawienie podpajęczynówkowe	Masy krwinek czerwonych, leukocytoza zapalna z podrażnienia opon do 500/ μ l, początkowo granulocyty, po 12 godzinach dodatkowo makrofagi	Makrofagi mogą być wykrywalne przez okres do 6 miesięcy po krwawieniu
Stwardnienie rozsiane	Pleocytoza limfocytarna < 30/ μ l, brak lub łagodne zaburzenia bariery krew-mózg, prawidłowy mleczan, oligoklonalne IgG, pozytywna reakcja MRZ	Liczba komórek > 50/ μ l wskazuje na inną etiologię (prawdopodobnie zakaźną)
Ostre demielinizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia	Możliwa pleocytoza limfocytarna > 50/ μ l, możliwe oligoklonalne IgG w odróżnieniu od SM	Negatywna reakcja MRZ
Neurosarkoidoza	Możliwa pleocytoza limfocytarna 10-200/ μ l, bez cech uszkodzenia bariery krew-mózg	Podwyższenie sIL2-R
Układowe zapalenia naczyń: SLE, choroba Behceta	Monocytna, ewentualnie granulocytna pleocytoza < 50/ μ l	Możliwe oligoklonalne IgG
Aseptyczne zapalenie opon	Możliwa pleocytoza granulocytna 1000/ μ l	Typowe leki: antybiotyki (szczególnie trimetoprim/sulfametoksazol), NLPZ (głównie ibuprofen), dożylnie immunoglobuliny

CEA – antygen karcionembrionalny; MRZ (niem. *Masern-Röteln-Zoster-Viren*) – wirus odry, wirus różyczki, wirus ospy wietrznej-półpaśca; sIL2-R – rozpuszczalny receptor dla IL-2; SLE – toczeń układowy; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

płynowe wytwarzanie przeciwciał, pod warunkiem, że w PMR nie ma innych przeciwciał. W ciężkich przypadkach o nieustalonej etiologii testy PMR należy powtórzyć po 3-7 dniach, a oznaczenia serologiczne po 2-4 tygodniach (okres serokonwersji) (23). Ze względu na zdolności organizmu do poliklonalnej odpowiedzi na różne antygeny nierzadko okazuje się niezbędne uzupełnienie badania PMR o tzw. reakcję MRZ (niem. *Masern-Röteln-Zoster-Viren*), co ma szczególne znaczenie dla diagnostyki różnicowej chorób autoimmunologicznych, zwłaszcza stwardnienia rozsianego czy toczenia rumieniowatego (19, 24).

Ocena glukozy

Wzrost stężenia glukozy w PMR możemy obserwować w niektórych zapaleniach mózgu, po urazach mózgu oraz w stanach przebiegających z hiperglikiemią. Natomiast spadek stężenia glukozy ma większe znaczenie w diagnostyce neurologicznej PMR i sugeruje następujące rozpoznania: bakteryjne oraz grzybicze zapalenie opon mózgowych, inne stany przebiegające ze znaczną pleocytozą, procesy nowotworowe, krwawienie podpajęczynówkowe, neurosarkoidoza.

Ocena mleczanów

Zwiększona ilość mleczanów, będąca wykładnikiem zwiększonego metabolizmu beztlenowego, występuje w chorobach przebiegających z dysfunkcją bariery krew-mózg, guzach OUN, przemawia także za ropnym bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

Ocena specyficznych markerów

Do oceny PMR w celach diagnostycznych i naukowych wykonuje się także wiele specyficznych badań. Stwierdzenie wysokiego stężenia białka tau w konstelacji z niskim poziomem beta-amyloidu jest bada-

niem o 80% czułości i 90% specyficzności dla choroby Alzheimerera (AD) i może być uznawane za czynnik szybszej progresji łagodnych zaburzeń poznawczych do AD (25). W opozycji, w otępieniu czołowo-skroniowym obserwuje się niski poziom całkowitego białka tau (26). Wykazanie białka 14-3-3 jest specyficzne w niektórych postaciach choroby Creutzfeldta-Jakoba (ang. *Creutzfeldt-Jakob disease* – CJD); wykrywa się je w około 90% przypadków sporadycznej oraz około 50% przypadków wariantu CJD. Poszukiwane są biomarkery PMR dla choroby Parkinsona (α -synukleina, białko tau, β -amyloid, białko DJ-1), które pozwoliłyby zwiększyć trafność diagnozy we wczesnym etapie choroby lub ułatwić różnicowanie z innymi chorobami neurozwyrodnieniowymi (27). Niskie lub niewykrywalne stężenia hipokretyny-1 (oreksyny-1) uznaje się za biomarker narkolepsji z katapleksją (28). Obecność beta-2-transferyny lub białka beta-trace służy do potwierdzenia rozpoznania wycieku PMR z jam ciała (płynotoku) (29, 30). Do monitorowania uszkodzenia komórek nerwowych, np. po urazach czy udarach, wykorzystuje się wzrost stężenia białka S-100 oraz enolazy neuronospecyficznejNSE.

PODSUMOWANIE

Badanie PMR w zakresie badań cytologicznych oraz biochemicznych stanowi nadal podstawowy i niezmiernie ważny element diagnostyki chorób neurologicznych. Znajomość zasad uzyskiwania materiału do badania, możliwości i ograniczeń wynikających z dynamiki procesu chorobowego oraz czułości i specyficzności badania PMR pozostają niezbędne w codziennej praktyce. Obecnie prowadzone są prace w celu określenia specyficznych biomarkerów PMR, zwłaszcza w zakresie chorób neurozwyrodnieniowych, co w przyszłości będzie skutkowało poszerzeniem wiedzy o ich patofizjologii, diagnostyce oraz implikowało nowe metody terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Practice parameters: lumbar puncture (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1993; 43: 625-627.
2. Hyland K, Arnold LA: Value of lumbar puncture in the diagnosis of genetic metabolic encephalopathies. *J Child Neurol* 1999; 14 (suppl. 1): S9-15.
3. Felgenhauer K, Beuche W: Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Georg Thieme, Stuttgart 1999: 3-164.
4. Müller B, Adelt K, Reichmann H et al.: Atraumatic needle reduces the incidence of post-lumbar puncture syndrome. *J Neurol* 1994; 241: 376-380.
5. Lang DT, Berberian LB, Lee S et al.: Rapid differentiation of subarachnoid hemorrhage from traumatic lumbar puncture using D-dimer assay. *Am J Clin Path* 1990; 93: 403-405.
6. Bigner SH: Cerebrospinal fluid (CSF) cytology: current status and diagnostic applications. *J Neuropath Exp Neurol* 1992; 51: 235-245.
7. Feske S: Cerebrospinal fluid analysis. [In:] Feske S, Samuels MA (eds.): Office practice of neurology. Churchill Livingstone, 2nd ed., New York 1997: 155-158.
8. Kucharska-Demczuk K: Odczyny komórkowe płynu mózgowo-rdzeniowego w chorobach neuroinfekcyjnych. [W:] Kulczycki J (red.): Atlas cytologiczny płynu mózgowo-rdzeniowego. PZWL, Warszawa 1998: 63-84.
9. Galati D, DiNoto R, Del Vecchio L: Diagnostic strategies to investigate cerebrospinal fluid involvement in haematological malignancies. *Leuk Res* 2013; 37(3): 231-237.
10. Morgenlander JC: Nakłucie lędźwiowe i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. *Medycyna po Dyplomie* 1995; 4: 146-153.
11. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R et al.: Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 913-922.
12. Reiber H: Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994; 122: 189-203.
13. Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G et al.: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 897-902.

14. Zaborski J, Fiszer U, Kruszewska J et al.: Diagnostic value of oligoclonal band detection in cerebrospinal fluid using Phast-System device. *Neurol Neurochir Pol* 1994; 28(6): 815-824.
15. Jepson S, Vought B, Gross CH et al.: LINGO-1, a transmembrane signaling protein, inhibits oligodendrocyte differentiation and myelination through intercellular self-interactions. *J Biol Chem* 2012; 287(26): 22184-22195.
16. Jurewicz A, Matysiak M, Selmaj K: Soluble NOGO-A, an inhibitor of axonal regeneration, as a biomarker for multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(4): 283-287.
17. Brettschneider J, Petzold A, Süssmuth S et al.: Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome – Where do we stand? *J Neurol* 2009; 256(1): 3-12.
18. Chodynicka B, Serwin A: Krętkowice ośrodkowego układu nerwowego – trudności diagnostyczne. *Kiła układu nerwowego. Przegl Epidemiol* 2008; 62 (suppl. 1): 169.
19. Süssmuth SD, Brettschneider J, Spreer A et al.: Aktuelle Liquordiagnostik bei erreggerbedingten Krankheiten. *Der Nervenarzt* 2013; 84(2): 229-244.
20. Reiber H, Lange P: Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991; 37(7): 1153-1160.
21. Rowley AH, Whitley RJ, Lakeman FD et al.: Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *Lancet* 1990; 335(8687): 440-441.
22. Echevarria JM, Casas I, Tenorio A et al.: Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions. *J Med Virol* 1994; 43: 331-335.
23. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A et al.: Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999-1009.
24. Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C: The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1998; 4(3): 111-117.
25. Sperling R, Johnson K: Biomarkers of Alzheimer disease: current and future applications to diagnostic criteria. *Continuum (Minneapolis)* 2013 Apr; 19 (2 Dementia): 325-338.
26. Irwin D, Trojanowski J, Grossman M: Cerebrospinal fluid biomarkers for differentiation of frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 6.
27. Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D et al.: Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(3): 131-140.
28. Baumann CR, Khatami R, Werth E et al.: Hypocretin (orexin) deficiency predicts severe objective excessive daytime sleepiness in narcolepsy with cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 402-404.
29. Fransen P, Sindic CJM, Thauvoy C: Highly sensitive detection of beta-2 transferrin in rhinorrhea and otorrhea as a marker for cerebrospinal fluid (C.S.F.) leakage. *Acta Neurochir* 1991; 109: 98-101.
30. Deisenhammer F, Egg R, Giovanni G et al.: EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *Eur J Neurol* 2009; 16: 760-770.

otrzymano/received: 17.07.2013
zaakceptowano/accepted: 04.09.2013

Adres/address:
*Paweł Chochoł
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP SPSK
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 584-11-27
e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl
pawelneu@wp.pl