

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΤΜΗΜΑ:ΣΕΥΠ  
ΣΧΟΛΗ:ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## «ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ»



Επιβλέπων καθηγητής:  
ΚΕΦΑΛΙΑΚΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ

Φοιτήτριες:  
ΚΑΛΑΜΠΟΚΗ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑ  
ΚΟΥΤΣΙΟΥΜΠΙΑ ΒΑΡΒΑΡΑ

Πάτρα 2016

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT.....	4
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup></u> .....	5
1.1 Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	5
1.2 ΔΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	5
1.2.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	7
1.3 ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΜΗΝΙΓΓΩΝ.....	8
1.3.1 Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΜΗΝΙΓΓΩΝ.....	10
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup></u> .....	11
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	11
2.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	12
2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	18
2.3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΙΟ.....	18
2.3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	20
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup></u> .....	22
3.1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	22
3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	23
3.2.1 ΑΣΗΠΤΕΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΕΣ.....	25
3.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	26
3.4 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	30
3.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	36
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup></u> .....	40
4.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	40
4.2 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	53
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup></u> .....	55
5.1 ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	55
5.2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	57
5.2.2 ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	58
5.2.3 Ο ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ.....	60
5.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	66
5.3.1 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	73
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup></u> .....	76
6.1 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	76
6.2 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ.....	78
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup></u> .....	79
7.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΣΤΗ ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	79
7.1.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ.....	84
7.2 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ.....	85
7.3 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ.....	93
7.4 ΜΥΘΟΙ ΚΑΙ ΑΛΗΘΕΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ.....	111
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	112
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	114

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι μία πυογόνος (πυώδης) λοίμωξη που προσβάλλει ζωτικής σημασίας δομές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και έχει τις ρίζες της βαθιά στην αρχαιότητα. Η επιδημιολογία της λοιμώδους αυτής νόσου παρουσιάζει ποικίλες διακυμάνσεις και διαφοροποιήσεις ανάλογα με το παθογόνο αίτιο αλλά και την γεωγραφική περιοχή ενώ η ετήσια επίπτωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, υπολογίζεται σε περίπου 1,2 εκατομμύρια περιστατικά ανά τον κόσμο εκ των οποίων τα 135.000 δεν επιβιώνουν. Παρ' όλα αυτά η εισαγωγή συζευγμένων εμβολίων έναντι συγκεκριμένων παθογόνων που προκαλούν βακτηριακή μηνιγγίτιδα έχει μειώσει την συνολική επίπτωση της νόσου κατά μεγάλο ποσοστό.

Παράλληλα, και ενώ μια μεγάλη γκάμα γνώσεων για την μηνιγγίτιδα είναι διαθέσιμη, συνεχίζει να αντιμετωπίζεται δυσκολία στην άμεση αναγνώριση της ως επείγουσα κατάσταση και στην χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Γι' αυτό ο πρωταρχικός σκοπός αυτής της πτυχιακής εργασίας είναι να αναδείξει την σημαντικότητα της έγκαιρης και έγκυρης διάγνωσης καθώς και της χορήγησης της κατάλληλης αγωγής για την νόσο αυτή, τόσο στον χώρο των Επειγόντων Περιστατικών όσο και ενδονοσοκομειακά.

Να αναδειχθεί επίσης ο καταλυτικός και κυρίαρχος ρόλος που κατέχει ο νοσηλευτής στην σωστή και άμεση αντιμετώπιση ενός περιστατικού μηνιγγίτιδας, ο οποίος όντας κατάλληλα εκπαιδευμένος θα είναι σε θέση αρχικά να αναγνωρίσει και να διαχωρίσει τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας και μετέπειτα να εντοπίσει έγκαιρα την ανάπτυξη επιπλοκών και να παρέχει νοσηλευτική και ηθική υποστήριξη στον πάσχοντα και στο οικογενειακό του περιβάλλον.

Τέλος, έμφαση δίνεται στην ποιοτική και αποτελεσματική διεπιστημονική συνεργασία η οποία όταν είναι δομημένη σωστά, είναι ικανή να αποφέρει τα μέγιστα θετικά αποτελέσματα στον ασθενή με βακτηριακή μηνιγγίτιδα με σκοπό την πλήρη ανάρρωση του και την αποκατάσταση τυχόν επιπλοκών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κλινική υποψία της μηνιγγίτιδας αποτελεί μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και παρά την σημαντική πρόοδο της ιατρικής θεραπευτικής, η καθυστέρηση της διάγνωσης και της σωστής αντιμετώπισης της συνδυάζεται με υψηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας. Τα συχνότερα αίτια μικροβιακής μηνιγγίτιδας είναι η *Neisseria Meningitidis* (Ναϊσσέρια της μηνιγγίτιδας), *Streptococcus Pneumoniae* ( Στρεπτόκοκκος της πνευμονίας) και ο *Haemophilus Influenzae* (γνωστός και ως Hib/ Αιμόφιλος της γρίπης), του οποίου η συχνότητα έχει ελαττωθεί σε χώρες όπου εφαρμόζεται συστηματικά το συζευγμένο εμβόλιο του αιμόφιλου. Είναι γεγονός πως ο μηχανισμός εισβολής των παθογόνων στο ΚΝΣ είναι πολυσύνθετος και μερικώς ανεξερεύνητος, γι' αυτό ένας απ' τους κύριους στόχους των μελλοντικών ερευνών αποτελεί και η πλήρης κατανόηση του μηχανισμού δράσης και η ισχυρή κατάλυση όλων αυτών των φραγμών του ανοσοποιητικού. Οι κλινικές εκδηλώσεις εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς και τα σημεία μηνιγγικού ερεθισμού, όπως η αυχενική δυσκαμψία και τα σημεία Kerning και Brudzinski, τα οποία όμως μπορεί και να απουσιάζουν σε μικρά βρέφη και παιδιά. Τα νεογνά και τα μικρά βρέφη συνήθως δεν εκδηλώνουν ειδικά σημεία και συμπτώματα μηνιγγίτιδας. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση, η κυτταροχημική ανάλυση και η καλλιέργεια του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι απαραίτητα εργαλεία για την διάγνωση, ενώ η εμπειρική θεραπεία της μηνιγγίτιδας βασίζεται τόσο στην ηλικία του ασθενούς όσο και στην κατάσταση του ανοσοποιητικού του συστήματος.

## **Abstract**

Clinical suspicion of bacterial meningitis is a medical emergency and despite the progress in medical therapy, delays in diagnosis and appropriate management are related to high morbidity and mortality rates. The most common causes of bacterial meningitis in children are *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. The incidence of meningitis caused by *Haemophilus influenzae* has decreased in countries where conjugate vaccines are routinely used. It is a fact that the mechanism of invasion of pathogens in the CNS is multifunctional and partially unexplored, so this is why one of the main aims of the future researches also constitutes a full understanding of the mechanism of action and strong catalysis of all these immune barriers. Clinical manifestations depend on the age and signs of meningeal irritation, such as neck stiffness, Kerning and Brudzinski signs, may not be present in young infants and children. Lumbar puncture and analysis and culture of CSF are mandatory for the diagnosis while empiric therapy depends on the age of the patient.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## 1.1 Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το Νευρικό Σύστημα (Ν.Σ.) είναι ένα από τα θεμελιώδη και πολυσύνθετα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Αποτελεί το σύστημα που ρυθμίζει και ελέγχει τη λειτουργία όλων των οργάνων του ανθρώπινου σώματος, καθώς, επίσης και τη μεταξύ τους αρμονική συνεργασία. Επιπρόσθετα, ελέγχει την επικοινωνία του ανθρώπινου οργανισμού με το εξωτερικό περιβάλλον καθώς και την επικοινωνία και συντονισμό των οργάνων μεταξύ τους. Τέλος, το νευρικό σύστημα είναι αρμόδιο για την εκτέλεση ανώτερων λειτουργιών όπως η βούληση, η σκέψη και η μνήμη<sup>[1]</sup>.

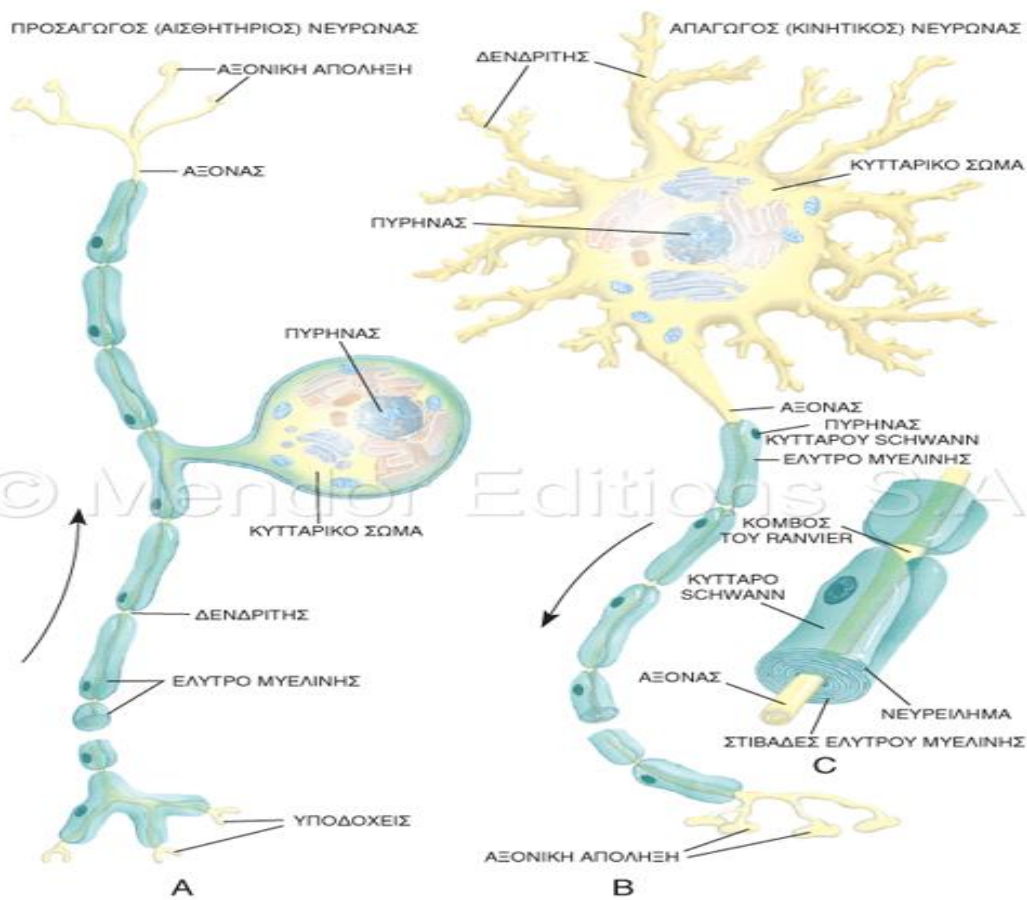
## 1.2 ΔΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ Ν.Σ

Ο νευρώνας ή νευρικό κύτταρο, αποτελεί την μικρότερη λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος και έχει την ιδιότητα να αντιδρά σε συγκεκριμένες μεταβολές του περιβάλλοντος. Ανατομικά αποτελείται από το σώμα του νευρώνα από τον οποίο εκφύονται δύο τελειώς διαφορετικοί τύποι αποφυάδων.

Η πρώτη μορφή είναι οι δενδρίτες οι οποίοι αποτελούν το υποδεκτικό τμήμα του νευρώνα, επειδή μεταφέρουν προς το κυτταρικό σώμα ώσεις, τις οποίες έχουν δεχθεί στις συνάψεις με άλλους νευρώνες. Ένας νευρώνας είναι δυνατόν να έχει πολλούς δενδρίτες οι οποίοι μπορεί να εμφανίζουν πολύ σύνθετες διακλαδώσεις για να αυξηθεί η έκταση της επιφάνειάς τους. Οι δενδρίτες σε αντίθεση με τους νευράξονες δεν διαθέτουν μονωτικό μυελινικό περίβλημα (θήκη μυελίνης).

Η δεύτερη μορφή που συναντάμε είναι ο νευράξονας ή νευρικές ίνες ο οποίος αποτελεί το τμήμα προβολής (διαβιβαστικό τμήμα) του νευρώνα, επειδή μεταδίδει ώσεις σε άλλους νευρώνες καθώς και σε άλλα κύτταρα. Κάθε νευρώνας έχει ένα μόνο νευράξονα. Όταν πολλοί νευράξονες πορεύονται προς την ίδια κατεύθυνση, συναθροίζονται και σχηματίζουν οδούς νευρικών ιών ή δεμάτια. Επίσης, οι νευράξονες του ΚΝΣ περιβάλλονται συνήθως από μία μυελινική θήκη<sup>[2]</sup>.

Οι νευρώνες μαζί με τα νευρογλοιακά κύτταρα συνθέτουν τον νευρικό ιστό. Ο λειτουργικός ρόλος των νευρώνων είναι να μεταδίδουν τις νευρικές ώσεις (τα ενεργά δυναμικά) και ο αντίστοιχος υποστηρικτικός ρόλος των νευρογλοιακών κυττάρων είναι να συμβάλλουν σημαντικά στην μόνωσή των νευρώνων καθώς και στην επιτάχυνση της μεταφοράς των ώσεων αυτών. Συμπληρωματικά τα νευρογλοιακά κύτταρα είναι υπεύθυνα για την επαρκή θρέψη και προστασία των νευρικών κυττάρων καθώς και για την απορρόφηση και την απομάκρυνση των άχρηστων ουσιών από αυτά.



#### ΔΟΜΗ ΝΕΥΡΩΝΑ

(Α) αισθητήριος νευρώνας, (Β) κινητικός νευρώνας, (τα βέλη υποδηλώνουν τη διεύθυνση της μετάδοσης της ώσης) (Γ) το έλυτρο μυελίνης και το νευρείλημα το οποίο σχηματίζεται από κύτταρα Schwann

<http://www.iatronet.gr/iatriko-lexiko/nevrwnas.html> 10/4/16

Η επιφάνεια του εγκεφάλου έχει γκρίζο (φαιό) χρώμα λόγω της παρουσίας σωμάτων νευρικών κυττάρων. Η επιφάνεια του νωτιαίου μυελού είναι λευκή, λόγω της παρουσίας αποφυάδων νευρικών κυττάρων (αξόνων) και των μονωτικών μυελινικών θηκών του (νευράξονες). Τα διάφορα τμήματα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους λόγω διαφορετικής κατανομής της φαιάς και της λευκής ουσίας. Στον εγκέφαλο το μεγαλύτερο μέρος της φαιάς ουσίας είναι συμπυκνωμένο στην επιφάνεια του εγκεφαλικού φλοιού, ενώ η διάταξη φαιάς και λευκής ουσίας αντιστρέφεται στον νωτιαίο μυελό στον οποίο η πρώτη βρίσκεται στο κέντρο, σχηματίζοντας ένα σχήμα σαν πεταλούδα και παράλληλα η λευκή ουσία βρίσκεται γύρω από αυτήν. Η φαιά ουσία αποτελείται από τα κυτταρικά σώματα των νευρώνων που διασυνδέονται και σχηματίζουν διαφορετικά δίκτυα. Η λευκή ουσία από την άλλη πλευρά περιέχει τις αποφυάδες (νευράξονες) των νευρώνων, οι οποίες διασυνδέουν διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού [3].

## 1.2.1 ΔΙΑΚΡΙΣΗ Ν.Σ

Το νευρικό σύστημα χωρίζεται στο:

**Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ):** Ονομάζεται το τμήμα του νευρικού συστήματος το οποίο νευρώνει τους λείους μυς, τον καρδιακό μυ και τους αδένες. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την ισορροπία στο εσωτερικό περιβάλλον του ανθρώπινου οργανισμού, μια διαδικασία που καλείται ομοιόσταση. Υποδιαιρείται στο συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σύστημα, καθένα από τα οποία έχει μεταξύ του ΚΝΣ και του οργάνου που νευρώνει δύο διαδοχικούς νευρώνες αποτελούμενους από έναν προσυναπτικό νευρώνα στο ΚΝΣ και έναν μετασυναπτικό νευρώνα σε ένα γάγγλιο (ΠΝΣ) κοντά στο όργανο-στόχο.

**Το συμπαθητικό σύστημα:** Οι προσυναπτικοί νευρώνες εντοπίζονται στα πλάγια κέρατα της αυχενικής, της θωρακικής και της οσφυϊκής μοίρας του νωτιαίου μυελού. Οι νευράξονές τους αφήνουν το ΚΝΣ με τις πρόσθιες ρίζες και συνάπτονται με μετασυναπτικούς νευρώνες στα συμπαθητικά γάγγλια.

**Το παρασυμπαθητικό σύστημα:** Οι προσυναπτικοί νευρώνες εντοπίζονται στο εγκεφαλικό στέλεχος και στην ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού. Οι νευράξονές τους αφήνουν το ΚΝΣ με τα ιερά και πυελικά σπλαχνικά νεύρα και συνάπτονται με μετασυναπτικούς νευρώνες κατά κανόνα μέσα στο όργανο-στόχο. Το συμπαθητικό προετοιμάζει το σώμα για αυξημένες απαιτήσεις ετοιμότητας στα ερεθίσματα του περιβάλλοντος και το παρασυμπαθητικό σύστημα έχει ως αρμοδιότητα την εξοικονόμηση και εναποθήκευση ενέργειας. Με την κοινή δράση των συστημάτων αυτών επιτυγχάνεται η ρύθμιση της κυκλοφορίας του αίματος, των εκκρίσεων και η λειτουργία των οργάνων (συχνά η δράση αυτή πραγματοποιείται με ανταγωνιστικούς τρόπους πάνω στον ίδιο στόχο)<sup>[2]</sup>.

Το **Σωματικό Νευρικό Σύστημα:** Αποτελείται από προσαγωγή (κεντρομόλα) νεύρα που μεταφέρουν αισθητικά σήματα από το δέρμα, τους σκελετικούς μυς, τους συνδέσμους, τα μάτια, τα αυτιά και τα λοιπά, προς το κεντρικό νευρικό σύστημα και απαγωγή (φυγόκεντρα) νεύρα που μεταφέρουν κινητικά σήματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα στους σκελετικούς μυς. Το σωματικό νευρικό σύστημα διαιρείται στα εξής επιμέρους συστήματα:

Στο **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ):** Το οποίο περιλαμβάνει τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο, που αποτελούν μια αδιάσπαστη ενότητα και συγκροτούν μια λειτουργική μονάδα. Το ΚΝΣ είναι το βασικότερο μέρος ενός νευρικού συστήματος και παίζει βασικό ρόλο στην επεξεργασία της πληροφορίας που λαμβάνεται από τις αισθήσεις του οργανισμού, στη ρύθμιση πολλών από τις λειτουργίες του, στην εκδήλωση της σκέψης και της λογικής. Τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, ο διεγκέφαλος, το στέλεχος (μεσεγκέφαλος, γέφυρα, προμήκης μυελός) και η παρεγκεφαλίδα αποτελούν τις τέσσερις υποδιαιρέσεις του εγκεφάλου καθένα από τις οποίες έχει εξίσου σημαντικό ρόλο για την λειτουργία του Νευρικού Συστήματος.



Από το στέλεχος του εγκεφάλου διέρχονται όλες οι νευρικές ίνες που μεταφέρουν πληροφορίες μεταξύ νωτιαίου μυελού, πρόσθιου εγκεφάλου και παρεγκεφαλίδας. Ο σχηματισμός που διέρχεται από την κεντρική περιοχή του στελέχους και αποτελείται από χαλαρά συνδεδεμένα κυτταρικά σώματα νευρώνων μαζί με δέσμες αξόνων ονομάζεται δικτυωτός σχηματισμός. Ο σχηματισμός αυτός είναι απαραίτητος για τις κινητικές λειτουργίες, για τον έλεγχο του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού συστήματος, για τους μηχανισμούς που ρυθμίζουν τον ύπνο και το στάδιο συνείδησης κατά την έγερση καθώς και την προσήλωση της προσοχής. Εξίσου σημαντικό ρόλο για τον συντονισμό των κινήσεων και τον έλεγχο της στάσης και της ισορροπίας διαδραματίζει και η παρεγκεφαλίδα η οποία προκειμένου να διεκπεραιώσει τις παραπάνω λειτουργίες λαμβάνει πληροφορίες από τους μυς, τις αρθρώσεις, το δέρμα, τους οφθαλμούς, τα ότα, τα σπλάχνα και από άλλα μέρη του εγκεφάλου.

Τέλος, ο νωτιαίος μυελός είναι μια μακριά, λεπτή σωληνοειδής δέσμη νευρικών κυττάρων που προεξέχει από τον εγκέφαλο μέσα στη σπονδυλική στήλη. Βρίσκεται στο νωτιαίο σωλήνα, ο οποίος είναι ένας εσωτερικός σωλήνας της σπονδυλικής στήλης. Από τα πλάγια του νωτιαίου μυελού, ξεκινούν νεύρα, τα οποία είναι γνωστά ως νωτιαία νεύρα. Τα νωτιαία νεύρα μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα διαιρούνται σε δύο κλάδους, που ονομάζονται πρόσθιες και οπίσθιες ρίζες. Το αισθητικό νευρικό σύστημα συνδέεται με τον μυελό με τις οπίσθιες ρίζες, ενώ το κινητικό νευρικό σύστημα συνδέεται με τον μυελό με τις πρόσθιες ρίζες.

Το **Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ)**: Αποτελείται από νεύρα τα οποία αναδύονται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό και διακλαδίζονται στην περιφέρεια του σώματος. Τα νεύρα αυτά ονομάζονται εγκεφαλικά και νωτιαία παίρνοντας την ονομασία τους αναλόγως με το σημείο από το οποίο εκφύονται. Υπάρχουν 43 ζεύγη νεύρων, εκ των οποίων τα 12 ζεύγη είναι τα εγκεφαλικά νεύρα και τα 31 ζεύγη εκπορεύονται από τον νωτιαίο μυελό και καλούνται νωτιαία νεύρα. Όλα τα νωτιαία νεύρα έχουν και προσαγωγές και απαγωγές ίνες ενώ μερικά από τα κρανιακά νεύρα (οπτικό νεύρο) έχουν μόνο προσαγωγές ίνες. Οι νευρώνες που απάγουν σήματα από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό προς τους περιφερικούς ιστούς αναφέρονται ως «Απαγωγικοί» ενώ οι νευρώνες που προσάγουν πληροφορίες από την περιφέρεια προς το κεντρικό νευρικό σύστημα αναφέρονται ως «Προσαγωγικοί»<sup>[4]</sup>.

### 1.3 Ανατομική Διαίρεση των Μηνίγγων

Μελετώντας την ανατομική θέση των μηνίγγων του εγκεφάλου παρατηρούμε ότι από έξω προς τα μέσα περιβάλλονται από τα οστά του κρανίου και τους σπονδύλους, με σκοπό την προστασία του ΚΝΣ από εξωτερικές κακώσεις. Μεταξύ των μαλακών νευρικών μορίων και των οστών που τα φιλοξενούν υπάρχουν 3 τύποι μεμβρανωδών περιβλημάτων που καλούνται μηνίγγες, οι οποίες σχηματίζουν ένα σάκο γεμάτο με ENY<sup>[4]</sup>.

**Εξωτερικό στρώμα:** Η **σκληρή μήνιγγα** είναι ένα ανθεκτικό στρώμα κολλαγονόδους συνδετικού ιστού. Στο τμήμα που περιβάλλει τον εγκέφαλο, οι κολλαγόνες ίνες έχουν ακανόνιστη διάταξη, ενώ γύρω από τον νωτιαίο μυελό έχουν επιμήκη φορά. Η μήνιγγα αυτή περιέχει μόνο λίγες ελαστικές ίνες, για το λόγο αυτό δεν παρουσιάζει ελαστικότητα.

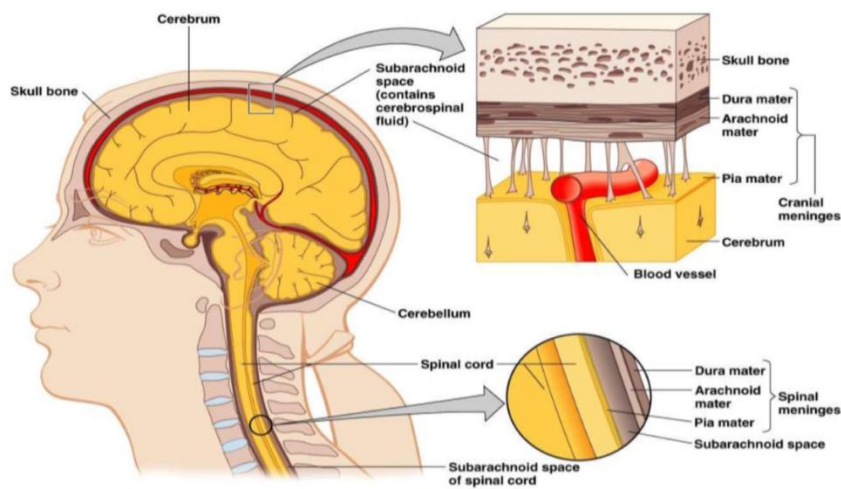
**Μεσαίο στρώμα:** Η **αραχνοειδής μήνιγγα** είναι ένας λεπτός, αδιαπέραστος υμένας, φτωχός σε αγγεία, που περιβάλλει χαλαρά τον εγκέφαλο, επί τα εκτός της χοριοειδούς μήνιγγας και επί τα εντός της σκληρής μήνιγγας. Μεταξύ της αραχνοειδούς και της σκληρής μήνιγγας σχηματίζεται ένας σχισμοειδής χώρος, ο υποσκληρίδιος χώρος, πληρούμενος από λεπτότατο στρώμα υγρού.

**Εσωτερικό στρώμα:** Η **χοριοειδής μήνιγγα** επικαλύπτει άμεσα τον εγκέφαλο και επενδύει τις σχισμές του. Συνάπτεται στενά, σε απόλυτη επαφή, με την επιφάνεια του εγκεφάλου, τόσο κατά τις έλικες όσο και κατά τα χείλη και τους πυθμένες των αυλάκων, ακόμη και των βαθύτερων. Επίσης, επεκτείνεται, σε επαφή, γύρω από τα εγκεφαλικά νεύρα, συμφυόμενη με το επινεύριό τους <sup>[5]</sup>.

Το διάκενο μεταξύ αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας ονομάζεται υπαραχνοειδής χώρος ο οποίος πληρούται με ENY <sup>[2]</sup>.

Το εγκεφαλονωτιαίο υγρό παράγεται στο χοριοειδές πλέγμα, το οποίο υπάρχει σε κάποιο βαθμό και στις τέσσερις κοιλίες του εγκεφάλου. Το υγρό αυτό ρέει διά μέσου του μεσαίου τμήματος και των δύο πλάγιων τμημάτων στον υπαραχνοειδή χώρο, ο οποίος περιλαμβάνει διευρυμένα τμήματα που ονομάζονται δεξαμενές. Το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού αποχετεύεται διά μέσου των αραχνοειδών σωματίων (αραχνοειδείς λάχνες) και μικρότερες ποσότητες αποχετεύονται κατά μήκος των κεντρικών τμημάτων των νωτιαίων νεύρων προς τους λεμφικούς αγωγούς.

Οι κοιλίες του εγκεφάλου και ο υπαραχνοειδής χώρος εμφανίζουν μία συνολική χωρητικότητα περίπου 150ml εγκεφαλονωτιαίου υγρού (20% στις κοιλίες και 80% στον υπαραχνοειδή χώρο). Το υγρό αυτό ανανεώνεται πλήρως 2-4 φορές την ημέρα, έτσι ώστε κάθε μέρα πρέπει να παράγονται περίπου 500ml εγκεφαλονωτιαίου υγρού <sup>[2]</sup>. Αφού ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός είναι ευαίσθητοι ιστοί, προστατεύονται κατά κάποιο τρόπο από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό το οποίο απορροφά τους κραδασμούς από ξαφνικές και με απότομη επιβράδυνση κινήσεις <sup>[4]</sup>.



<https://en.wikipedia.org/wiki/Meninges> 10/4/16

### 1.3.1 Η φυσιολογική σημασία των μηνίγγων

Οι μηνιγγες και τα εξειδικευμένα μέρη τους προστατεύουν και στηρίζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλο - νωτιαίο μυελό), τροφοδοτούν με αίμα το κρανίο και τα ημισφαίρια του εγκεφάλου. Επίσης, παρέχουν έναν κενό χώρο για την φυσιολογική ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού<sup>[4]</sup>.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>

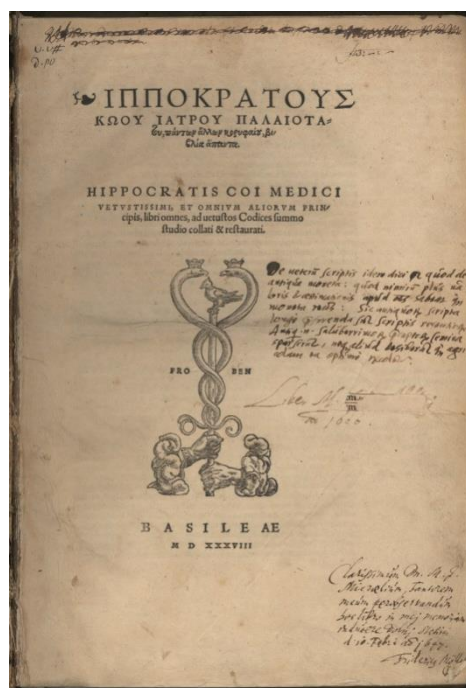
### 2.1 Ορισμός Μηνιγγίτιδας

Η μηνιγγίτιδα είναι μία πυογόνος (πυώδης) λοίμωξη που προσβάλλει την χοριοειδή και την αραχνοειδή μήνιγγα καθώς και τον υπαραχνοειδή χώρο, συμπεριλαμβανομένου και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Η λοίμωξη επεκτείνεται γρήγορα σε όλο το ΚΝΣ λόγω της κυκλοφορίας του ΕΝΥ γύρω από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Η μηνιγγίτιδα μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια (ανάλογα με την ταχύτητα της εισβολής και εξέλιξής της) και οφείλεται σε κάποιον μικροοργανισμό ή άλλα λοιμώδη αίτια. Τα λοιμώδη αίτια που έχουν την ικανότητα να προσβάλουν τις μήνιγγες είναι μικρόβια, ιοί, παράσιτα και μύκητες και με βάση την αιτιολογία η μηνιγγίτιδα χωρίζεται σε σηπτική και άσηπτη.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως μηνιγγίτιδα ορίζεται η φλεγμονή των μηνίγγων που καλύπτουν τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Κατά κύριο λόγο προκαλείται από λοίμωξη (βακτηριακή, ιογενής ή και μύκητες) αλλά μπορεί επίσης να προκληθεί από χημικό αίτιο, υπαραχνοειδής αιμορραγία, καρκίνο και άλλες καταστάσεις <sup>(6)</sup>.

## 2.2 Η Ιστορική Αναδρομή της Μηνιγγίτιδας

Οι λοιμώξεις του ΚΝΣ έχουν τις ρίζες τους τόσο βαθιά όσο και η ανθρωπότητα. Τα πρώτα στοιχεία από λοιμώξεις του ΚΝΣ ανευρίσκονται σε αρχαιολογικά αντικείμενα και ανθρωπολογικά δείγματα όπου η γραπτή προχρονολόγηση καταγράφει. Ως πρώτο παράδειγμα δίδεται ένας νεολιθικός σκελετός χρονολογείται το 5000 π.Χ. και παρουσιάζει στοιχεία φυματίωσης του νωτιαίου μυελού (Morse, 1961) όπως επίσης και κάποιοι αιγυπτιακοί σκελετοί που χρονολογούνται το 3500 π.Χ. και νωρίτερα. Έτσι συμπεραίνεται ότι αρχαίοι πολιτισμοί ήταν εξοικειωμένοι με πολλές λοιμώδεις ασθένειες μερικές από τις οποίες ήταν γνωστό ότι επηρεάζουν και προσβάλλουν το ΚΝΣ. Επίσης, σε μερικές περιπτώσεις είχαν βρει εφαρμογή μοντέρνες διαγνώσεις που βασίζονταν σε απεικόνιση της ασθένειας πάνω σε αρχαία μνημεία ή πάνω σε άλλες μορφές τέχνης. Μία από τις πιο πρόσφατες διάσημες πιθανές απεικονίσεις των δευτερογενών συμπτωμάτων μίας λοίμωξης του ΚΝΣ κάνει την εμφάνιση της σε μία αιγυπτιακή νεκρική επιτύμβια στήλη που χρονολογείται από την 18<sup>η</sup> Δυναστεία (1580-1350 π.Χ.). Αυτή η επιτύμβιος στήλη απεικονίζει έναν ιερέα του οποίου το δεξί πόδι είναι αδύνατο και ατροφικό και ο οποίος πιθανότατα υπέφερε από οστεομυελίτιδα.



ΠΟΥ

ΟΙ

<https://library.sydney.edu.au/collections/rare-books/online-exhibitions/medicine/hippocratescoimedi.html>,  
25/7/16

ΚΑΙ

## Η ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ ΣΤΗΝ ΑΡΧΑΙΑ ΕΛΛΑΔΑ

Υπήρξαν πρωτόγονες συζητήσεις για το νευρικό σύστημα από τους “φιλόσοφους - γιατρούς”, αλλά αυτή η ιατρική βιβλιογραφία έχει επιβιώσει μόνο σε αποσπάσματα και μαρτυρίες των μετέπειτα συγγραφέων (Rose, 1994). Ο Ιπποκράτης (460-370 π.Χ.) είναι αυτός που μελέτησε την ιστορία και την ιατρική που απευθυνόταν στις πρώτες καταγραφές και περιγραφές των βλαβών του ΚΝΣ. Το Corpus Hippocraticum (Hippocratic Collection) περιέχει τις διασωζόμενες ιατρικές πραγματείες που αποδίδονται από τον Ιπποκράτη στους μαθητές του και στους οπαδούς του από την αρχαιότητα.

Μεταξύ του 1839 και 1861, ο Γάλλος γιατρός και φιλόλογος M.P.E. Littré (1801-1881) παρείχε μια ελληνική έκδοση και μία γαλλική μετάφραση (Littré, 1839). Ταυτόχρονα ανατέθηκε από το Sydenham Society στον Άγγλο ιατρό Francis Adams (1796-1861) να μεταφράσει “Τα γνήσια έργα του Ιπποκράτη”, η οποία μετάφραση ήταν πολύτιμη για την ενίσχυση της παράδοσης του Ιπποκράτη στην Αγγλία και την Αμερική (Adams, 1849). Παρά το γεγονός ότι οι περιγραφές δεν μπορούν να θεωρηθούν ως οριστική απόδειξη μηνιγγιτισμού, μερικές περιπτώσεις ήταν αδιαμφισβήτητες. Ο πυρετός είναι μια σταθερά, όπως και κάποια υποδηλούμενη αυχενική δυσκαμψία.

Στο πρώτο βιβλίο «Επιδημίες», (Μέρος II) ο Ιπποκράτης περιγράφει: «Υπάρχουν πόνοι και αίσθημα βάρους γύρω από το κεφάλι και το λαιμό, με ή χωρίς πυρετό, σε φρενοπαθείς περιπτώσεις υποδηλώνονται σπασμοί και έμετοι.» Τα παιδιά προσβλήθηκαν εξίσου, κυρίως με σπασμούς στην δική τους περίπτωση.

Παρά το γεγονός ότι ο Ιπποκράτης είχε γνώση των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο - όπως είχε και ο Έλληνας πολυμαθής Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.), ο Ηρόφιλος (της Calcedon, 330-260 π.Χ., «Ο πατέρας της Ανατομίας») μαζί και ο μαθητής του Ερασίστρατος (της Σχολής της Αλεξάνδρειας) ήταν εκείνοι που έδωσαν ονομασία στην σκληρά μήνιγγα και τη χοριοειδή μήνιγγα (Von Staden, 1989, Rose 1994). Ο Ιπποκράτης ήταν επίσης γνώστης της σημασίας του να μην υπάρξει βλάβη στις μήνιγγες κατά τη διάρκεια της θεραπείας των τραυμάτων της κεφαλής. Στο βιβλίο «Οι πληγές του αρχηγού» στο Corpus Hippocraticum, ο Ιπποκράτης περιγράφει τα αναγκαία βήματα της κάθαρσης για την πρόληψη της λοίμωξης και φλεγμονής από τα τραύματα της κεφαλής, και ο ίδιος ήταν εξίσου σαφής όσον αφορά τη μέθοδο του τρυπανισμού.

Η ανάπτυξη της ιατρικής στην Ευρώπη σταμάτησε μετά την πτώση της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας, αλλά η παράδοση του Ιπποκράτη συνέχισε να επεκτείνεται από τον Κλαύδιο Γαληνό (129-217 π.Χ.). Ο Γαληνός έδωσε μια ακριβή περιγραφή της σκληρής και της χοριοειδούς μήνιγγας και πιστώνεται τη χρήση του όρου “μήνιγγα”, όπου συγκεκριμένα σημαίνει τα καλύμματα του εγκεφάλου, σε αντίθεση με τις μεμβράνες που συνήθως καλύπτονται όλα τα όργανα.

## Η Συνδρομή των Άγγλων και των Σκοτσέζων

### (17<sup>ος</sup> αιώνας: Thomas Willis (1621-1675))

Συγγραφείς του 17<sup>ου</sup> και 18<sup>ου</sup> αιώνα συχνά αναφέρονται στον εγκεφαλικό πυρετό ως «φρενίτις» και «κεφαλίτις», συμπεριλαμβάνοντας αναμφίβολα κάτω απ' αυτές τις διαγνωστικές ταμπέλες τους ασθενείς που σήμερα θα είχαν αξιολογηθεί ως πάσχοντες από μηνιγγίτιδα ή/και εγκεφαλίτιδα. Τότε ένας Άγγλος γιατρός, ο Thomas Willis, αρχίζει και καθιερώνεται με γρήγορους ρυθμούς ως μία καταλυτική φιγούρα στην ιστορία της Νευρολογίας και των Νευροεπιστημών και είναι και ο πρώτος που κατανοεί και περιγράφει την κατάσταση της μηνιγγίτιδας. Στο βιβλίο του «London Practice Of Physick» (1685 μ.Χ.) έχει συμπεριλάβει και ένα κεφάλαιο με τίτλο «Of the Phrenzy, the Phrenzy is defined» στο οποίο η μηνιγγίτιδα περιγράφεται ως «ένα συνεχές παραλήρημα ή ως φθορά των βασικών ικανοτήτων του εγκεφάλου που προκύπτει από μια φλεγμονή των μηνίγγων με συνεχές πυρετό». Στη συνέχεια ο Willis βασιζόμενος στα δικά του κλινικά συμπεράσματα σημειώνει το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς με «φρενίτιδα» δεν εμφανίζουν υπερδραστήρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα και αντιθέτως εισέρχονται κλινικά σε μία αδρανή κατάσταση λήθαργου ή κώματος που οδηγεί στον θάνατο. Επίσης, δημιούργησε μια παθοφυσιολογική εξήγηση για τις διαφορές μεταξύ της υπερδραστήριας και της αδρανούς μορφής της φρενίτιδας και αναφέρει: «Καθώς οι μηνίγγες παρουσιάζουν εξαιρετικό οίδημα και φλεγμονή, πιέζουν ασφυκτικά τον εγκέφαλο και διακόπτεται η αιματική κυκλοφορία με αποτέλεσμα τον λήθαργο» (Willis, 1685).

### **18<sup>ος</sup> αιώνας: Robert Whytt (1714-1766) και η Σχολή του Εδιμβούργου.**

Αξιοσημείωτα πρόσωπα του 18<sup>ου</sup> αιώνα αποτελούν ο Robert Whytt ιατρός, και οι συνάδελφοι του οι οποίοι ανέπτυξαν και χαρακτήρισαν μία νέα νοσολογική κατηγορία της ασθένειας που αναφέρθηκε ως «οξύς υδροκέφαλος» ή «hydrocephalus acuta». Παρόλο που κάποιος από τους ασθενείς του υπέφεραν από εκ γενετής ή άλλων αιτίων παρεμπόδιση της κυκλοφορίας ή της παροχέτευσης του ΕΝΥ, είναι πιθανό πολλοί απ' αυτούς να είχαν υδροκέφαλο ως επιπλοκή της μηνιγγίτιδας και συγκεκριμένα της φυματιώδους μηνιγγίτιδας. Ο Whytt αναγνωρίστηκε ως ο πρώτος που έδωσε μια συγκεκριμένη και αναλυτική περιγραφή της ασθένειας. Γνώριζε τις προηγούμενες περιγραφές παρόμοιων περιστατικών που είχαν δοθεί από τον Ιπποκράτη και τον Κέλσο αλλά αναφέρει πως «Κανείς δεν μας ευνόησε με τα σημεία και τα συμπτώματα βάση των οποίων θα μπορούμε να ξεχωρίσουμε το οίδημα των μηνίγγων του εγκεφάλου από άλλες ασθένειες που προσβάλλουν το όργανο αυτό». Έτσι διαχώρισε τα συμπτώματα του «οιδήματος των μηνίγγων» σε τρία στάδια.

Στο πρώτο στάδιο, το οποίο ξεκινούσε 4-6 εβδομάδες πριν το θάνατο, παρατηρεί ότι οι ασθενείς (παιδιά) χάνουν την όρεξη τους, δείχνουν χλωμά και στη συνέχεια χάνουν βάρος (λιπόσαρκα), έχουν συνέχεια γρήγορο σφυγμό και δεκατική πυρετική κίνηση. Επίσης, παραπονιούνται για πόνο στο πάνω ή στο μπροστά μέρος της κεφαλής ανάμεσα απ' τα μάτια, παρουσιάζουν φωτοφοβία καθώς παραπονιούνται όταν ένα κερύ βρίσκεται κοντά στα μάτια

τους. Στο δεύτερο στάδιο, το οποίο τυπικά ξεκινάει 2-3 εβδομάδες πριν τον θάνατο, ο Whytt παρατήρησε ότι ο σφυγμός ήταν πιο αργός και ακανόνιστος. Παράλληλα τα συμπτώματα του πρώτου σταδίου επέμεναν και άλλα έκαναν την εμφάνισή τους όπως η οι εξω-οφθαλμικές κινήσεις και η παραλύσεις του οφθαλμοκινητικού νεύρου. Στο τελικό στάδιο οι ασθενείς ήταν περισσότερο ληθαργικοί και κωματώδης και ο Whytt αναφέρει πως «Συχνά το ένα βλέφαρο χάνει την κίνηση του και ύστερα χάνει την κίνηση του και το άλλο και γίνεται παραλυτικό. Περίπου σε αυτό το χρόνο ή και νωρίτερα, η κόρη του ενός ή και των δύο οφθαλμών παύουν να συστέλλονται και παραμένουν διεσταλμένες» .

Λίγο αργότερα κάνει την εμφάνισή του ο John Abercrombie (1781-1844), γιατρός, ο οποίος εκτός απ' την σημαντική του συνδρομή στην εξέλιξη των γνώσεων όσον αφορά την μηνιγγίτιδα, πιστεύεται ότι έγραψε το πρώτο εγχειρίδιο Νευροπαθολογίας (1828). Μάλιστα συμπεριλαμβάνει και ένα κεφάλαιο στο εγχειρίδιο του με τίτλο «Φλεγμονή της αραχνοειδούς και της χοριοειδούς μήνιγγας». Εισαγωγικά στο κεφάλαιο του αναφέρει «Προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν περιφράσεις, θα χρησιμοποιήσω τον όρο Μηνιγγίτιδα για να εκφράσω την ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή της αραχνοειδούς ή/και της χοριοειδούς μήνιγγας του εγκεφάλου ως βασικό διαχωρισμό από την φλεγμονή της σκληρής μήνιγγας» .

Παρόλο που ο όρος μηνιγγίτιδα είναι πολύ πιθανό να χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από τον Heerip το 1803, διαδόθηκε και χρησιμοποιήθηκε ευρέως μόνο μετά τις μελέτες του Abercrombie. Στην συνέχεια ο Abercrombie διαχώρισε τα περιστατικά της μηνιγγίτιδας σε διάφορους υπότυπους βάση της έκτασης και της τοποθεσίας της φλεγμονώδους διαδικασίας. Επίσης, αναγνώρισε τύπους στους οποίους η φλεγμονώδης διαδικασία κυρίως περιλάμβανε την βάση του κρανίου, την επιφάνεια του εγκεφάλου και σ' αυτούς η μηνιγγίτιδα συνδυαζόταν με εμπύηση εντός των μηνίγγων. Οι σπουδές του Abercrombie έπαιξαν σημαντικό ρόλο στο να μετακινηθεί το ευρύ ενδιαφέρον από την παθολογία των κοιλιών στην μηνιγγική φλεγμονή και να αναγνωριστεί ως το βασικό παθολογικό υπόστρωμα για την μηνιγγίτιδα.

## **Η Συμβολή των Σουηδών τον 18<sup>ο</sup> και τον 19<sup>ο</sup> αιώνα.**

*Η πρώτη αναφορά επιδημίας μηνιγγίτιδας.*

Άλλη μια σημαντική συνδρομή στην αναγνώριση της σημαντικότητας της μηνιγγικής διαπύησης σε ασθενείς με μηνιγγίτιδα, ήταν αυτή του Louis Odier (1784-1814). Ο Odier περιέγραψε μία επιδημία που έλαβε χώρα στην Γενεύη το 1789 και συμπεριλάμβανε 16 περιπτώσεις μεταξύ των οποίων οι 12 κατέληξαν σε θάνατο. Σημείωσε την συχνότητα μίας



προοδευτικής και επιδεινούμενης εμπύρετης ασθένειας και το κοινό στοιχείο των περιστατικών που ήταν τα μη-φυσιολογικά αντανακλαστικά της κόρης του οφθαλμού. Επίσης, περιέγραψε την σπασμωδική ή ρυθμική συστολή της κόρης του οφθαλμού (Hippus) νιώθοντας ότι αυτό το σύμπτωμα είναι παθογνωμονικό του «εσωτερικού υδροκέφαλου» καθώς δεν το είχε συναντήσει σε άλλη ασθένεια. Λίγο αργότερα πάνω σε μία νεκροψία έκανε τις εξής παρατηρήσεις: «Η χοριοειδής μήνιγγα παρουσιάζει μεγάλη φλεγμονή και ανάμεσα της μήνιγγας αυτής και της αραχνοειδούς παρατηρήθηκε μία ημιδιαφανής ζελατινώδης ουσία η οποία κάλυπτε έναν απ' τους δύο λοβούς του εγκεφάλου. Στον πρώτο λοβό ένα μέρος περίπου δύο αντίχειρες παρουσίασε εμπύηση». Παρά τις στοχευμένες παρατηρήσεις του Odier σχετικά με τα βασικά σημεία εμπύησης και τα διεσταλμένα μηνιγγικά αγγεία, ο ίδιος ήταν διστακτικός και απρόθυμος στο να διακατέχει βασικό ρόλο στην συνέχιση των γνώσεων για την μηνιγγίτιδα.

## Η Συμβολή των Γάλλων

Λίγο αργότερα και συγκεκριμένα το 1803 κάνει την εμφάνιση του ο Francois Herpin, Γάλλος στρατιωτικός χειρουργός ο οποίος έγραψε μία διατριβή για την «μηνιγγίτιδα» στην οποία αναφέρθηκε ως «μία φλεγμονή των μεμβρανών του εγκεφάλου». Η αναφορά του αυτή στον όρο μηνιγγίτιδα πιθανότατα αποτελεί και την πιο πρώιμη χρήση της. Ο Herpin περιγράφει περιπτώσεις μόλυνσης του ΚΝΣ ως επιποική στρατιωτικών τραυματισμών της κεφαλής. Συνακόλουθα περιέγραψε την παρουσία εμπύησης των μηνίγγων διενεργώντας αυτοψία στα συγκεκριμένα περιστατικά. Επόμενη και σημαντική παρατήρηση που έκανε ήταν ότι μερικοί από τους προσβεβλημένους στρατιώτες δεν παρουσίασαν το σύνθετο παραλήρημα, το οποίο θεωρούταν το βασικό σύμπτωμα της «φρενίτιδας» και αυτό τον οδήγησε στο να χρησιμοποιήσει τον όρο «μηνιγγίτιδα» για να διαχωρίσει τις περιπτώσεις αυτές. Αργότερα, το 1839 ο Louis Guersent (1777-1848) πρότεινε τον πρώτο και πιο σαφή διαχωρισμό της μηνιγγίτιδας ως εξής οξεία μηνιγγίτιδα, χρόνια μηνιγγίτιδα, μηνιγγίτιδα λόγω τραύματος, επιδημική μηνιγγίτιδα.

## ΟΙ ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Μέχρι το τέλος του 19<sup>ου</sup> αιώνα η διάγνωση της μηνιγγίτιδας ήταν καθαρά κλινική και η επιβεβαίωση βασιζόταν στην νεκροψία του εγκεφάλου και των καλυμμάτων του. Η εφαρμογή της εξέτασης του ENY διέυρνε δραματικά την ικανότητα της ακριβούς διάγνωσης της μηνιγγίτιδας προθανάτια και στον καθορισμό των τύπων της. Ο James Leonard Corning (1855-1923) ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε την εξέταση του ENY μέσω οσφυονωτιαίας παρακέντησης και οδήγησε στην εξέλιξη αυτής της κλινικής πράξης.

Κατά την διάρκεια του 19<sup>ου</sup> αιώνα πραγματοποιήθηκε η ταυτοποίηση των πιο σημαντικών αιτιολογικών παραγόντων που προκαλούν την μηνιγγίτιδα. Ο Louis Pasteur (1822-1895) αναγνώρισε πρώτος τον πνευμονιόκοκκο από το σίελο ενός παιδιού που είχε

πεθάνει από λύσσα. Παρ' όλα αυτά η καθοριστική αναγνώριση του πνευμονιόκοκκου έγινε από τις μελέτες του Fraenkel Albert (1848-1916). Λίγο αργότερα πραγματοποιήθηκε και η αναγνώριση του αιτιολογικού παράγοντα *Neisseria Meningitis* από τον Anton Weichelbaum (1845-1920) μέσω της εξέτασης του ΕΝΥ. Η αναγνώριση του *Haemophilus Influenzae* έγινε από τον R.Pfeiffer (1858-1945) ο οποίος απομόνωσε το βακτήριο από στοιχεία που συλλέχθηκαν στους πνεύμονες ασθενών. Παρ' όλο που πρώτη φορά η *Listeria* απομονώθηκε από τον Nyfeldt το 1929, δεν αναγνωρίστηκε ως βασική αιτία της λοίμωξης του ΚΝΣ παρά μόνο το 1934. Τέλος, ο J.A.Villemin (1827-1892) καθιέρωσε την μεταδοτικότητα της φυματίωσης και το 1882 ο R.Koch (1843-1910) αναγνώρισε το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης σε φυματιώδης πληγές σε μολυσμένους ανθρώπινους ιστούς.

## Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

Κατά την διάρκεια του 19<sup>ου</sup> και 20<sup>ου</sup> αιώνα έλαβαν χώρα αρκετές μελέτες και πειράματα με σκοπό την κατανόηση του μηχανισμού προσβολής της μηνιγγίτιδας και την εύρεση αποτελεσματικής θεραπείας της. Ξεκινώντας από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα στην πρώτη επιτυχημένη θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε έναντι της βακτηριακής μηνιγγίτιδας εφαρμόστηκαν αντιοροί ζωικής προέλευσης από τον G. Jochmann. Τον 20<sup>ο</sup> αιώνα η ανακάλυψη των αντιβιοτικών επισκίασε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντιορούς μέσω της εξειδικευμένης χρήσης των σουλφοναμίδων από τον G.Domagk ο οποίος έλαβε και το Νόμπελ της Φυσιολογίας και Ιατρικής (1939). Η εξέλιξη των αντιβιοτικών οδήγησε στην ανακάλυψη και στην ευρεία χρήση της πενικιλίνης, η οποία μείωσε δραματικά την θνησιμότητα και οδήγησε σήμερα στην προηγμένη χρήση των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς και της ριφαμπικίνης ως βασικό σχήμα θεραπείας έναντι της μηνιγγίτιδας.

Συμπερασματικά, η βακτηριακή μηνιγγίτιδα αποτελεί ίσως μια από τα αρχαιότερες λοιμώξεις του ΚΝΣ και έθεσε τα θεμέλια για την κατανόηση άλλων βακτηριακών λοιμώξεων. Στη σημερινή εποχή τα τεχνολογικά επιτεύγματα έχουν σημειώσει δραματική εξέλιξη με χαρακτηριστικό παράδειγμα την δυνατότητα ηλεκτρονικής απεικόνισης των μηνίγγων, των κοιλιών και του εγκεφαλικού ιστού. Παρόμοια μοριακές διαγνωστικές τεχνικές όπως η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) διευρύνουν τις διαγνωστικές δυνατότητες των λοιμώξεων του ΚΝΣ. Πολύτιμη θεωρείται και η εξέλιξη των αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν σαν θεραπεία για την βακτηριακή μηνιγγίτιδα στα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, καθώς άνοιξε τον δρόμο για μια ταχέως αναπτυσσόμενη πορεία στην ανακάλυψη αντιμικροβιακών παραγόντων με αποτελεσματικότητα έναντι σε βακτήρια, ιούς και παράσιτα<sup>(7,8)</sup>

## 2.3 Επιδημιολογικά Δεδομένα

Η ετήσια επίπτωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας μέχρι το 1981 στις ΗΠΑ εκτιμάται περίπου στις 3 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Μεγάλες επιδημίες μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας έχουν περιοδικώς αναφερθεί στην υποσαχάρια περιοχή της Αφρικής. Κάθε χρόνο υπολογίζεται ότι 1,2 εκατομμύρια άνθρωποι προσβάλλονται από βακτηριακή μηνιγγίτιδα, εκ των οποίων οι 135.000 πεθαίνουν. Ωστόσο, η συνολική επίπτωση την τελευταία 15ετία παρουσίασε θεαματική μείωση που φτάνει και το 50%. Η μείωση αυτή οφείλεται στην εφαρμογή του εμβολίου έναντι του *Haemophilus influenzae* (Hib) και αφορά χώρες όπου ο εμβολιασμός εφαρμόζεται σε μεγάλη κλίμακα ή υπάρχει πρόγραμμα υποχρεωτικού εμβολιασμού. Το εμβόλιο Hib, πλην της μειώσεως της επίπτωσης, είχε ως αποτέλεσμα και την αλλαγή στην ηλικιακή κατάσταση της νόσου, και σήμερα η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά πλέον ενήλικες και όχι παιδιά, όπως πριν από την εφαρμογή του. Μείωση της επιπτώσεως της μηνιγγίτιδας από *S. Pneumoniae* έχει επιφέρει και ο γενικευμένος εμβολιασμός με το συζευγμένο εμβόλιο *S. Pneumoniae*. Η μείωση της πνευμονοκοκκικής μηνιγγίτιδας στα παιδιά υπερβαίνει το 90% από τότε που εφαρμόστηκε ο μαζικός εμβολιασμός στη βρεφική ηλικία. <sup>(9)</sup>

Η μηνιγγίτιδα αποτελεί κυρίως νόσο της παιδικής ηλικίας, δεδομένου ότι η ασθενής ανοσολογική απόκριση των παιδιών σε ειδικά παθογόνα είναι μείζων παράγοντας κινδύνου για μηνιγγίτιδα, με μεγαλύτερο κίνδυνο σε βρέφη ηλικίας 1-12 μηνών. Το 95% μάλιστα των περιπτώσεων παρατηρείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 χρόνων. <sup>(10)</sup>

Στο Δυτικό κόσμο συσσωρευμένα περιστατικά μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας (clusters) έχουν παρατηρηθεί κατά το παρελθόν σε ομάδες εφήβων και ενηλίκων. Ως συρροή περιπτώσεων ορίζεται η προσβολή 2 ή περισσότερων ατόμων από μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα με τον ίδιο ορότυπο, π.χ. πολλές περιπτώσεις του ίδιου ορότυπου σε ένα σχολείο. Τέτοια συσσώρευση αφορά κυρίως σχολεία της μέσης εκπαίδευσως, αλλά έχει παρατηρηθεί και σε σπουδαστές της ανωτάτης παιδείας. Για να συμβεί το φαινόμενο των “clusters” απαιτείται η εμφάνιση ενός νέου ορότυπου σε ένα πληθυσμό όπου ενδημικά επικρατούσε άλλος ορότυπος. <sup>(9)</sup>

### 2.3.1 Επιδημιολογία ανάλογα με το αίτιο.

**H. influenzae τύπου b:** Η φορεία *H. influenzae* τύπου b εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας 1 μηνός μέχρι 4 ετών. Η συχνότητα αποικισμού είναι μέγιστη όταν υπάρχει στενή επαφή με μεγαλύτερα παιδιά που είναι φορείς ή πάσχουν από σοβαρή λοίμωξη από *H. Influenzae*.<sup>(11)</sup> Σε μη εμβολιασμένα παιδιά λοιμώξεις από *H. Influenzae* τύπου b είναι συχνότερες σε βρέφη ηλικίας 2 μηνών έως 2 ετών. Η μεγαλύτερη συχνότητα αφορά σε βρέφη 6-9 μηνών και το 50% των περιπτώσεων συμβαίνουν στον πρώτο έτος της ζωής. Ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά όταν υπάρχει επαφή με νοσούντα από *H. influenzae* τύπου b, είτε μέσα στην οικογένεια είτε σε παιδικούς σταθμούς, ή μετά από μέση ωτίτιδα από *H. influenzae* τύπου b, ή λοίμωξη από ιό ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV) και λανθάνουσα βακτηριαμία.<sup>(12)</sup> Η διαδεδομένη χρήση εμβολίων έναντι στον *H. influenzae* τύπου b στις

αρχές της δεκαετίας του 1990, ξεκινώντας από τον 2ο μήνα ζωής, έχει συσχετιστεί με σημαντική μείωση της συχνότητας λοίμωξης από αυτό το βακτήριο <sup>(13, 14, 15)</sup>. Η μείωση της συχνότητας εμφάνισης της μηνιγγίτιδας από *H. influenzae* τύπου b άγγιξε το 82% μεταξύ 1985-1991 στις ΗΠΑ <sup>(16)</sup>. Φαίνεται μάλιστα ότι το ποσοστό μηνιγγίτιδας από *H. Influenzae* τύπου b έπεσε από 73% στο 69% με την χρήση του πολυσακχαριδικού εμβολίου, ενώ μετά την χρήση του συζευγμένου εμβολίου η συχνότητα έπεσε στο 16% των περιστατικών μηνιγγίτιδας. <sup>(16)</sup>

**S. Pneumoniae:** Σύμφωνα με τις αναφορές, η συχνότητα της πνευμονοκοκκικής μηνιγγίτιδας είναι 1-3 ανά 100.000. Η λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενώ οι χειμερινοί μήνες αποτελούν την περίοδο αιχμής. Συμπληρωματικά ο κίνδυνος σηψαιμίας και μηνιγγίτιδας λόγω στρεπτόκοκκου της πνευμονίας εξαρτάται, εν μέρη, από τον ορότυπο. Άλλα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος μηνιγγίτιδας είναι 5 έως 36 φορές μεγαλύτερος στη μαύρη από ότι στη λευκή φυλή. Επίσης, περίπου το 4% των παιδιών με δρεπανοκυτταρική αναιμία θα αναπτύξουν πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα πριν την ηλικία των 5 ετών, αν δεν τους χορηγηθεί προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πνευμονοκοκκικής μηνιγγίτιδας <sup>(17)</sup> αποτελούν η συνυπάρχουσα μέση ωτίτιδα, η παραρρινοκολπίτιδα, η πνευμονία, η εκροή ENY από το αυτί, ή τη μύτη, η σπληνεκτομή και η χρόνια αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή μετά από μεταμόσχευση μυελού. Η επιδημιολογία της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας αναμένεται να αλλάξει σημαντικά μετά την καθιέρωση εμβολιασμού του παιδικού πληθυσμού έναντι ορισμένων ορότυπων του πνευμονιόκοκκου.

**N. Meningitidis:** Η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα μπορεί να είναι σποραδική ή να εμφανίζεται σε επιδημίες <sup>(18)</sup>. Όταν δεν υπάρχει επιδημία οι περισσότερες λοιμώξεις οφείλονται στην ομάδα B. Οι επιδημίες συνήθως προκαλούνται από τις ομάδες A και C <sup>(13)</sup>. Κρούσματα εμφανίζονται σε όλη τη διάρκεια του έτους, αλλά είναι πιο συχνά το χειμώνα και την άνοιξη. Φορεία *N. meningitidis* στον ρινοφάρυγγα παρατηρείται στο 1-15% των ενηλίκων. Ο αποικισμός μπορεί να διαρκεί εβδομάδες μέχρι και μήνες. Ο πρόσφατος αποικισμός θέτει το μη άνοσο παιδί σε υψηλότερο κίνδυνο για μηνιγγίτιδα. Η συχνότητα ταυτόχρονης νόσου σε συσχέτιση με την περίπτωση-δείκτη σε μία οικογένεια είναι 1%, δηλαδή 1000-πλάσια από τον κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος δευτεροπαθών περιπτώσεων που εμφανίζονται από επαφές σε παιδικούς σταθμούς είναι περίπου 1 στα 1.000. Οι περισσότερες λοιμώξεις στα παιδιά μεταδίδονται με επαφές σε παιδικούς σταθμούς, από αποικισμένο ενήλικο μέλος της οικογένειας ή από πάσχοντα από μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Μετά όμως την καθιέρωση του εμβολιασμού έναντι των ομάδων A και κυρίως με την χρήση του συζευγμένου εμβολίου έναντι του ορότυπου C, τα κρούσματα αφορούν κυρίως την ομάδα B και τις υπόλοιπες ομάδες <sup>(19)</sup>. Η πρώτη χώρα που εισήγαγε μαζικό εμβολιασμό με το συζευγμένο εμβόλιο έναντι του *N. meningitidis* C ήταν το Ηνωμένο Βασίλειο το Νοέμβριο 1999 με ποσοστό εμβολιασμού 89% (<19 χρόνων), οπότε και διαπιστώθηκε μείωση της επίπτωσης των κρουσμάτων από τον ορότυπο αυτό κατά 80% και των θανάτων από 78 σε 8 κατά την ίδια χρονική περίοδο <sup>(19)</sup>.

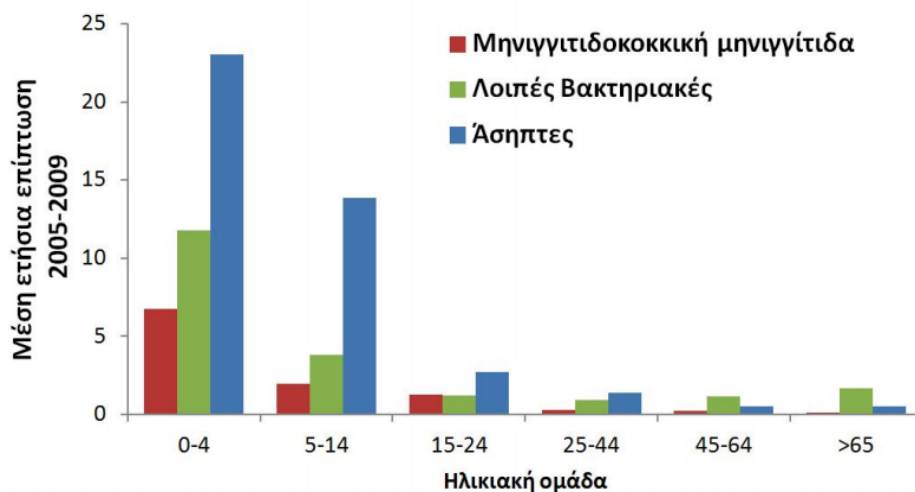
Άλλοι παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν επίσης την επιδημιολογία της νόσου, είναι κοινωνικο-οικονομικοί με τη μεγαλύτερη επίπτωση να παρατηρείται στις τάξεις με χαμηλό μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο. Όσον αφορά τη μηνιγγίτιδα από *Neisseria meningitidis* (μηνιγγιτιδόκοκκο), πολλά κρούσματα ετησίως και επιδημικές εκρήξεις συμβαίνουν συχνά

στην υποσαχάρια Αφρική, η οποία και αποκαλείται ζώνη της μηνιγγίτιδας (meningitis belt).<sup>(9)</sup>

### 2.3.2 Επιδημιολογία Μηνιγγίτιδας και κρουσμάτων στην Ελλάδα

Η Ελλάδα αποτελεί μία από τις ελάχιστες χώρες παγκοσμίως που επιτηρεί τη μηνιγγίτιδα ως σύνολο. Η ομάδα που νοσεί συχνότερα από μηνιγγίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας είναι κατά βάση τα μικρά παιδιά ηλικίας 0-4 ετών και στη συνέχεια τα μεγαλύτερα παιδιά ως 14 ετών. Η επίπτωση σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι σημαντικά μικρότερη. Οι άσηπτες μηνιγγίτιδες αποτελούν τις συχνότερα δηλούμενες (51,7%) αλλά είναι και οι πιο ήπιες. Η μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα παρουσίασε μια συνεχή πτώση μέχρι το 2004 αλλά στη συνέχεια έχει σταθεροποιηθεί με μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση την τελευταία 5ετία στα 0,82 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους. Ο ορότυπος B, κατά κύριο λόγο, και στη συνέχεια ο ορότυπος C ευθύνονται για τα περισσότερα κρούσματα μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στη χώρα μας. Εμβόλιο διατίθεται προς το παρόν μόνο για τον ορότυπο C. Από τις υπόλοιπες βακτηριακές μηνιγγίτιδες το συχνότερο αίτιο είναι ο πνευμονιόκοκκος. Ο εμβολιασμός για τον H. Influenza τύπου b οδήγησε σε σημαντικό περιορισμό κρουσμάτων με μέση 5ετή επίπτωση 0,03 κρούσματα ανά 100.000 κατοίκους.<sup>(20,21)</sup>

**Γράφημα 3.** Μέση ετήσια δηλούμενη επίπτωση μηνιγγίτιδας (κρούσματα/100.000 πληθυσμού) ανά αιτιολογικό παράγοντα και ανά ηλικιακή ομάδα στην Ελλάδα, 2005-2009



Δρ. Θεανώ Γεωργακοπούλου, Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων, ΚΕΕΛΠΝΟ ΕΛΛΑΔΑ 2000-2009

Από το 2000 έως το 2009 έχουν δηλωθεί στη χώρα μας 7.668 κρούσματα μηνιγγίτιδας από τα οποία το 18,2% αφορούν σε μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, το 25,8% σε λοιπή βακτηριακή μηνιγγίτιδα, το 51,7% σε άσηπτη μηνιγγίτιδα και το υπόλοιπο 4,3% είναι αγνώστου αιτιολογίας.<sup>(20,21)</sup>

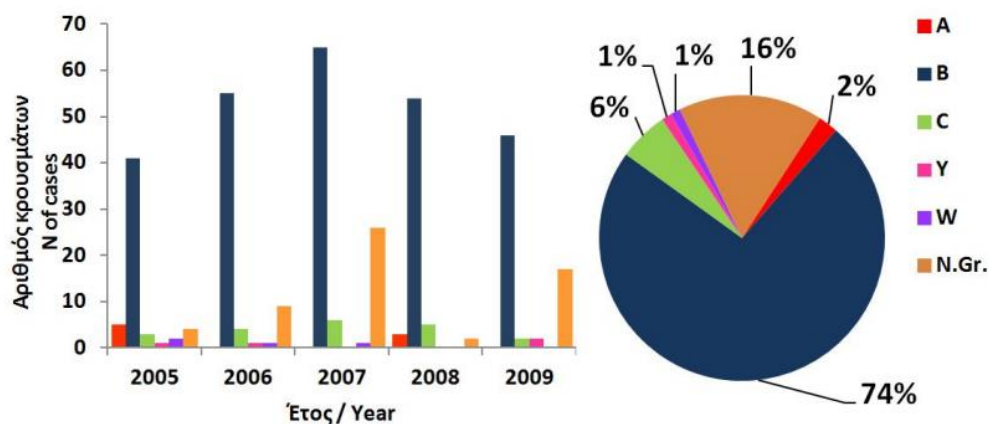
Η Ελλάδα αποτελεί ιδιαίτερη περίπτωση στον παγκόσμιο χώρο μιας και είναι μια από τις ελάχιστες χώρες που επιτηρεί επιδημιολογικά τις μηνιγγίτιδες κάθε αιτιολογίας και όχι αποκλειστικά την μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Οι ηλικιακές ομάδες που νοσούν συχνότερα με μηνιγγίτιδα ανεξαρτήτως αιτιολογίας είναι τα μικρά παιδιά ηλικίας 0-4 ετών και τα μεγαλύτερα παιδιά ηλικίας 5-14 ετών. Η επίπτωση της νόσου σε άτομα >15 ετών είναι γενικά σημαντικά μικρότερη και μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας. Μόνο οι βακτηριακές μηνιγγίτιδες παρουσιάζουν μια σχετική αύξηση σε ενήλικες άνω των 65 ετών λόγω ύπαρξης συννοσηρότητας. Οι ιοί αποτελούν το πρώτο σε συχνότητα αίτιο μηνιγγίτιδας τόσο στη χώρα μας όσο και σε ολόκληρο τον κόσμο. Παρά τον αυξημένο όμως αριθμό κρουσμάτων συνοδεύονται κατά βάση από ήπια κλινική συμπτωματολογία και ιδιαίτερα χαμηλή θνητότητα.

Η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος είναι αυτή που κυρίως επιτηρείται στα περισσότερα κράτη του κόσμου. Η επίπτωσή της στη χώρα μας παρουσίασε σημαντική μείωση ως και στο 2004 και στη συνέχεια φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί. <sup>(22)</sup>

Ο επικρατών ορότυπος στην υπόλοιπη Ευρώπη αλλά και στην χώρα μας είναι ο B με ποσοστό 74%. Αυτός είναι και ο ορότυπος που παρουσιάζει και τη μεγαλύτερη θνητότητα στη χώρα μας. Όσον αφορά τον ορότυπο C, ο μόνος για τον οποίο κυκλοφορεί εμβόλιο, στη χώρα μας παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη επίπτωση μετά το 2003 αφού τα κρούσματα πλέον κυμαίνονται σε 2-6 ανά έτος. Από τις υπόλοιπες βακτηριακές μηνιγγίτιδες εξαιρουμένης της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας το συχνότερο αίτιο είναι ο πνευμονιόκοκκος. Η πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα παρουσιάζει ύφεση κυρίως στα παιδιά < 4 ετών, λιγότερο όμως στα παιδιά ηλικίας 5-14, ενώ η νόσος στους ενήλικες αφορά τα άτομα ηλικίας > 65 ετών. Η νόσος συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα σε ποσοστό 5,8% που είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ενήλικες > 45 ετών.

Τα παλαιότερα χρόνια ένα από τα σημαντικότερα αίτια βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε παιδιά <5 ετών με ιδιαίτερη υψηλή θνητότητα ήταν ο H. Influenza τύπου b. Ο συστηματικός εμβολιασμός όμως τόσο στην Ελλάδα όσο και στα άλλα Ευρωπαϊκά κράτη οδήγησε σε σημαντικό περιορισμό των κρουσμάτων. Δυστυχώς όμως ακόμη και σήμερα η θνητότητα παραμένει υψηλή στο 6,5%. <sup>(20,21)</sup>

**Γράφημα 5:** Κατανομή κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου ανάλογα με τον ορότυπο στην Ελλάδα, 2005-2009



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### 3.1 Κατηγορίες Μηνιγγίτιδας

Η μηνιγγίτιδα διακρίνεται ανάλογα με το αίτιο πρόκλησης της σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στην βακτηριακή και στην άσηπτη μηνιγγίτιδα και σε δυο υποκατηγορίες, στην οξεία ή χρόνια μηνιγγίτιδα ανάλογα με την ταχύτητα εισβολής και εξέλιξης της. Υπεύθυνο για την πρόκληση οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι συνήθως κάποιο παθογόνο αίτιο και πιο συγκεκριμένα κάποιο βακτήριο όπως ο μηνιγγιτιδόκοκκος (*Neisseria meningitidis*), ο πνευμονιόκοκκος (*Streptococcus pneumoniae*), ο αιμόφιλος ινφλουένζας τύπου b (*Haemophilus influenzae*) και το κολοβακτηρίδιο (*E.coli*) που υπάρχει δυνατότητα να απομονωθεί με κοινές καλλιέργειες <sup>(22,23)</sup>. Η οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα αποτελεί σοβαρή νοσολογική οντότητα που αν και έχει μικρότερη συχνότητα εμφάνισης παρουσιάζει υψηλή θνητότητα και αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών βλαβών.

Αντίστοιχα με τον όρο άσηπτη μηνιγγίτιδα εννοούμε τη φλεγμονή των μηνίγγων η οποία οφείλεται σε παθογόνα αίτια τα οποία δεν είναι δυνατό να απομονωθούν με κοινές καλλιέργειες και απαιτούνται ειδικές τεχνικές για την απομόνωση και τον καθορισμό τους <sup>(9)</sup>. Τα αίτια της άσηπτης μηνιγγίτιδας είναι συνήθως λοιμώδους αιτιολογίας, στη συντριπτική πλειοψηφία οφείλονται σε ιούς και κατά πολύ λιγότερο σε μύκητες, πρωτόζωα ή παράσιτα. Κατ' επέκταση η μηνιγγίτιδα που προκαλείται από παθογόνους ιούς ονομάζεται ιογενής και παρόλο που πυροδοτεί επίσης μία φλεγμονώδη αντίδραση, εντούτοις η πορεία της νόσου είναι καλοήθης και μικρής διάρκειας, ενώ η ανάρρωση είναι ομαλή. <sup>(23)</sup>

Άλλοι τυπικοί διαχωρισμοί της μηνιγγίτιδας μπορούν να γίνουν αναλόγως της προέλευσης της, σε μηνιγγίτιδα της κοινότητας ή σε νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα (μετεγχειρητική, μετατραυματική). Αξίζει να αναφερθεί η μετεγχειρητική βακτηριακή μηνιγγίτιδα η οποία είναι μια σπάνια επιπλοκή της επέμβασης στην σπονδυλική στήλη και σε εμφυτεύματα παροχέτευσης του ΕΝΥ και συνήθως σχετίζεται με την κάκωση της σκληρής μήνιγγας. <sup>(24,25,26)</sup> Παρ' όλη την μικρή συχνότητα εμφάνισης της η μετεγχειρητική μηνιγγίτιδα μπορεί να παρατείνει σημαντικά την παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο και κατ' επέκταση την χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού σχήματος ή και ακόμη να προκαλέσει θάνατο. <sup>(27,28)</sup>

## 3.2 Αιτιολογικοί Παράγοντες Μηνιγγίτιδας

Τα παθογόνα αίτια που προκαλούν βακτηριακή μηνιγγίτιδα ποικίλουν αναλόγως της ηλικίας αλλά και της γεωγραφικής κατανομής. Ανάλογα με την ηλικία διαφοροποιείται σημαντικά η συχνότητα του αιτιολογικού μικροβιακού παράγοντα.

Τα τρία πιο συχνά μικρόβια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας της κοινότητας, προ της εφαρμογής του εμβολίου Hib, ήταν ο *Streptococcus Pneumoniae*, ο *Haemophilus Influenzae* και η *Neisseria Meningitidis*.<sup>(9)</sup>

***Streptococcus Pneumoniae*:** Ο Στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι ένα από τα σημαντικότερα αίτια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Υποθέτουμε ότι η διείσδυση από το φάρυγγα στις μήνιγγες γίνεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, δεδομένου ότι συνήθως συνυπάρχει βακτηριαίμια. Πνευμονιοκοκκική λοίμωξη σε άλλες θέσεις του σώματος, όπως στον πνεύμονα, ενίοτε επιπλέκεται με μηνιγγίτιδα. Η επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας είναι μέγιστη σε δύο ηλικιακές ομάδες, στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών και στους ενήλικους ηλικίας άνω των 45 ετών. Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι 20% και 30% αντίστοιχα, σημαντικά υψηλότερα από εκείνα των άλλων τύπων βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

***Neisseria Meningitidis*:** Η Ναϊσσερία της μηνιγγίτιδας προκαλεί ένα νοσολογικό φάσμα, που περιγράφεται με τον όρο «διεισδυτική μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος». Οι συχνότερες είναι πυώδης μηνιγγίτιδα και οξεία σηψαιμική νόσος συνοδευόμενη από πετεχειώδες εξάνθημα, είτε σε συνδυασμό με την μηνιγγίτιδα είτε χωρίς. Περίπου το 1/3 των περιστατικών μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου εκδηλώνεται ως σηψαιμία. Οι υπόλοιπες εκδηλώνονται ως μηνιγγίτιδα (με ή χωρίς σηψαιμία).<sup>(29)</sup> Η *Neisseria Meningitidis*, η οποία μπορεί να προκαλέσει συστηματική νόσο στο Δυτικό κόσμο, ανήκει στους ορότυπους A, B, C, Y και W135. Οι ορότυποι Y και W135 συνοδεύονται συχνότερα από πνευμονία απ' ότι οι ορότυποι B και C. Η κατάταξη των παραπάνω ορότυπων γίνεται βάση της πολυσακχαρίδης του ελύτρου. Οι ορότυποι A και C επικρατούν στην Ασία και στην Αφρική. Ο ορότυπος της ομάδας A προκαλεί επιδημίες μηνιγγίτιδας κυρίως στην υποσαχάρια Αφρική (meningitis belt).

***Haemophilus Influenzae*:** Το συχνότερο αίτιο της οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας, προ της εφαρμογής του εμβολίου κατά του αιμόφιλου της γρίπης τύπου b (Hib), ήταν ο αιμόφιλος της γρίπης τύπου b (46%), ακολούθησε ο μηνιγγιτιδόκοκκος (27%) και ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (πνευμονιόκοκκος 11%). Όμως την τελευταία δεκαετία υπάρχει η εισαγωγή ενός αποτελεσματικού εμβολίου έναντι του αιμόφιλου της γρίπης, το οποίο έχει περιορίσει σε ποσοστό 90% την επίπτωση της μηνιγγίτιδας από αιμόφιλο στα παιδιά και έφερε ως πρώτο αίτιο τον πνευμονιόκοκκο και δεύτερο τον μηνιγγιτιδόκοκκο. Ο εμβολιασμός, εκτός της μείωσης των κρουσμάτων μηνιγγίτιδας, μείωσε επίσης και τους υγιείς φορείς *H.Influenzae*. Παρά το γεγονός ότι μηνιγγίτιδα μπορούν τα προκαλέσουν όλα τα ελυτροφόρα στελέχη *H.Influenzae* ορότυπων από a-1, το 95% των περιπτώσεων προκαλείται από τον ορότυπο b.

**Βρέφη 1 μηνός – παιδιά 5 ετών:** Στα νεογνά (κατά τον 1<sup>ο</sup> μήνα ζωής αλλά και μέχρι τον 3<sup>ο</sup> μήνα) τα συχνότερα αίτια, τα οποία ευθύνονται για τα 2/3 των κρουσμάτων της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στο Δυτικό κόσμο είναι: 1) *Streptococcus* ομάδος B (*S.Agalactiae*) που παρατηρείται κατά κανόνα μετά την πρώτη εβδομάδα ζωής, και 2) τα εντεροβακτηριακά, και κυρίως η *Escherichia coli*, η οποία φέρει το αντιγόνο K1. Στις αναπτυσσόμενες χώρες πρώτο αίτιο είναι τα εντεροβακτηριακά όπως *E.Coli*, *Klebsiella Pneumoniae* και *Salmonella spp*.



Ειδικότερα στα νεογνά ( $\leq 1$  μηνός), συμμετέχουν σε ποσοστό 50% τα Gram αρνητικά βακτηρίδια (κολοβακτηρίδιο τύπου K1, Klebsiella, άλλα εντεροβακτηριακά) και ακολουθούν τα Gram θετικά βακτήρια με κύριους εκπροσώπους, τον στρεπτόκοκκο της ομάδας B (S.Agalactiae 20%) και τον σταφυλόκοκκο (S.Aureus και S.Epidermidis).

Λιγότερο συχνό αίτιο είναι η λιστέρια η μονοκυτταρική και σπάνια ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος ή ο αιμόφιλος. Άλλα μικρόβια τα οποία ευθύνονται για την πρόκληση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στα παιδιά είναι στελέχη πρασινιζόντων στρεπτόκοκκων, Enterococcus spp, Staphylococcus spp και H.Influenzae (μη τυποποιούμενος ορότυπος). Παρ' ότι όλα τα νεογνά αποικίζονται με μικρόβια, με τα οποία έρχονται σε επαφή, με σήψη εμπλέκεται λιγότερο από το 1% των παιδιών, αλλά από αυτά το 25% θα προσβληθεί από βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Ο H.Influenzae, ως αίτιο βακτηριακής μηνιγγίτιδας, προσβάλλει αποκλειστικά σχεδόν την παιδική ηλικία, με τα περισσότερα κρούσματα να παρατηρούνται στην ηλικία μεταξύ 3 μηνών έως 3 ετών. Μηνιγγίτιδα από H.Influenzae σε παιδιά νεότερα των 3 μηνών και άνω των 5 ετών είναι πολύ σπάνιες. Τα παιδιά μέχρι τον 3<sup>ο</sup> μήνα ζωής φέρουν αντισώματα από την μητέρα, ενώ δικά τους αντισώματα αποκτούν μετά το 3<sup>ο</sup> έτος ζωής και φθάνουν τα επίπεδα του ενήλικα κατά το 7<sup>ο</sup> έτος. Παιδιά κάτω των 5 ετών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα, αφού το 70% των περιπτώσεων της μηνιγγίτιδας αφορούν την ομάδα αυτή.<sup>(9)</sup>

**Παιδιά < 18 ετών:** Τα μεγαλύτερα παιδιά είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν τυπικά σημεία και συμπτώματα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Το υπόλοιπο των περιπτώσεων προκαλείται από στρεπτόκοκκους ομάδος B, E. Coli, H. Influenzae, άλλα Gram αρνητικών βακίλων, L.Monocytogenes και ομάδα A στρεπτόκοκκων.<sup>(30)</sup> Στις ηλικίες από τον πρώτο μήνα μέχρι τα 15 χρόνια προέχουσα θέση έχει ο μηνιγγιτιδόκοκκος και ακολουθεί ο πνευμονιόκοκκος. Αντίθετα άνω των 15 ετών υπερέχει ο πνευμονιόκοκκος, διατηρεί σχεδόν σταθερή την θέση του ο μηνιγγιτιδόκοκκος, ιδιαίτερα στις νεότερες ηλικίες (στρατιώτες) και μειώνεται σημαντικά η συμμετοχή του αιμόφιλου.

**Ενήλικες > 50 ετών:** Σε άτομα ηλικίας άνω των 50 και κατά προτίμηση με αλκοολισμό ή κακή θρέψη, αλλά και σε ενδονοσοκομειακούς γενικά ασθενείς με εγκεφαλικές κακώσεις ή νευροχειρουργικές επεμβάσεις, αυξάνει σημαντικά η συχνότητα συμμετοχής των Gram αρνητικών βακτηριδίων (κολοβακτηρίδιο, Klebsiella, άλλα εντεροβακτηριακά) και του σταφυλόκοκκου. Στη μηνιγγίτιδα ως επιπλοκή βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας, προέχει ο σταφυλόκοκκος και ο εντερόκοκκος. Επιδημίες έχουν παρατηρηθεί και με Streptococcus pyogenes, οι οποίες μάλιστα είχαν κεραυνοβόλο εξέλιξη.

Άλλο μικρόβιο, λιγότερο συχνό, είναι η Listeria monocytogenes και συναντάται σε δύο περιπτώσεις. Η πρώτη περίπτωση είναι η μετάδοση καθέτως από τη μητέρα στο παιδί και στην δεύτερη εμφανίζεται σαν αιτιολογικός παράγοντας στα άτομα άνω των 50 ετών. Όσον αφορά τα νεογνά, και κυρίως τα πρόωρα τα οποία νοσηλεύονται επί μακρόν στα νοσοκομεία και στις ΜΕΘ, η μηνιγγίτιδα είναι δυνατόν να προκληθεί από κάθε μικρόβιο που αποικίζει το νεογνό ή το βρέφος.

### 3.2.1 Άσηπτες Μηνιγγίτιδες

Οι *άσηπτες μηνιγγίτιδες* χαρακτηρίζονται από την απουσία βακτηρίων στην Gram χρώση και στις κοινές καλλιέργειες. Όμως, παρά το γεγονός αυτό, 10% περίπου της άσηπτης μηνιγγίτιδας εξακολουθεί να οφείλεται σε κοινά βακτήρια που αναπτύσσονται δύσκολα στις κοινές καλλιέργειες από τη φύση τους ή εξαιτίας προηγούμενης χρήσης αντιβιοτικών. Γίνεται φανερό ότι η άσηπτη μηνιγγίτιδα οφείλεται σε ετερογενή μολυσματικά και μη αίτια. Για λόγους πρακτικούς τα αίτια αυτά υπάγονται σε δύο βασικές κατηγορίες, σε αυτά που απαιτούν αντιμικροβιακή θεραπεία και σε αυτά που δεν απαιτούν.

Η *πρώτη ομάδα* περιλαμβάνει: κοινά βακτήρια (ατελώς θεραπευθείσα βακτηριακή μηνιγγίτιδα ή οφειλόμενη σε παρακείμενη έξω/ενδοκρανιακή πυώδη εστία), ειδικά βακτήρια ή άλλα μικρόβια (μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης, νοκάρδια, σπειροχάιτη της σύφιλης, ακτινομύκητες, βρουκέλλα, λεπτόσπειρα, *Borrelia Burgdorferi*/νόσος Lyme, μυκόπλασμα, ρικέτσιες), μύκητες (κρυπτόκοκκος, ιστόπλασμα, ασπέργιλλος, *Candida*), πρωτόζωα (τοξόπλασμα, αμοιβάδα) και τους ιούς του κοινού έρπητα τύπου 1 και 2 ή ανεμοβλογιάς έρπητα ζωστήρα.

Η *δεύτερη ομάδα αιτιών* περιλαμβάνει κυρίως ιούς (*Coxsackie* τύπου A ή B, Echovirus, παρωτίτιδας, μεγαλοκυτταροϊό και Epstein-Barr, λεμφοκυτταρικής μηνιγγίτιδας, Parvovirus B19 κ.ά.), κύστεις (δερμοειδείς, κυστίκερκος), νεοπλάσματα πρωτοπαθή ή μεταστατικά (λεμφώματα, λευχαιμίες, κρανιοφαρυγγίωμα), αγγειίτιδες (ενδοκρανιακή κοκκιωματώδης αγγειίτιδα, ερυθρηματώδης λύκος, νόσος Αδαμαντιάδη- Behcet, σύνδρομο Sjogren), άσηπτα έμβολα στο έδαφος υποξείας ενδοκαρδίτιδας, σαρκοείδωση, χημικά αίτια (σκιαγραφικά, φάρμακα ραχιαίας αναισθησίας) φάρμακα (ιβουπροφαίνη, κοτριμοξαζόλη, μετρονιδαζόλη) και την άγνωστη αιτίας υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα του Mollaret. Η τελευταία χαρακτηρίζεται από υποτροπές διάρκειας 2-7 ημερών με αύξηση κυττάρων (αρχικά πολυμορφοπύρηνων) και με ποικίλες αλλαγές στο λεύκωμα και την γλυκόζη στο ENY. Αρχίζει αιφνιδίως με παροδικού τύπου νευρολογικές εκδηλώσεις (σπασμοί, παραλήρημα, δυσλειτουργία κρανιακών νεύρων κ.ά.).

Η συχνότερη αιτία φαίνεται ότι είναι ο ιός απλού έρπητα HSV (ανιχνεύεται στο DNA του ιού με PCR) τύπου 2 ή 1. Χρόνια μηνιγγίτιδα αναφέρεται σε έδαφος μολυσμένης ψευδομηνιγγοκλήλης οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης και δερμοειδούς κύστης.

Η έννοια της *χρόνιας υποτροπιάζουσας μηνιγγίτιδας* εκφράζει περιοδική διαταραχή με βασικά χαρακτηριστικά πυρετό, κεφαλαλγία, ληθαργική κατάσταση, δυσκαμψία αυχένα, συγχυτικά φαινόμενα, εμετούς, αυξημένα κύτταρα με ή χωρίς ελάττωση της γλυκόζης στο ENY και με κλινική και εργαστηριακή σταθερότητα για 4 ή περισσότερες εβδομάδες. Τα αίτια του κλινικού αυτού συνδρόμου βρίσκονται στην ομάδα αιτιών της άσηπτης μηνιγγίτιδας. Ανάλογα με τον επικρατούντα πληθυσμό κυττάρων η χρόνια μηνιγγίτιδα διακρίνεται σε ουδετεροφιλική, λεμφοκυτταρική και ηωσινοφιλική. Τα συνηθέστερα αίτια της ουδετεροφιλικής χρόνιας μηνιγγίτιδας είναι: βακτήρια (νοκάρδια, ακτινομύκητες, *T. Whipplei*, αράχνια και βρουκέλλα), μύκητες (ζυμομύκητες του γένους *Candida*, ασπέργιλλος, ζυγομύκητες) και ενδογενή (απελευθέρωση στο ENY περιεχομένου δερμοειδούς κύστης ή κρανιοφαρυγγιώματος) ή εξωγενή (φάρμακα/κοτριμοξαζόλη,

ιβουπροφαίνη/σκιαγραφικά, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι TNF), χημικά αίτια.

Η ομάδα της *χρόνιας λεμφοκυτταρικής μηνιγγίτιδας* είναι μεγαλύτερη και περιλαμβάνει επίσης βακτήρια (*Treponema*, *B.Burgdorferi*, λεπτόσπειρα, ακτινομύκητες, αράχνια, αναερόβια, νοκάρδια, βρουκέλλα, μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης), μύκητες ή πρωτόζωα (κρυπτόκοκκο, *Candida*, τοξόπλασμα), ιούς (παρωτίτιδας, λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας, HIV, Echovirus) και τα μη μολυσματικά αίτια της μηνιγγίτιδας. Η χρόνια υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα με κοινά παθογόνα, υποδηλώνει κατά κανόνα ανοσολογική διαταραχή π.χ. έλλειψη συμπληρώματος με αίτιο τον μηνιγγιτιδόκοκκο ή ανατομική ανωμαλία (διαρροή ENY, επικοινωνία με ρινοφάρυγγα).

Η γλυκόζη στη *χρόνια μηνιγγίτιδα* με νόσο Lyme είναι φυσιολογική, ενώ στη χρόνια μηνιγγίτιδα από βακτήρια και μύκητες και ιδιαίτερα στην κρυπτοκοκκική, είναι συνήθως μειωμένη. Επίμονη λεμφοκυττάρωση του ENY με φυσιολογική γλυκόζη παρατηρείται στην αντιδραστική μηνιγγίτιδα παρακείμενη φυματιώδη εστία.<sup>(9)</sup>

### 3.3 Παθογένεια

Το πρώτο βήμα για την πρόκληση της λοίμωξης είναι η εισβολή του παθογόνου μικροοργανισμού, είτε κατά την διάρκεια μίας νευροχειρουργικής επέμβασης, είτε όταν υπάρχει εκροή του ENY ή ακόμα μέσω αποικισμού του παθογόνου στον ρινοφάρυγγα. Συνέχεια έχει η επακόλουθη διείσδυση του βλεννογόνου με αποτέλεσμα την εισαγωγή του παθογόνου στην αιματική κυκλοφορία, την επιβίωση του παθογόνου έναντι των αμυντικών μηχανισμών του ενδαγγειακού χώρου, η εισβολή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και τέλος η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός του παθογόνου στον υπαραχνοειδή χώρο και η πρόκληση λοίμωξης.<sup>(31,32)</sup>

Αξίζει να αναφερθεί πως κάποια απ τα παθογόνα που προκαλούν βακτηριακή μηνιγγίτιδα αποτελούν φυσιολογική μικροχλωρίδα του ρινοφάρυγγα (μηνιγγιτιδόκοκκος, πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της ινφλουένζας) ή του γαστρεντερικού βλεννογόνου (*E.coli*, *S.Agalactiae*).<sup>(33)</sup>

Έχει αποδειχτεί ότι αυτά τα εξωκυττάρια παθογόνα βακτήρια παρουσιάζουν πολλαπλούς λοιμογόνους παράγοντες που τους επιτρέπουν να επιβιώσουν στα εξωκυττάρια διαμερίσματα και να αντιδρούν άμεσα με τα παράγωγα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ο βασικός λοιμογόνος παράγοντας που χαρακτηρίζει και εκφράζεται από όλα τα εξωκυττάρια παθογόνα βακτήρια είναι ο εξωκαψικός πολυσακχαρίτης που παρεμποδίζει την φαγοκυττάρωση και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος.<sup>(33,34,35)</sup>

Για να προσκολληθούν και να εισβάλλουν αποτελεσματικά στο επιθήλιο του βλεννογόνου του ξενιστή, τα βακτήρια πρέπει αρχικά να επιβιώσουν έναντι των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή. Τέτοιοι μηχανισμοί είναι η ακεραιότητα του ρινοφαρυγγικού βλεννογόνου, η λειτουργία των κροσσών και η παραγωγή της IgA1 ανοσοσφαιρίνης των εκκρίσεων. Προηγηθείσα ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού διαταράσσει αφενός την ακεραιότητα του ρινοφαρυγγικού βλεννογόνου και προκαλεί μείωση των κροσσωτών κυττάρων και αφετέρου επηρεάζει την τοπική ή συστηματική ανοσία, έτσι ώστε να ευνοείται ο αποικισμός και να αυξάνεται ο κίνδυνος διεισδυτικής νόσου<sup>(36,37)</sup>. Ο ρόλος της IgA1 ανοσοσφαιρίνης των εκκρίσεων είναι να εμποδίζει την προσκόλληση των μικροβίων στον

ρινοφαρυγγικό βλεννογόνο γι' αυτό και η αποφυγή της αποτελεί ένα σημαντικό πρώτο βήμα. Ουσιαστικά, όλα τα κλινικά απομονούμενα στελέχη *S.pneumoniae*, *H.influenzae* και *N.meningitidis* εκκρίνουν IgA πρωτεάσες που απομακρύνουν τα πλούσια σε προλίνη τμήματα της IgA, καθιστώντας την έτσι ανενεργή και διευκολύνοντας με τον τρόπο αυτό την προσκόλληση στο επιθήλιο.<sup>(38,39)</sup>

Στην επόμενη φάση το παθογόνο στέλεχος έρχεται αντιμέτωπο με τον επόμενο μηχανισμό άμυνας του ξενιστή, το κροσσωτό επιθήλιο του οποίου τα κύτταρα έχουν νηματοειδής κυτταροπλασματικές προεκβολές που κινούνται αυτόματα προς μία κατεύθυνση, με αποτέλεσμα την απομάκρυνση των ξένων σωμάτων ή των παθογόνων από την ρινοφαρυγγική κοιλότητα. Εξαιτίας όμως της προηγηθείσας ιογενούς λοίμωξης, έχει λάβει χώρα η βλάβη των κροσσωτών επιθηλιακών κυττάρων και η απώλεια της λειτουργίας των κροσσών, γνωστό και ως κροσσόσταση, με αποτέλεσμα τα παθογόνα βακτήρια να επιβιώσουν μέσω αυτού του μηχανισμού και να συνδεθούν επιλεκτικά στα μη κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα. Για την *N.meningitidis*, όπως και άλλα Gram (-) βακτήρια, η σύνδεση εξαρτάται από την παρουσία δακτυλιοειδών προεκβολών (τριχίδια) στην επιφάνεια του βακτηρίου. Όμως τα τριχίδια δεν είναι σημαντικά για την προσκόλληση του *H.influenzae*, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι και οι δυο τρόποι προσκόλλησης (με τριχίδια και χωρίς τριχίδια) μπορεί να είναι ουσιώδης για διαφορετικά παθογόνα.<sup>(40)</sup> Η εγκατάσταση λοιπόν στα μη κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα θεωρείται εξαιρετικά κρίσιμη για την πρόκληση της μηνιγγιτιδαίας. Η διάσπαση αυτή του επιθηλιακού φραγμού και η περαιτέρω προώθηση των μικροβίων γίνεται με δυο τρόπους. Τα μικρόβια είτε περνούν μέσω των επιθηλιακών κυττάρων, όπως η *N.meningitidis*, είτε ανάμεσα από τα επιθηλιακά κύτταρα, όπως ο *H.influenzae*, στον υποκείμενο ιστό και εκείθεν στην κυκλοφορία.<sup>(9)</sup>

Μετά την προσκόλληση και την εισβολή στον βλεννογόνο, τα παθογόνα βακτήρια πρέπει να εισέλθουν και να επιβιώσουν στον ενδαγγειακό χώρο προτού να εισχωρήσουν στο ΚΝΣ. Η κύρια αρχική άμυνα του ξενιστή ενάντια στην υφιστάμενη βακτηριαμμία είναι το κυκλοφορούν συμπλήρωμα και η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Για την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος δεν απαιτείται η παρουσία ειδικών αντισωμάτων, λειτουργώντας έτσι ως προειδοποιητικός μηχανισμός για τον ξενιστή.<sup>(41,42)</sup> Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα πιο κοινά μηνιγγικά παθογόνα (*H.influenzae*, *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*) είναι ελυτροφόρα, δηλαδή φέρουν την δομή του καμικού πολυσακχαρίτη. Το έλυτρο αυτό είναι ανθεκτικό στη φαγοκυττάρωση και στη βακτηριοκτόνο δράση της κλασσικής οδού του συμπληρώματος. Επιπλέον, το έλυτρο ορισμένων παθογόνων μικροβίων μιμείται ανθρώπινες κυτταρικές δομές, με αποτέλεσμα να μην αναγνωρίζεται ως ξένο από το ανοσολογικό σύστημα (φαινόμενο μοριακής μίμησης). Έτσι το 2-8 πολυμερές σιαλικού οξέος έλυτρο του μηνιγγιτιδόκοκκου τύπου B ταυτίζεται με το μόριο NCAM (neural cell adherence molecule). Για τον λόγο αυτό η παρασκευή εμβολίου έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου τύπου B βασισμένη στο έλυτρο δεν μπορεί να επιτευχθεί, δεδομένου ότι εμπεριέχει τον κίνδυνο επαγωγής αυτοανοσίας. Αξίζει να επισημανθεί ότι η παρασκευή του εμβολίου αυτού είναι ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι η οροομάδα B ευθύνεται για το 1/3 όλων των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου στις ΗΠΑ και σχεδόν για τα 2/3 των περιπτώσεων στην Γαλλία.<sup>(43,44,45,37)</sup>

Το δεύτερο «όπλο», το οποίο διαθέτουν τα μικρόβια προκειμένου να επιβιώσουν στην αιματική κυκλοφορία, είναι το σιαλικό οξύ. Σιαλικό οξύ διαθέτουν ο *H.influenzae*, η *N.meningitidis* ομάδας B,C, η *E.coli* K-1 και ο *S.Agalactiae*. Τα μικρόβια διαθέτουν δύο τρόπους για να αποκτήσουν σιαλικό οξύ. Ο ένας είναι της *de novo* βιοσύνθεσης και ο δεύτερος είναι η άμεση πρόσληψή του από τα κύτταρα του ξενιστή. Τα μηνιγγικά παθογόνα,

τα οποία περιέχουν σιαλικό οξύ, ενεργοποιούν ασθενώς την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος μέσω τριών κύριων μηχανισμών. Ο κυριότερος μηχανισμός είναι της «μοριακής μίμησης». Είναι γνωστό ότι το σιαλικό οξύ αποτελεί κυρίαρχο συστατικό των κυτταρικών επιφανειών στα θηλαστικά. Έτσι η ενσωμάτωση του σιαλικού οξέος στο τοίχωμα του μικροβίου (είτε στο έλυτρο είτε στο πολυσακχαρίδιο) του επιτρέπει να μιμηθεί ανθρώπινες κυτταρικές δομές και να ξεγελάσει την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή<sup>(46,47)</sup>. Επίσης, το σιαλικό οξύ διευκολύνει την σύνδεση του ρυθμιστικού πρωτεϊνικού παράγοντα Η του συμπληρώματος στο C3b με αποτέλεσμα την αποφυγή σύνδεσης του παράγοντα Β στο C3b που θα είχε ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος<sup>(48)</sup>.

Επόμενος «στόχος» των παθογόνων βακτηρίων είναι η κατάλυση του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού (ΑΕΦ). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ένας ζωτικής σημασίας φραγμός μεταξύ της αιματικής κυκλοφορίας και του ΚΝΣ, ο οποίος φυσιολογικά προστατεύει τις μήνιγγες από την εισβολή αιματογενών βακτηριακών παθογόνων. Η λειτουργική του σημασία είναι η ενεργητική μεταφορά ουσιών, η διάχυση ουσιών από τον ένα χώρο στον άλλον και η έκκριση ύδατος του ENY που κατά κύριο λόγο συντελεί στην ομοίωση του ΚΝΣ. Οι κυριότερες θέσεις και αντίστοιχες δομές του φραγμού είναι η αραχνοειδής μήνιγγα, το επιθήλιο των χοριοειδών πλεγμάτων και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου<sup>(9)</sup>. Προκειμένου να καταλυθεί ο ΑΕΦ από τα παθογόνα μικρόβια πρέπει να έχει υποστεί βλάβη είτε κατά την διάρκεια μιας εγχείρησης, είτε από μια φλεγμονώδη αντίδραση ή ακόμα από κάποιο εγκεφαλικό οίδημα<sup>(23)</sup>. Τοπογραφικά το ενδοθήλιο των εγκεφαλικών μικροαγγείων είναι το πρωταρχικό σημείο ρήξης του ΑΕΦ και έχει μοναδικές ιδιότητες.

Συγκεκριμένα, περιέχει σπάνια πλασμειλημικά κυστίδια και συνεχείς κυτταρικές στενοσυνδέσεις<sup>(49)</sup>, που του παρέχουν την δυνατότητα να λειτουργεί ως υψηλής αντίστασης ενδοθήλιο και να δρα ως φραγμός στα κυκλοφορούντα μακρομόρια. Σε παλαιότερες μελέτες του μηχανισμού της προκαλούμενης από την φλεγμονή διαταραχής του ΑΕΦ, παρατηρήθηκε μια αύξηση στα κυτταροπλασματικά πλασμειλημικά κυστίδια και πλήρης διαχωρισμός των κυτταρικών συνδέσεων στα μικροαγγεία.

Η κατάλυση του ΑΕΦ και η επακόλουθη εισβολή στις μήνιγγες του εγκεφάλου από τα παθογόνα βακτήρια αποτελεί έναν δυσνόητο και μερικώς ανεξιχνίαστο μηχανισμό μέχρι και σήμερα. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η εισβολή στις μήνιγγες πραγματοποιείται σε δύο στάδια. **Το πρώτο στάδιο της προσκόλλησης** έχει ως «πρωταγωνιστές» τα παθογόνα μικρόβια, και κυρίως τις πολυσακχαρίδες του ελύτρου, οι οποίες προσκολλώνται στο ενδοθήλιο της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου και η προσκόλληση αυτή ενισχύεται από ειδικούς υποδοχείς, οι οποίοι υπάρχουν στο ενδοθήλιο των εγκεφαλικών τριχοειδών και των χοριοειδών πλεγμάτων<sup>(9)</sup>. **Το δεύτερο στάδιο της εισβολής** είναι αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην φωσφορυλοχολίνη και τον PAF υποδοχέα και ισχύει για τους : *S.pneumoniae*, *N.Meningitides* και *H.influenzae*. Τα τρία αυτά παθογόνα μικρόβια προσθέτουν φωσφορυλοχολίνη στην επιφάνεια τους με αποτέλεσμα να παραγάγουν τελικά ένα μόριο το οποίο μοιάζει με φυσικό συνδέτη του ξενιστή PAF. Παρομοίως η *E.coli* αρχικά προσκολλάται στα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου μέσω ειδικών ινιδίων τα οποία συνδέονται με γλυκοπρωτεϊνικά επιτόπια. Στη συνέχεια η *E.coli* διαπερνά τα ενδοθηλιακά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου, εντός κενотоπίων και χωρίς να επηρεάζεται η διαενδοθηλιακή ηλεκτρική αντίσταση, με αποτέλεσμα το μικρόβιο να διέρχεται μέσα από τα κύτταρα<sup>(50)</sup>. Άλλοι τρόποι κατάλυσης του ΑΕΦ από τα μηνιγγικά παθογόνα είναι από τα ενδιάμεσα των κυττάρων μέσω διαχωρισμού των στενών

συνάψεων σε συνδυασμό με την εγκατάσταση μικροβιαμίας και εντός μολυσμένων μονοκυττάρων<sup>(51,52)</sup>. Έτσι λοιπόν, τα παθογόνα διαπερνούν τον ΑΕΦ και καταφτάνουν στον πρώτο τους προορισμό, τα χοριοειδή πλέγματα, όπου και προκαλούν το πρώτο σημείο φλεγμονής.

Ένα άλλο ζήτημα που τίθεται είναι η επιβίωση των παθογόνων εντός του υπαραχνοειδούς χώρου. Τα μικρόβια αφού διαπεράσουν τον ΑΕΦ εισέρχονται στον υπαραχνοειδή χώρο. Στον χώρο αυτό οι αμυντικοί μηχανισμοί δεν επαρκούν να τα αντιμετωπίσουν. Οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων και συμπληρώματος είναι ελαττωμένες. Τα μικρόβια μπορούν να πολλαπλασιάζονται ανενόχλητα και λύνονται αυτόματα, απελευθερώνοντας μικροβιακά προϊόντα του τοιχώματος ή της μεμβράνης τους (ενδοτοξίνες, τειχοϊκό οξύ, πεπτιδογλυκάνη). Στην απελευθέρωση των μικροβιακών προϊόντων συμβάλλουν και τα αντιβιοτικά που δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα και τα οποία χορηγούνται για την θεραπεία της μηνιγγίτιδας, προκαλώντας επιδείνωση της φλεγμονής. Υπό την επίδραση των μικροβιακών αυτών προϊόντων επέρχεται η ενεργοποίηση αστροκυττάρων, μικρογλοιακών, ενδοθηλιακών και άλλων κυττάρων του ΚΝΣ, τα οποία παράγουν προφλεγμονώδης κυτταροκίνες και φλεγμονώδης μεσολαβητές (TNF, IL, PAF κ.α.). Τα επίπεδα των κυτταροκινών που παράγονται αντανακλούν το βαθμό της φλεγμονώδους απόκρισης. Συγκεκριμένοι υπότυποι των TNF και IL παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στον έλεγχο της φλεγμονής. Επιπλέον δίνουν το έναυσμα για την παραγωγή παρεμφερών ουσιών, οι οποίες διευκολύνουν τη δίοδο των λευκοκυττάρων από την κυκλοφορία στον υπαραχνοειδή χώρο.

Αμέσως μετά την απελευθέρωση όλων των παραπάνω ουσιών σειρά έχει η μετανάστευση των λευκοκυττάρων στον υπαραχνοειδή χώρο, η οποία πραγματοποιείται σε τρία στάδια. Στο στάδιο της *χαλαρής πρόσδεσης και ολίσθησης* στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων με την βοήθεια των σελεκτινών, στο στάδιο της *σταθεράς πρόσδεσης* με την ενεργοποίηση των ιντεγκρινών και στο στάδιο της *μετανάστευσης των λευκοκυττάρων* με την βοήθεια ειδικών χημειοκινών. Οι χημειοκίνες διεγείρουν την κινητικότητα των λευκοκυττάρων τα οποία μεταναστεύουν κατά μήκος της συγκέντρωσης των χημειοκινών στον υπαραχνοειδή χώρο.<sup>(53)</sup>

Ως βασική συνέπεια της εισβολής του παθογόνου και της ενεργοποίησης της άμυνας του ξενιστή, με την παραγωγή και απελευθέρωση όλων των παραπάνω ουσιών, είναι η δημιουργία φλεγμονής στον υπαραχνοειδή χώρο. Η φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση επεκτείνεται στο τοίχωμα των αγγείων προκαλώντας στένωση του αυλού των αγγείων, αγγειόσπασμο και καταλήγει σε αγγειίτιδα με επακόλουθη ισχαιμία και νεκρωτικές βλάβες. Κυριότερο παθοφυσιολογικό επακόλουθο της φλεγμονής αυτής είναι η ανάπτυξη αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης. Η αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης οφείλεται στον σχηματισμό οίδηματος το οποίο μπορεί να είναι είτε αγγειογενές, είτε κυτταροτοξικό, είτε διάμεσο. Αγγειογενές οίδημα μπορεί να συμβεί λόγω της αύξησης της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ενώ το κυτταροτοξικό λόγω απελευθέρωσης τοξικών παραγόντων από τα λευκοκύτταρα ή/και τα βακτήρια. Τέλος, το διάμεσο οίδημα μπορεί να αναπτυχθεί δευτερογενώς λόγω ελαττωμένης κάθαρσης του ΕΝΥ στις αραχνοειδής λάχνες.

Με την σειρά της η αυξημένη ενδοκράνια πίεση προκαλεί ένα σύνολο βλαβών του νευρικού ιστού μέσω δυο συγκεκριμένων μηχανισμών. Ο ένας μηχανισμός χαρακτηρίζεται από μεταβολές στην εγκεφαλική ροή του αίματος, και αρχικά παρατηρείται αύξηση της εγκεφαλικής ροής λόγω απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών, και στη συνέχεια σταδιακά ελαττώνεται λόγω της αγγειοσυστολής και της πίεσης που ασκεί το περιβάλλον εγκεφαλικό οίδημα. Ο δεύτερος μηχανισμός χαρακτηρίζεται από απώλεια των συστημάτων

εγκεφαλικής αυτορρύθμισης με αποτέλεσμα ελάχιστες διακυμάνσεις της μέσης αρτηριακής πίεσης να έχουν σοβαρές συνέπειες με τον κίνδυνο ακόμα και εγκεφαλικής βλάβης.

Ο μηχανισμός που πλήττεται λοιπόν τελευταίος είναι ο νευρικός ιστός και οι βλάβες του είναι συνήθως μη αναστρέψιμες και μπορεί να προκαλέσουν θάνατο. Τα κύρια αίτια που προκαλούν βλάβη του νευρικού ιστού είναι πολλαπλά και ξεκινούν από την άμεση δράση των μικροβιακών συστατικών στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου και στα κύτταρα του νευρικού ιστού. Άλλα αίτια είναι τα φλεγμονώδη επακόλουθα της εισβολής των λευκοκυττάρων στο ΕΝΥ, καθώς και η ισχαιμία και η υποξία οι οποίες οφείλονται στην αγγειίτιδα, στο γενικευμένο οίδημα του εγκεφάλου και στην απώλεια των συστημάτων εγκεφαλικής αυτορρύθμισης όπως προαναφέραμε. Επίσης, η δράση των ελεύθερων ριζών και των δραστικών μεταβολιτών του οξυγόνου αποτελεί ακόμη ένα αίτιο καθώς τα δύο παραπάνω λειτουργούν ως τοξικά προϊόντα και προκαλούν βλάβη στους νευρώνες. <sup>(46,54)</sup>

Συγκεφαλαιώνοντας, η βακτηριακή μηνιγγίτιδα ξεκινάει από μία σωρεία βημάτων και αλληλεπιδράσεων μεταξύ των λοιμογόνων παραγόντων του μικροβίου και των αντίστοιχων υποδοχέων του ξενιστή καθώς και από την ανταλλαγή μηνυμάτων από το μικρόβιο στον ξενιστή και αντιστρόφως, οι οποίες σταδιακά κλιμακώνονται καταλήγοντας στην πρόκληση σημαντικών νευρολογικών βλαβών οι οποίες, στις περισσότερες περιπτώσεις, χαρακτηρίζονται ως μη αναστρέψιμες.

### 3.4 Προδιαθεσικοί Παράγοντες Μηνιγγίτιδας

#### Γενικά Στοιχεία

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η μηνιγγιτιδοκοκκική και η πνευμονιοκοκκική εισβολή ξεκινάει με τον αποικισμό του ρινοφάρυγγα από τα παθογόνα. Ασυμπτωματικός αποικισμός του πνευμονόκοκκου και του μηνιγγιτιδόκοκκου συναντάται στο 100% και 18% αντίστοιχα του φυσιολογικού πληθυσμού <sup>(55)</sup>. Είναι γνωστό ότι σε κάποια άτομα αυτά τα κοινά παθογόνα που αποικίζουν στον ρινοφάρυγγα έχουν την ικανότητα να διαπερνούν το επιθήλιό του, στη συνέχεια να εισέρχονται στην αιματική κυκλοφορία και τέλος να καταλύουν τον ΑΕΦ προκαλώντας μηνιγγίτιδα. Με το πέρασμα των χρόνων έχουν αναγνωριστεί πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου και προδιαθεσικές καταστάσεις οι οποίες αυξάνουν την ευαισθησία του ξενιστή σε μια πιθανή πρόκληση βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

Τέτοιους παράγοντες κινδύνου αποτελούν συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες, ιατρικές καταστάσεις οι οποίες προκαλούν ανοσοανεπάρκεια, πιθανοί προγεννητικοί παράγοντες και τέλος διάφορες ανατομικές ανωμαλίες των φυσικών φραγμών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επίσης, ασθενείς με υποκείμενες παθήσεις παρουσιάζουν εξίσου μεγάλη

ευαισθησία και παράλληλα αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο κακής έκβασης της λοίμωξης, γι' αυτό το λόγο η αναγνώριση αυτών των ομάδων και η εφαρμογή των προληπτικών μέτρων, όπως ο εμβολιασμός, είναι υψίστης σημασίας. Στην κατηγορία αυτή των ασθενών ανήκουν άτομα που αντιμετωπίζουν διαταραχές της λειτουργίας του σπλήνα ή ακόμα έχουν υποστεί σπληνεκτομή και τέλος παιδιά με κοχλιακά εμφυτεύματα. Συμπληρωματικά, μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη, το ιστορικό σπληνεκτομής, η μόλυνση με τον ιό HIV ή ο αλκοολισμός ευρίσκεται στο 20% των ενηλίκων με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα ως συνυπάρχων παράγοντας κινδύνου. <sup>(56)</sup>

### Ειδικά Στοιχεία

Παρακάτω θα γίνει η ανάλυση των παραγόντων κινδύνου που καθιστούν τον ξενιστή πιο ευάλωτο στην εισβολή των παθογόνων στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).

**Ηλικιακές Ομάδες:** Δύο είναι οι ηλικιακές ομάδες που παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης βακτηριακής μηνιγγίτιδας και χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου και αυτές είναι οι ηλικιωμένοι και τα μικρά παιδιά. <sup>(57)</sup> Στα βρέφη η σταδιακή εξασθένηση της παθητικής ανοσίας, που αποκτάται από την μητέρα σε συνδυασμό με το ανώριμο ανοσοποιητικό τους σύστημα, οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία προς τις λοιμώξεις. Παρ' όλα αυτά με την εισαγωγή του συζευγμένου εμβολίου έναντι του *Haemophilus influenzae* και του *S.pneumoniae* στο πρόγραμμα εμβολιασμών, τα βρέφη παρουσιάζουν πλέον μικρότερα ποσοστά λοιμώξεων από τα συγκεκριμένα παθογόνα και η ηλικιακή κατανομή των ασθενών με βακτηριακή μηνιγγίτιδα συνεχώς μεταβάλλεται. Έτσι λοιπόν, ενώ η μηνιγγίτιδα αποτελούσε κατά βάση ασθένεια των παιδιών και των ενηλίκων, επί του παρόντος οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι με μέσο όρο ηλικίας τα 50 έτη. <sup>(58)</sup> Οι λόγοι που καθιστούν τον ηλικιωμένο ευάλωτο έναντι στις λοιμώξεις είναι πολλαπλοί και σχετίζονται κυρίως με την λειτουργία του ανοσοποιητικού του συστήματος. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ηλικιωμένου ατόμου παρουσιάζει βαθμιαία επιδείνωση που προέρχεται από την φυσιολογική ηλικιακή φθορά. Η επιδείνωση αυτή, του ανοσοποιητικού συστήματος, οδηγεί σε αύξηση της ευαισθησίας έναντι των λοιμώξεων, αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης αυτοάνοσου νοσήματος και καρκίνου καθώς επίσης και σε μειωμένη αποτελεσματικότητα των εμβολίων. <sup>(59,60)</sup>

**Ανοσοανεπάρκεια:** Είναι γνωστό ότι το προσδόκιμο ζωής έχει πλέον αυξηθεί λόγω της προόδου της ιατρικής επιστήμης μαζί με την τεχνολογία, με αποτέλεσμα ασθένειες που μέχρι πρότινος ήταν θανατηφόρες τώρα να αποτελούν χρόνιες ασθένειες. <sup>(61,62)</sup> Έτσι τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων. Οι μισοί από τους ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα παρουσιάζουν προδιαθεσικούς παράγοντες και το 1/3 αυτών χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού <sup>(58)</sup>. Μέχρι σήμερα η σπληνεκτομή, ο αλκοολισμός, η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), ο Σακχαρώδης Διαβήτης, ο καρκίνος και η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων έχουν αναγνωριστεί ως βασικοί παράγοντες κινδύνου για την προσβολή από βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανόμενης και της μηνιγγίτιδας. <sup>(56)</sup> Το πιο κοινό παθογόνο που προκαλεί μηνιγγίτιδα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς είναι ο



πνευμονιόκοκκος (*S.pneumoniae*) παρόλο που και άλλα παθογόνα μπορούν να υπολογιστούν ως αιτιολογικοί παράγοντες σε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου.<sup>(56,58,63)</sup>

Όσον αφορά τον *Σακχαρώδη Διαβήτη* έχει αναφερθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την προσβολή από βακτηριακές λοιμώξεις και αντίστροφα οι λοιμώξεις είναι μία σημαντική αιτία θνησιμότητας για τους διαβητικούς ασθενείς<sup>(64,65)</sup>. Αναφορές υποδεικνύουν ότι στις περιπτώσεις της μηνιγγίτιδας της κοινότητας σε ενήλικες, ο διαβήτης ήταν παρών πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε ένα ποσοστό 7-10%<sup>(66,67)</sup>. Βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες για την πρόκληση μηνιγγίτιδας σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς είναι ο πνευμονιόκοκκος (*S.pneumoniae*) και η λιστέρια η μονοκυτταρική (*L.Monocytogenes*) και γι' αυτό το λόγο οι επαγγελματίες υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, και σε κάποιες Ευρωπαϊκές χώρες, εφαρμόζουν βάση συγκεκριμένων κατευθυντήριων γραμμών το εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου σ' αυτή την ομάδα των ασθενών<sup>(63,66,67,68)</sup>. Τέλος θα πρέπει να αναφερθεί πως αρκετοί διαβητικοί ασθενείς κατά την εισαγωγή τους παρουσιάζουν υπογλυκαιμία, φαινόμενο που πρέπει άμεσα να αντιμετωπιστεί καθώς η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι συνυφασμένη με σοβαρές ανεπιθύμητες επιπλοκές όπως επιληπτικές κρίσεις και νευρολογικές βλάβες.

Άλλος ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας κινδύνου που επιφέρει ανοσοκαταστολή είναι ο *αλκοολισμός*. Σύμφωνα με μελέτες η υπερβολική και αλόγιστη χρήση αλκοόλ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ευπάθειας στις λοιμώξεις, πιθανότατα λόγω της μειωμένης έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσολογικής απάντησης<sup>(69)</sup>. Παρ' όλα αυτά δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν ο αλκοολισμός αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την βακτηριακή μηνιγγίτιδα καθώς οι αλκοολικοί ασθενείς παρουσιάζουν μία κακή γενική κατάσταση υγείας, είναι πιο επιρρεπείς στα τραύματα κεφαλής και πιο συχνά πάσχουν από χρόνια ηπατική νόσο, καταστάσεις που ούτως ή άλλως έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μηνιγγίτιδας<sup>(69,70)</sup>. Σύμφωνα με μια προοπτική διεθνή μελέτη παρατήρησης στην οποία καταγράφηκαν 696 επεισόδια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας όπου το 4% των ασθενών ήταν αλκοολικοί, παρατηρήθηκε ότι οι 25 από τους αλκοολικούς ασθενείς υπέφεραν από ένα δεύτερο επεισόδιο μηνιγγίτιδας κατά την διάρκεια αυτής της μελέτης. Το παραπάνω γεγονός υποδηλώνει ότι υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ αλκοολισμού και βακτηριακής μηνιγγίτιδας, η οποία όμως παραμένει ασαφής λόγω της συννοσηρότητας. Επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι οι βασικοί παθογόνοι αιτιολογικοί παράγοντες που προκαλούν μηνιγγίτιδα στους αλκοολικούς ασθενείς είναι ο πνευμονόκοκκος σε ποσοστό 70% και η λιστέρια η μονοκυτταρική σε ποσοστό 19%. Συμπληρωματικά βρέθηκε ότι οι αλκοολικοί ασθενείς έχουν υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών έναντι των μη-αλκοολικών σε ποσοστό 81% και 62% αντίστοιχα και επίσης εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων εκβάσεων της μηνιγγίτιδας σε ποσοστό 67% έναντι του 33% που χαρακτηρίζει τον υπόλοιπο πληθυσμό. Οι επιπλοκές συνήθως συνίστανται στην καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια λόγω υποκείμενης πνευμονίας ή ενδοκαρδίτιδας και η πρόγνωση για τους ασθενείς αυτούς είναι κατά βάση κακή.<sup>(69,71)</sup>

Στη συνέχεια θα ήταν καλό να αναλυθεί ο *καρκίνος* ως παράγοντας κινδύνου για την προσβολή από μηνιγγίτιδα. Οι καρκινοπαθείς ασθενείς είναι γνωστό ότι είναι ευπαθείς στις λοιμώξεις για πολλαπλούς λόγους. Αρχικά η ασθένεια αυτή καθεαυτή προδιαθέτει για λοιμώξεις (ειδικά αιματολογικές κακοήθειες όπως το πολλαπλό μυέλωμα) καθώς και η θεραπεία με ανοσοκατασταλτική χημειοθεραπεία, ο υποσιτισμός και η παρουσία μόνιμων φλεβικών καθετήρων<sup>(72-74)</sup>. Ειδικότερα η ευαισθησία για την ανάπτυξη μηνιγγίτιδας είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε ασθενείς με λευχαιμία και λέμφωμα και το 1/4 όλων των μολύνσεων

του κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασθενείς με καρκίνο βρίσκονται σε αυτή την ομάδα. Επίσης ασθενείς με καρκίνο που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε νευροχειρουργική επέμβαση βρίσκονται σε κίνδυνο για την ανάπτυξη μηνιγγίτιδας και αυτοί οι ασθενείς αντιπροσωπεύουν το 75% των περιπτώσεων μηνιγγίτιδας <sup>(75)</sup>. Βάση μιας αναδρομικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε 77 ασθενείς με καρκίνο, ο *S. Pneumoniae* (πνευμονιόκοκκος) ήταν ο πιο κοινός αιτιολογικός μικροοργανισμός, άλλα σχετικά συχνοί αιτιολογικοί μικροοργανισμοί ήταν και η λιστέρια η μονοκυτταρική (*L. Monocytogenes*) και ο κρυπτόκοκκος *neoformans*. Μόνο το 57% των ασθενών αυτών είχαν πλειοκυττάρωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), γεγονός που αντανάκλα την ανοσοκατεσταλμένη κατάσταση των ασθενών με καρκίνο <sup>(76)</sup>. Οι λοιμώξεις σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να περάσουν απαρατήρητες, διότι τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να είναι άτυπα, με αποτέλεσμα μια πιθανή και επιβλαβή καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία <sup>(73,75)</sup>. Μια άλλη αιτία καθυστέρησης της διάγνωσης είναι η αναβολή της οσφυνωτιαίας παρακέντησης, λόγω της υπάρχουσας θρομβοπενίας ή του ενδοκρανιακού χώρου που καταλαμβάνουν οι βλάβες <sup>(77)</sup>. Τέλος, σε καρκινοπαθείς ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι είναι σοβαρά ανοσοκατεσταλμένοι, ο εμβολιασμός και η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών είναι σχεδόν απαραίτητες ενέργειες.

Η διεισδυτική πνευμονιοκοκκική λοίμωξη δεν αφήνει ανέπαφους και τους *λήπτες της μεταμόσχευσης οργάνων*, καθώς παρουσιάζει μεγάλη συχνότητα εμφάνισης στην παραπάνω κατηγορία ασθενών εξαιτίας της χορήγησης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων προκειμένου να αποτραπεί και να θεραπευτεί μια πιθανή απόρριψη του μοσχεύματος <sup>(78)</sup>. Οι λήπτες ηπατικού μοσχεύματος έχουν τα μεγαλύτερα ποσοστά λοίμωξης από μηνιγγίτιδα (364 ανά 100.000 άτομα το χρόνο), πιθανότατα λόγω της αυξημένης επίπτωσης που επιφέρει η συμπληρωματική δυσλειτουργία της σπλήνας. Παράλληλα ο χρόνος έναρξης της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης μετά την μεταμόσχευση οργάνων ποικίλει ενώ το ρίσκο αυξάνεται με τον χρόνο <sup>(79)</sup>. Άλλα παθογόνα αίτια περιλαμβάνουν το μικρόβιο *Nocardia* και την λιστέρια την μονοκυτταρική (*L.monocytogenes*) <sup>(80)</sup>. Επίσης αυτή είναι άλλη μια κατηγορία ασθενών που θα πρέπει να εφαρμόζεται ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου πριν την μεταμόσχευση, ενώ η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών στη συγκεκριμένη περίπτωση ασθενών παραμένει ακόμα ένα αμφιλεγόμενο θέμα.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η *δυσλειτουργία ή η πλήρης έλλειψη του σπλήνα* αποτελεί έναν ακόμη προδιαθετικό παράγοντα για τις λοιμώξεις σε βακτήρια όπως ο πνευμονιόκοκκος (*S.pneumoniae*) και ο αιμόφιλος της ινφλουένζας (*Haemophilus Influenzae*). Η δυσλειτουργία της σπλήνας μπορεί να είναι εκ γενετής ή επίκτητη ύστερα από χειρουργική εκτομή της σπλήνας (σπληνεκτομή) ενώ η σημασία της είναι ανεκτίμητη καθώς είναι το μοναδικό σημείο σ' όλο τον οργανισμό από όπου βακτήρια μερικώς οψονισμένα, όπως ο πνευμονιόκοκκος, μπορούν να απομακρυνθούν από την αιματική κυκλοφορία. Γι' αυτό οι ασθενείς με δυσλειτουργίες του οργάνου αυτού βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης εκτεταμένης σήψης εξαιτίας αυτών των βακτηρίων <sup>(81)</sup>. Σύμφωνα με μια προοπτική διεθνή μελέτη παρόλο που η σπληνεκτομή ή μια πιθανή δυσλειτουργία της σπλήνας δεν αποτελούν κύριο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μηνιγγίτιδας, ένα υψηλό ποσοστό του δείγματος των ασθενών παρουσίασε θνησιμότητα (25%) και ένα 58% ανεπιθύμητες επιπλοκές. Στην συγκεκριμένη μελέτη όλες οι περιπτώσεις ασθενών με διαταραχές της λειτουργίας του σπλήνα που εξετάστηκαν είχαν προσβληθεί από τον πνευμονόκοκκο (*S.pneumoniae*.)

Ο *ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)* δεν θα μπορούσε να λείπει από τους βασικούς παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία έναντι στις λοιμώξεις <sup>(56)</sup>. Έτσι ένας

οροθετικός ασθενής έχει 6 έως 324 φορές μεγαλύτερη ευαισθησία στις λοιμώξεις, λόγω της εξασθενημένης χυμικής ανοσίας, καθώς η ενεργοποίηση των Β-κυττάρων διαταράσσεται προκαλώντας με την σειρά της μειωμένη σύνθεση των IgM και μη επαρκή διάκριση των εξαρτημένων και ανεξάρτητων Τ-κυττάρων<sup>(82)</sup>. Ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με HIV είναι ο πνευμονιόκοκκος, όπως επίσης και το μικρόβιο της σαλμονέλας της μηνιγγίτιδας όπου εμφανίζεται συχνά στις υποανάπτυκτες χώρες εκεί όπου η συχνότητα εμφάνισης μηνιγγίτιδας είναι 10 φορές μεγαλύτερη. Σ' αυτές τις χώρες η διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε ασθενείς με HIV μπορεί να καταστεί εξαιρετικά δύσκολη λόγω της έλλειψης υλικών και της δυνατότητας απεικόνισης και λήψης εργαστηριακών αποτελεσμάτων<sup>(83)</sup>. Συμπληρωματικά σε μία μελέτη που διεξήχθη στην Ισπανία το 2006 βρέθηκε ότι οι οροθετικοί ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα παρουσίαζαν πιο βαριά κλινική εικόνα με νευρολογικό αντίκτυπο συγκριτικά με τους μη οροθετικούς ασθενείς<sup>(82)</sup>. Τέλος, και σ' αυτή την ομάδα ασθενών συστήνεται ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου.

**Προγεννητική Ευαισθησία:** Ο κίνδυνος απόκτησης βακτηριακών λοιμώξεων είναι κατά ένα μεγάλο ποσοστό κληρονομούμενος, όπως δείχνουν μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε οικογένειες, σε δίδυμα και σε υιοθεσίες<sup>(55,84)</sup>. Πολλά γενετικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ανάπτυξη μηνιγγιτιδοκοκκικής ή πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας έχουν περιγραφεί σε μεγάλες μελέτες του φαινότυπου, εκ των οποίων οι περισσότερες έδωσαν έμφαση στις γενετικές ανωμαλίες των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες<sup>(55)</sup>. Συνεπώς, η αναγνώριση των προγεννητικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριακής μηνιγγίτιδας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μελλοντικές μελέτες με σκοπό την πλήρη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού εισβολής του παθογόνου αλλά και την αλλαγή των πρωτοκόλλων για τους εμβολιασμούς των ασθενών βάση της προδιάθεσης τους.

**Ανατομικές Ανωμαλίες:** Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια ο Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός διαχωρίζει το κεντρικό νευρικό σύστημα από την αιματική κυκλοφορία και αποτελεί φυσικό φραγμό έναντι των βακτηρίων, διατηρώντας παράλληλα ένα σταθερό εσωτερικό περιβάλλον και ενισχύοντας την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ τους. Διάσπαση αυτού του φραγμού μπορεί να συμβεί λόγω τραύματος, χειρουργικής επέμβασης, συγγενών ανωμαλιών ή ωτικών μολύνσεων της κοιλότητας, παρέχοντας έτσι μία δίοδο για τα βακτήρια<sup>(85)</sup>. Όταν ένας ασθενής υπόκειται σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια μηνιγγίτιδας, η πιο συχνή υποψία θα πρέπει να είναι η διάσπαση του ΑΕΦ, ειδικά όταν το μικρόβιο που πρωταγωνιστεί είναι ο μηνιγγιτιδόκοκκος και ο πνευμονιόκοκκος, ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος ή ο αιμόφιλος της ινφλουένζας σε περίπτωση διαρροής του ΕΝΥ.

Αντίθετα όταν το παθογόνο μικρόβιο που προκαλεί μηνιγγίτιδα είναι ασύνηθες ή παρουσιάζεται υποτροπιάζουσα μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, πρέπει να υποτεθεί και η περίπτωση της ανοσοανεπάρκειας. Συμπληρωματικά όταν τα αίτια δεν είναι προφανή και εντοπισμένα μέσω των κλινικών δοκιμασιών, τότε θα πρέπει να εκτελούνται διαγνωστικές διαδικασίες για τον εντοπισμό των ανατομικών ανωμαλιών του ΑΕΦ, λόγω της υψηλής επικράτησής τους ως βασική αιτία στην υποτροπιάζουσα μηνιγγίτιδα. Καταλήγοντας, ανάλογα με το αίτιο (ανατομική ανωμαλία ή διαρροή ΕΝΥ) οι επαγγελματίες υγείας των συγκεκριμένων ειδικοτήτων θα εφαρμόσουν κάποια μέθοδο θεραπείας και συνήθως

διορθώνουν αρχικά το σημείο της βλάβης. Παρ' όλα αυτά σε περίπτωση επίμονης διαρροής του ΕΝΥ βασική σύσταση θα ήταν ο εμβολιασμός και η έναρξη χημειοπροφύλαξης. <sup>(86)</sup>

**Table 1. Acquired risk factors for bacterial meningitis and most common causative organisms**

Risk factor	Prevalence or incidence in Dutch population	Relative frequency*	Most common causative organism	Mortality
Elderly > 65 years	Prevalence 1,108,000 <sup>64</sup>	37% <sup>14</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i>	34% <sup>14</sup>
Splenectomy / hyposplenic state	Incidence 1000 spleen removals per year <sup>62</sup> Functional asplenia unknown	3% <sup>19</sup>	<i>S. pneumoniae</i>	25% <sup>19</sup>
Alcoholism	Prevalence 78,400 (adults between 18-65 year) <sup>65</sup>	4%-18% <sup>22,26</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i>	33% <sup>26</sup>
HIV/AIDS	Prevalence 22,231 <sup>64</sup>	In Western world: 1% <sup>3</sup>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Salmonella</i> spp.	24% <sup>43</sup>
Diabetes mellitus	Prevalence 110,880 <sup>65</sup>	7-10% <sup>22,23</sup>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Unknown
Cancer	Incidence 101,000 per year <sup>66</sup>	Unknown	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i>	Unknown
Anatomical defect	Unknown	5% <sup>22,26</sup>	<i>S. pneumoniae</i>	Prone to recurrent meningitis, mortality in case of recurrent meningitis 15% <sup>26</sup>
Organ transplant recipients	Incidence 1200 per year <sup>67</sup>	5-10% of the patients CNS infections <sup>18</sup>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Nocardia</i>	Unknown

\*Frequency: Percent of cases in adult patients with community-acquired bacterial meningitis.

Van Zuiden Communications B.V. The Netherlands Journal of Medicine  
Adriani et al. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis in adults, F E B R U A R Y 2 0 1 5 , V O L . 7 3 , N O 2

Συμπερασματικά, η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για την πρόκληση μηνιγγίτιδας μπορεί αφενός να εστιάσει στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της ασθένειας και αφετέρου να συνεισφέρει στη λήψη αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων, καθώς και στην καθιέρωση του εμβολιασμού σε συγκεκριμένες ομάδες ατόμων με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μηνιγγίτιδας μειώνοντας έτσι μακροπρόθεσμα τον αριθμό των κρουσμάτων.

### 3.5 Κλινική Εικόνα Μηνιγγίτιδας

Τα συμπτώματα και τα αντικειμενικά ευρήματα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας ποικίλουν αναλόγως της ηλικίας και της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος του κάθε ατόμου<sup>(9)</sup>. Παρακάτω ακολουθεί μία πλήρης ανάλυση της κλινικής εικόνας βάσει των ηλικιακών ομάδων και της κατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος.

#### **Η Κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας στους ενήλικες :**

Η κλασική τριάδα συμπτωμάτων στο σύνολο όλων των ηλικιών και κυρίως στους ενήλικες περιλαμβάνει τον πυρετό, την κεφαλαλγία και την αυχενική δυσκαμψία. Η κεφαλαλγία συνήθως είναι σοβαρή, μετωπιαία και επιδεινώνεται με την κίνηση της κεφαλής ενώ η θερμοκρασία συνήθως ξεπερνά τους 37,7 βαθμούς κελσίου<sup>(87)</sup>. Παρ' όλα αυτά η συχνότητα εμφάνισης της κλασικής αυτής τριάδας συμπτωμάτων παρουσιάζει ένα ποσοστό μικρότερο του 50% σε ενήλικες με επιβεβαιωμένη μηνιγγίτιδα ενώ πιο συχνά ευρήματα αποτελούν ο πυρετός και η αυχενική δυσκαμψία σε ποσοστό 97% και 87-90% αντίστοιχα<sup>(9,88,89)</sup>. Απ' την άλλη πλευρά η αυχενική δυσκαμψία ως κλινικό σημείο μαζί με την φωτοφοβία, την ευερεθιστότητα, την υπερευαισθησία του δέρματος και τα θετικά σημεία Kernig και Brudzinski εκφράζουν μηνιγγισμό δηλαδή ερεθισμό των μηνίγγων. Ο μηνιγγισμός μπορεί όμως να μην είναι παρών σε αρκετές περιπτώσεις όπως στα αρχικά στάδια της λοίμωξης, σε κωματώδεις ασθενείς, σε παιδιά καθώς επίσης και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς<sup>(90)</sup>.

Τα προαναφερόμενα σημεία Kernig και Brudzinski αποτελούν μέρος των κλινικών δοκιμασιών για την διάγνωση της μηνιγγίτιδας και αποτελούν αρκετά ευαίσθητους δείκτες επιβεβαίωσης της λοίμωξης χωρίς όμως η απουσία τους να αποκλείει τη νόσο. Οι αρχικές θέσεις διεξαγωγής των κλινικών αυτών δοκιμασιών είναι για το σημείο Kernig η ύπτια θέση με τα ισχία και τα γόνατα σε κάμψη 90 μοιρών και αντίστοιχα για το σημείο Brudzinski είναι η ύπτια θέση με κάμψη του αυχένα προς τον θώρακα. Θετικό σημείο Kernig εκλύεται όταν εμφανιστεί πόνος και όχι απλά δυσφορία, πίσω από το γόνατο του ασθενούς κατά την προσπάθεια πλήρους έκτασης του άκρου μετά από θέση κάμψης 90 μοιρών. Παράλληλα, θετικό σημείο Brudzinski παρουσιάζεται όταν κατά την προσπάθεια κάμψης του αυχένα προς τον θώρακα, σημειώνεται αυτόματη κάμψη των γονάτων και των ισχίων<sup>(91,92)</sup>.



ADAM.



ADAM.

<https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19077.htm> 5/6/16

Ακόλουθα γενικά συμπτώματα της μηνιγγίτιδας αποτελούν επίσης η ραχιαλγία, ο πόνος στην κοιλιακή χώρα, ο έμετος, οι σπασμοί, το πετεχειώδες εξάνθημα, η διπλωπία και οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης όπου στους ενήλικες εκδηλώνεται ως σύγχυση σε ποσοστό 56% περίπου. Οι σπασμοί, ως νευρολογικό σύμπτωμα, παρουσιάζουν συχνότητα εμφάνισης μικρότερη του 12% στους ενήλικες προ της εισόδου στο νοσοκομείο ή κατά τις πρώτες μέρες νοσηλείας τους και οι δύο αιτιολογικοί παράγοντες που συσχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση τους είναι ο *S.pneumoniae* και ο *H.influenzae*. Εκτός από τους σπασμούς και τις διαταραχές του επιπέδου συνείδησης μπορούν να κάνουν την εμφάνιση τους κι άλλες - μεγαλύτερης βαρύτητας - εστιακές νευρολογικές βλάβες όπως πάρεση των εγκεφαλικών συζυγιών, αταξία, απώλεια ακοής οι οποίες δύναται να είναι παροδικές και παρατηρούνται στο 37% του συνόλου των περιπτώσεων. Μόνιμες παρενέργειες, αυτές δηλαδή που παραμένουν και μετά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο της ενάρξεως της νόσου, συμβαίνουν στο 14% των νοσούντων, με πιο συχνή νευρολογική επιπλοκή την απώλεια της ακοής <sup>(9)</sup>. Σοβαρές

νευρολογικές βλάβες όπως η τετραπάρεση, η διανοητική καθυστέρηση και η τύφλωση υποδηλώνουν την πιθανή θρόμβωση φλέβας, ή αρτηρίας του εγκεφαλικού φλοιού, λόγω οιδήματος και φλεγμονής<sup>(93,94)</sup>. Παράλληλα η εμφάνιση βραδυκαρδίας, εμέτων και οιδήματος οπτικής θηλής είναι δυνατόν να υποδηλώνουν αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης γι' αυτό και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην διεξαγωγή οσφυονωτιαίας παρακέντησης. Επίσης, το οίδημα οπτικής θηλής σε ασθενή με μηνιγγίτιδα συχνά συνοδεύεται από θρόμβωση του φλεβώδους κόλπου του εγκεφάλου ή απόφραξη στη ροή του ΕΝΥ ή υποσκληρίδιο εμπύημα και απαιτείται άμεσος έλεγχος με αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

Άλλο σημαντικό διαγνωστικό σημείο που προκύπτει μετά από κλινική επισκόπηση του δέρματος, τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, είναι η εμφάνιση ενός πετεχειώδους ή πορφυρικού εξανθήματος με συχνότητα εκδήλωσης στο 50% περίπου των ενηλίκων και βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες την μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα αλλά δεν αποκλείεται και στην μηνιγγίτιδα από *H.influenzae* τύπου Β ενώ σπανιότατα παρατηρείται και στην μηνιγγίτιδα από *S.pneumoniae*.<sup>(9)</sup>



<http://hubpages.com/health/Meningitis-Symptoms-Treatment-Causes-Rash-Pictures> 5/6/16

### **Η κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας στις μικρές ηλικίες :**

Βασικό στοιχείο της κλινικής εικόνας της μηνιγγίτιδας στα παιδιά είναι η παρουσία στο ιστορικό τους, πρόσφατης λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού σε ποσοστό 75% των περιπτώσεων ενώ σε συγκεκριμένα παθογόνα όπως ο πνευμονιόκοκκος και ο *H.influenzae* προηγείται κατά κανόνα μία ιογενής λοίμωξη<sup>(95)</sup>.

Παράλληλα διαφοροποίηση των σημείων και των συμπτωμάτων συναντάται πιο συχνά σ' αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Για παράδειγμα στην νεογνική μηνιγγίτιδα (0-1 μήνα) τα αρχικά συμπτώματα μπορεί να μην διαφέρουν από εκείνα άλλων λοιμωδών και μη λοιμωδών νοσημάτων του νεογνού. Σύνηθες είναι να εμφανίζεται η μηνιγγίτιδα ως εστιακή λοίμωξη και να περιλαμβάνει νευρολογικές εκδηλώσεις όπως υπνηλία σε ποσοστό 50-90%, προπέτεια πηγής σε ποσοστό 20-30%, εστιακούς ή δευτερογενώς γενικευμένους σπασμούς σε ποσοστό 30-50% και αυχενική δυσκαμψία σε ποσοστό 10-20%<sup>(96)</sup>. Όσον αφορά τους σπασμούς στις μικρές ηλικίες έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης τους αυξάνει στην βρεφική

ηλικία ιδίως με την ταυτόχρονη ύπαρξη πυρετού και ότι η επίμονη εμφάνιση εστιακών σπασμών έχει μεγαλύτερη βλαπτική επίδραση στο νευρικό σύστημα του παιδιού σε σχέση με την παρουσία γενικευμένων <sup>(97)</sup>. Στη συνέχεια από τον 1<sup>ο</sup> έως και τον 3<sup>ο</sup> μήνα ζωής τα συμπτώματα που ξεχωρίζουν είναι ο υψηλός πυρετός στο 50% των βρεφών, η αναπνευστική δυσχέρεια, ο ίκτερος, η διάρροια, ο έμετος και εξέχουσα θέση έχει η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης που κάνει την εμφάνιση της με την μορφή του λήθαργου, της ευερεθιστότητας ή της άρνησης λήψης τροφής. Παρόμοια συμπτώματα αναπτύσσονται και βρέφη μεγαλύτερα των 3<sup>ων</sup> μηνών έως και παιδιά ηλικίας 12 ετών, με κυρίαρχο τον πυρετό σε ποσοστό 90-95% και τον πονοκέφαλο και συνοδά την ναυτία, τους εμέτους, την ανορεξία, την φωτοφοβία και τέλος την διανοητική σύγχυση και τον λήθαργο. Από όλα τα παραπάνω συμπτώματα έχει βρεθεί ότι τους πιο ευαίσθητους δείκτες για την διάγνωση της μηνιγγίτιδας στις μικρές ηλικίες αποτελούν ο πυρετός, ο πονοκέφαλος, οι έμετοι και οι διαταραχές του επιπέδου συνείδησης με την μορφή λήθαργου ή/και ευερεθιστότητας. <sup>(93)</sup>

Συμπληρωματικά στα παιδιά με βακτηριακή μηνιγγίτιδα το χαρακτηριστικό εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί με την μορφή αρχικά κηλιδοβλατιδών και να εξελιχθεί σε αιμορραγικό (πετεχειώδες ή πορφυρικό). Το εξάνθημα αυτό συνήθως οφείλεται στην προσβολή από τον μηνιγγιτιδόκοκκο και παρουσιάζει μια συχνότητα εμφάνισης 25% στα παιδιά<sup>(9)</sup>. Μορφολογικά το πρώιμο αυτό εξάνθημα της μηνιγγιτιδοκοκκαιμίας συχνά αποτελείται από μικρές (2-5 mm), ευδιάκριτες, στρογγυλές, ερυθματώδεις κηλίδες και οι βλάβες που προκαλούνται μπορεί να είναι γενικευμένες με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα άκρα ενώ παράλληλα μπορεί να έπονται της εμφάνισης του ερυθματο-κηλιδο-βλατιδώδους εξανθήματος. Εκτός από τις συνήθεις νευρολογικές εκδηλώσεις στα παιδιά, ένα μεγάλο ποσοστό 10-20% εξ αυτών παρουσιάζει εστιακά νευρολογικά ευρήματα με πιο συχνά σε εμφάνιση την τετραπάρεση, την τύφλωση, την αταξία και την διανοητική καθυστέρηση. Η συχνότητα εμφάνισης των ελλειμμάτων αυτών αυξάνεται σε ποσοστό >30% σε περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας, καθώς το βακτηρίδιο αυτό τείνει να διεγείρει την πιο έντονη φλεγμονώδη απόκριση <sup>(97)</sup>. Συμπληρωματικά η αταξία ως νευρολογικό έλλειμμα μπορεί να παρουσιαστεί σε παιδί με βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ως πρώιμο ή όψιμο εύρημα. Συχνά, ιδιαίτερα σε μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από *H. influenzae*, η αταξία συνοδεύεται από βαρηκοΐα καθότι θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα λαβυρινθίτιδας με ακουστικές και αιθουσαίες διαταραχές. Ανάμεσα στα μόνιμα νευρολογικά υπολείμματα συχνότερη είναι η νευροαισθητήρια απώλεια ακοής ενώ η βαρηκοΐα θεωρείται ότι είναι μάλλον ανεξάρτητη της βλάβης του ΚΝΣ και ότι πιθανότερα σχετίζεται με βλάβη του έσω ωτός ή του 8ου κρανιακού νεύρου <sup>(98)</sup>.

## **Η κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας σε άτομα άνω των 65 ετών:**

Στα άτομα άνω των 65 ετών παρατηρείται μία διαφοροποίηση της κλασσικής κλινικής εικόνας των ενηλίκων λόγω φυσιολογικής φθοράς του ανοσοποιητικού συστήματος αυτής της ηλικιακής ομάδας. Έτσι τα άτομα αυτά έχουν μικρότερες πιθανότητες εκδήλωσης κεφαλαλγίας, ναυτίας, εμέτων και αυχενικής δυσκαμψίας και περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης σπασμών και ημί- ή τετραπάρεσης. <sup>(90)</sup>



## Η κλινική εικόνα της μηνιγγίτιδας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς:

Όσον αφορά την ομάδα των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων, παρατηρείται επίσης μία διαφοροποίηση της κλινικής εικόνας της μηνιγγίτιδας και αυτό συμβαίνει διότι υπάρχει μειωμένη φλεγμονώδης αντίδραση του ξενιστή έναντι στο παθογόνο αίτιο. Έτσι τα τυπικά σημεία που υποδηλώνουν φλεγμονή των μηνίγγων όπως η δυσκαμψία του αυχένα και τα σημεία Kernig και Brudzinski είναι δυνατό να εκλείπουν. Γι' αυτό το λόγο σ' αυτήν την ομάδα των ασθενών που παρουσιάζουν υψηλό πυρετό και κεφαλαλγία πρέπει να διενεργείται άμεσα οσφουοντιαία παρακέντηση για τον καθορισμό του αιτίου <sup>(9)</sup>.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1 Διαγνωστική Προσέγγιση Της Μηνιγγίτιδας

Η διαγνωστική προσέγγιση της μηνιγγίτιδας ήταν ανέκαθεν ένα μείζων θέμα καθώς αναλόγως της αποτελεσματικότητάς της, δύναται να καθοριστεί η τελική θεραπεία βάση της οποίας θα επιτευχθεί η πλήρης ίαση της ασθένειας. Βασικό εργαλείο για την διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, αποτελεί ακόμη η Οσφουοντιαία Παρακέντηση, μέσω της οποίας μελετάται το ENY χωρίς όμως αυτό να αποκλείει την σημαντική συνδρομή των υπόλοιπων διαγνωστικών εργαλείων, ιδιαίτερα αυτών που δείχνουν πολλά υποσχόμενα όπως η τεχνική της PCR.

### Εργαστηριακές εξετάσεις

Συνοπτικά οι εξετάσεις που διενεργούνται για την διαπίστωση της μηνιγγίτιδας και τον καθορισμό του αιτιολογικού παράγοντα είναι οι εξής:

- **Γενική αίματος :** για τον ακριβή έλεγχο του αιματοκρίτη, του αριθμού και του τύπου των λευκών πυοσφαιρίων καθώς και των αιμοπεταλίων.
- **Βιοχημικές εξετάσεις αίματος :** για τον έλεγχο της ύπαρξης αντισωμάτων στον ορό του αίματος καθώς και την αξιολόγηση του επιπέδου των ηλεκτρολυτών και της ουρίας του αίματος.

- **Καλλιέργειες αίματος :** Λαμβάνονται τρεις καλλιέργειες αίματος προκειμένου να τεθεί η τελική διάγνωση. Οι καλλιέργειες αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται από όλους τους ασθενείς, με υποψία μηνιγγίτιδας, ιδιαίτερα σε αυτούς που πρόκειται να αντιμετωπισθούν εμπειρικά, πριν την εξέταση του ENY. Μπορεί μάλιστα να αποκαλύψουν το υπεύθυνο μικρόβιο σε 80-90% των περιπτώσεων μηνιγγίτιδας στα παιδιά.
- **Καλλιέργεια Ούρων :** Για την αναζήτηση των αντιγόνων CIE, LATEX μέσω μικροσκοπικής εξέτασης των ούρων.
- **Οσφουνοτιαία παρακέντηση:** Μέσω της οποίας λαμβάνεται ENY για τον καθορισμό του αριθμού και του τύπου των κυττάρων, την μέτρηση της γλυκόζης (αναλογία γλ. ENY/ γλ. αίματος), της πρωτεΐνης, την άμεση χρώση κατά Gram (Kinoun, Ziehl Nielsen για μυκοβακτηρίδια), την καλλιέργεια του ENY, την αναζήτηση αντιγόνων (CIE, LATEX, ELISA, Lysate assay, PCR), Limulus Amoebocyte Lysate, την ανεύρεση του γαλακτικού οξέος και της προκαλιτονίνης και τέλος την πιθανή μέτρηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).
- **Απεικονιστικές εξετάσεις:** Πραγματοποίηση αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου συνήθως όχι στην οξεία φάση, τομογραφίας μαγνητικού συντονισμού (επί ενδείξεως μηνιγγίτιδας) και τέλος ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (επί ενδείξεως).<sup>(99)</sup>

### Πιο αναλυτικά:

Η διάγνωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου επιβεβαιώνεται με την απομόνωση του βακτηρίου από ένα φυσιολογικά άσηπτο σωματικό υγρό που συνήθως είναι το αίμα και το ENY και λιγότερο συχνά το αρθρικό, το υπεζωκοτικό ή το περικαρδιακό υγρό. Οι καλλιέργειες είναι συχνά αρνητικές, αν στον ασθενή έχουν προηγουμένως χορηγηθεί αντιβιοτικά.<sup>(100,101)</sup>

Για παράδειγμα σε παιδιά με μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με μια παρεντερική δόση κεφαλοσπορίνης ευρέως φάσματος, 3 από τις 9 οσφουνοτιαίες παρακεντήσεις (ONΠ) απέβησαν στείρες μέσα σε μια ώρα και όλες μέσα σε 2 ώρες.<sup>(101)</sup> Είναι όμως γεγονός πως στην περίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας η εργαστηριακή διάγνωση στηρίζεται στον έλεγχο του ENY ύστερα από διενέργεια οσφουνοτιαίας παρακέντησης (ONΠ) όταν δεν υφίστανται περιορισμοί για τη διενέργειά της οι οποίοι θα αναφερθούν παρακάτω. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι ενώ η συχνότητα των θετικών καλλιέργειών του ENY κυμαίνεται μεταξύ 80-90%, ακόμα και σε ασθενείς χωρίς εμφανή μηνιγγικά σημεία, το αντίστοιχο ποσοστό στις θετικές καλλιέργειες αίματος είναι εμφανώς χαμηλότερο 50-60%<sup>(66)</sup>.

Στη συνέχεια η μέθοδος ανίχνευσης ειδικών αντιγόνων με συγκολλητινοαντίδραση Latex στο ENY και η ανίχνευση Gram αρνητικών διπλόκοκκων στη μικροσκοπική εξέταση συνεισφέρουν σημαντικά στη διάγνωση. Η άμεση κατά Gram χρώση του ENY συνολικά στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι θετική σε ποσοστό 57%,<sup>(9)</sup> ενώ το Latex ανευρίσκεται θετικό στο 39% των περιπτώσεων μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας και μαζί με τη χρώση Gram είναι χρήσιμα κυρίως σε ατελώς θεραπευμένες περιπτώσεις με αρνητικές καλλιέργειες<sup>(100,102)</sup>.

Ως προς την γενική εξέταση του ENY, υπάρχουν ευρήματα που σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα θέτουν την υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Τα πιο συνηθισμένα ευρήματα

βακτηριακής μηνιγγίτιδας περιλαμβάνουν αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων, μεταξύ 1000-5000/mm<sup>3</sup> (εύρος <100 έως >10.000), με πολυμορφοπυρηνικό τύπο συνήθως >80%, με την πρωτεΐνη στα 100-500 mg/dl και τη γλυκόζη <40 mg/dl (με λόγο μεταξύ ENY και ορού αίματος <0,4) <sup>(103)</sup>. Η υπογλυκορραχία παρότι είναι ειδικός δείκτης βακτηριακής μηνιγγίτιδας παρατηρείται επίσης στη φυματιώδη και κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα και σε ορισμένες εγκεφαλίτιδες ιδίως από τον ιό της παρωτίτιδας. <sup>(9)</sup>

Συμπληρωματικά μεγάλης σημαντικότητας είναι και οι δείκτες φλεγμονής που χρησιμοποιούνται για τη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την ιογενή μηνιγγίτιδα με τους πιο σημαντικούς εξ' αυτών να είναι η CRP (πρωτεΐνη ταχείας δράσης) που ανευρίσκεται στο ENY και η προκαλσιτονίνη που ανευρίσκεται στον ορό του αίματος. Η προκαλσιτονίνη αποτελεί δείκτη σοβαρής μικροβιακής νόσου καθώς υψηλά επίπεδα αυτής στον ορό παρατηρούνται σε μικροβιακής αιτιολογίας μηνιγγίτιδα και σε βαριές σηψαιμικές καταστάσεις. Η αύξηση της ξεκινάει 3-4 ώρες από την είσοδο του μικροβίου στην αιματική κυκλοφορία και παραμένει σε υψηλά επίπεδα έως και 24 ώρες μετά <sup>(9)</sup>.

Άλλοι σημαντικοί δείκτες φλεγμονής είναι το γαλακτικό οξύ και η γλυκοπρωτεΐνη sCD14 εκ των οποίων το πρώτο ανευρίσκεται στο ENY και το δεύτερο στην αιματική κυκλοφορία. Στην περίπτωση του γαλακτικού οξέος κατά την προσβολή από μηνιγγίτιδα η ροή του αίματος προς τον εγκέφαλο ελαττώνεται λόγω του οιδήματος του εγκεφάλου, η αναερόβιος γλυκόλυση αυξάνεται και το φαινόμενο αυτό πιθανώς είναι υπεύθυνο για την αύξηση του γαλακτικού οξέος στο ENY. Στη συνέχεια η sCD14 ανήκει στις γλυκοπρωτεΐνες και αποτελεί υποδοχέα της ενδοτοξίνης των GRAM (-) μικροβίων που εκφράζεται στα μονοκύτταρα, στα μακροφάγα και στα κοκκιοκύτταρα. Συνδέεται με το σύμπλεγμα λιποπολυσακχαρίτης-πρωτεΐνη, αυξάνεται σημαντικά στο αίμα σε μικροβιακές λοιμώξεις και αποτελεί δείκτη σοβαρής σηψαιμικής κατάστασης.

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) είναι ένα εξίσου σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, με ευαισθησία και ειδικότητα μεγαλύτερη του 90%, <sup>(104)</sup> αλλά δεν μπορεί ακόμα να αντικαταστήσει την καλλιέργεια του ENY μιας και δεν προσδιορίζει την ευαισθησία στα αντιβιοτικά και δεν πραγματοποιείται ως εξέταση ρουτίνας στα περισσότερα εργαστήρια των νοσοκομείων. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι μπορεί να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα με στελέχη του *N. meningitidis* που έχουν πολυμορφισμούς γονιδίων, ιδιαίτερα όταν σαν στόχος χρησιμοποιείται ένα μόνο γονίδιο <sup>(105)</sup>.

Παρόλα αυτά η PCR παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι της καλλιέργειας του ENY <sup>(104,106)</sup>: α) Μπορεί να θέσει τη διάγνωση γρήγορα ακόμα και σε μερικές ώρες σε σχέση με την καλλιέργεια όπου απαιτούνται κάποια 24ωρα <sup>(104)</sup>, β) η ευαισθησία της δεν επηρεάζεται από την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών που μπορεί να αποστειρώσουν το ENY μέσα σε ώρες <sup>(101)</sup>, γ) μπορεί να γίνει τυποποίηση των στελεχών, γεγονός που μπορεί να είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις επιδημιών <sup>(106,107)</sup> και τέλος δ) οι multiplex PCR επιτρέπουν την ταυτόχρονη διερεύνηση για μηνιγγιτιδόκοκκο, πνευμονιόκοκκο και *H.Influenzae*. <sup>(108,109)</sup> Εφαρμογή επίσης βρίσκει σε περίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και αιμορραγικού εξανθήματος, η απομόνωση του μικροοργανισμού με την χρώση ή την καλλιέργεια αιμορραγικού υλικού από τις δερματικές βλάβες στα 2/3 τουλάχιστον των περιπτώσεων <sup>(9)</sup>.

## **Άμεσες Χρώσεις του ENY:**

Η άμεση κατά Gram χρώση του ENY αποτελεί μία εκ των σημαντικότερων εξετάσεων, η οποία συμβάλλει στην ταχεία αιτιολογική διάγνωση της νόσου και είναι η πιο αξιόλογη και άμεσα διαθέσιμη εξέταση του ENY κυρίως στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Οι μικροοργανισμοί μπορεί να εντοπισθούν στο 60 έως 80 % των ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία και στο 40 έως 60 % των ασθενών που έχουν λάβει θεραπεία με αντιβιοτικά. Η αξιοπιστία της μεθόδου εξαρτάται τόσο από το πλήθος των υπαρχόντων οργανισμών όσο και από την αιτιολογία της νόσου. Η χρώση Ziehl-Nielsen ή Kinyoun γίνεται για αναζήτηση μυκοβακτηριδίων στο άμεσο παρασκεύασμα.<sup>(101)</sup>

Η κυτταροφυγοκέντρωση του ENY υπερτερεί της απλής φυγοκέντρωσης για τη συμπύκνωση των μικροβίων στο ENY, και είναι δυνατόν να ενισχύσει την ανίχνευσή τους στην άμεση κατά Gram χρώση, η οποία συνολικώς στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι θετική σε ποσοστό 57%, αλλά ποικίλλει, αναλόγως του παθογόνου αιτίου, από 50-90%. Η προηγηθείσα χορήγηση των αντιβιοτικών είναι δυνατόν να επηρεάσει το αποτέλεσμα και να αποβεί αρνητική η Gram χρώση σε περισσότερο από το 50% των περιπτώσεων.

Στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα η θετική Gram χρώση φθάνει το 90%, ενώ αντιθέτως στη μηνιγγίτιδα από *L.Monocytogenes* η θετική άμεση κατά Gram χρώση δεν υπερβαίνει το 60%. Για να είναι θετική η άμεση κατά Gram χρώση θα πρέπει ο αριθμός των μικροβίων να είναι  $>10^5$ cfu/ml ENY, και έτσι εξηγείται το αρνητικό αποτέλεσμα της άμεσου Gram χρώσεως. Εκτός αυτού, απαιτείται προσοχή στην Gram χρώση, διότι η *L.Monocytogenes* αποχρωματίζεται εύκολα και το αποτέλεσμα αποβαίνει λανθασμένα αρνητικό. Επίσης, συχνά εκλαμβάνεται ως επιμόλυνση με διφθεροειδή και απορρίπτεται ως ψευδώς θετική. Η αύξηση των λευκοκυττάρων στο ENY αποτελεί ισχυρό δείκτη μηνιγγίτιδας, αυξάνουν όμως τα λευκά τόσο στη βακτηριακή όσο και στην ιογενή μηνιγγίτιδα. Λευκά  $>500$ /ml, και ειδικότερα  $>1.000$ /ml, είναι ένδειξη υπέρ της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Καλύτερος όμως δείκτης βακτηριακής μηνιγγίτιδας θεωρείται ο προσδιορισμός των πολυμορφοπύρηνων στο ENY, σύμφωνα με τον οποίο τα πολυμορφοπύρηνα πρέπει να είναι  $> 150$ /ml στο ENY και παρουσιάζουν ευαισθησία 93%.<sup>(9)</sup>

## **Βιοχημικός έλεγχος του ENY:**

Η φυσιολογική τιμή του λευκώματος στο ENY των παιδιών και των ενηλίκων κυμαίνεται από 15 έως 45mg. Η αύξηση του λευκώματος είναι δείκτης φλεγμονής των μηνίγγων και αυξάνεται σε κάθε βακτηριακή, μυκητιακή, φυματιώδη και άσηπτη μηνιγγίτιδα. Στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα συγκεκριμένα το λευκωμα είναι συνήθως  $>100$ mg/dl και είναι δυνατόν να φθάσει έως και τα 500mg/dl<sup>(9)</sup>.

Στην συνέχεια άλλος ένας σημαντικός δείκτης που ελέγχεται είναι η γλυκόζη η οποία εισέρχεται στο ENY με διευκολυνόμενη μεταφορά δια των χοριοειδών πλεγμάτων και των τριχοειδών που περιβάλλουν το χώρο του ENY.<sup>(110)</sup> Η σχέση της γλυκόζης του ENY και της γλυκόζης αίματος είναι 0,6 και η γλυκόζη στο ENY των παιδιών με φυσιολογική γλυκόζη αίματος (70-120mg/dL) ποικίλλει μεταξύ 45 και 80 mg/dl. Τα επίπεδα γλυκόζης στο υγρό

των κοιλιών του εγκεφάλου είναι 6-18mg/dL υψηλότερα από αυτά στο οσφουονωτιαίο υγρό. Επίσης, η διαδικασία της εξισορρόπησης της σχέσης της γλυκόζης στο ENY με τη γλυκόζη του αίματος απαιτεί 2-4 ώρες. Για το λόγο αυτό, αίμα για τον καθορισμό της σχέσης γλυκόζης ENY/γλυκόζης ορού θα πρέπει κανονικά να λαμβάνεται πριν την ΟΝΠ.

Βασικό αποτέλεσμα των λοιμώξεων που αφορούν τις μήνιγγες είναι η πρόκληση βλάβης στη μεταφορά της γλυκόζης στο ENY καταλήγοντας έτσι σε ελαττωμένες τιμές γλυκόζης (υπογλυκορραχία) και αλλαγή στη σχέση γλυκόζης ENY/γλυκόζης αίματος <sup>(111)</sup>. Έτσι ελαττωμένα επίπεδα γλυκόζης υπάρχουν χαρακτηριστικά, αλλά όχι πάντα, σε μηνιγγίτιδα που προκαλείται από βακτήρια, μυκοβακτηρίδια και μύκητες, καθώς επίσης και σε μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από παρωτίτιδα, λεμφοκυτταρική χοριομηνιγγίτιδα, ανθρώπινο ερπητοϊό, έρπητα ζωστήρα, εντεροϊούς και σε λοιμώξεις από *M. pneumoniae*.

Γενικά, γλυκόζη στο ENY < 20 mg/dl είναι επιβεβαιωτικό στοιχείο της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, ενώ γλυκόζη στο ENY 20-40 mg/dl είναι ενδεικτικό στοιχείο βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Τέλος κατά την ανάρρωση από μηνιγγίτιδα η αναλογία της γλυκόζης ENY/γλυκόζης αίματος τείνει να επιστρέφει πιο γρήγορα προς το φυσιολογικό, από ότι τα κύτταρα και τα επίπεδα της πρωτεΐνης, κάνοντας έτσι τα επίπεδα γλυκόζης στο ENY σημαντική παράμετρο στην εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία <sup>(112)</sup>.

## **Ανοσολογικός Έλεγχος:**

Η ανίχνευση ειδικών αντιγόνων εφαρμόζεται πλέον με ταχείες μεθόδους, όπως η συγκολλητινοαντίδραση Latex η οποία έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για την αναζήτηση των αντιγόνων *Cryptococcus neoformans*, *H.Influenzae* με πολυδύναμο αντιορό, *S.Pneumoniae* και *N.Meningitidis*, με αξιόπιστα αποτελέσματα. Μέθοδοι όπως η ανάστροφος ηλεκτροφόρηση στην κλινική πράξη έχουν αντικατασταθεί με την ταχεία μέθοδο Latex. Η χρησιμότητά τους, ωστόσο, επιδέχεται κριτική διότι η ευαισθησία τους δεν υπερβαίνει την ευαισθησία των καλλιέργειών ENY και δεν επηρεάζει ιδιαίτερα τη θεραπευτική απόφαση του γιατρού. Προτείνεται δε να χρησιμοποιείται μόνο όταν η άμεσος κατά Gram χρώση είναι αρνητική ενώ υπάρχει αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στο ENY. Ειδικώς για τον *S.pneumoniae* αναζητείται το αντιγόνο του μικροβίου στα ούρα, και επί θετικού αποτελέσματος συνεκτιμάται η κλινική εικόνα του ασθενούς και στο ENY, στο οποίο όμως η ευαισθησία είναι χαμηλή. Η αναζήτηση του αντιγόνου είναι εύκολη και ταχεία μέθοδος.<sup>(9)</sup>

Η ανίχνευση των αντιγόνων στα ούρα είναι επίσης αρκετά συχνή. Το πλάσμα δεν αποτελεί καλό δείγμα για ανίχνευση αντιγόνων, καθώς ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι συχνά. Οι εξετάσεις για ανίχνευση αντιγόνων είναι προτιμότερο να διενεργούνται σε ασθενείς που ελάμβαναν αντιβιοτικά, όταν ελήφθησαν οι καλλιέργειές τους, καθώς το αντιγόνο μπορεί να παραμείνει ανιχνεύσιμο για αρκετές μέρες μετά την έναρξη των αντιβιοτικών, ενώ οι καλλιέργειες μπορεί να είναι αρνητικές. Η πρόσφατη ανοσοποίηση με το πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον *H. Influenzae* τύπου b μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα στην ανίχνευση αντιγόνου στο πλάσμα και στα ούρα, αλλά όχι στο ENY <sup>(97)</sup>.

## **Limulus Amoebocyte Lysate:**

Η μέθοδος αποτελεί ταχεία αναζήτηση ενδοτοξίνης και είναι χρήσιμη για την ταχεία αναζήτηση των Gram-αρνητικών μηνιγγιτιδών (N.Meningitidis, H.Influenzae, S. Pneumoniae κ.ά. Gram-αρνητικών βακτηρίων). Πλην της ταχύτητας (μία ώρα), η αναζήτηση της ενδοτοξίνης είναι χρήσιμη και στην περίπτωση που προηγείται θεραπεία, η οποία είναι δυνατόν να επηρεάσει τις μικροβιολογικές εξετάσεις.

Ο προσδιορισμός των προφλεγμονωδών κυτταροκινών II-1B, II-6, II-8 και TNF-α στο ENY και στο πλάσμα αυξάνουν πολύ περισσότερο απ' ό τι στην άσηπτη (ιογενή), και πιθανώς να αποτελέσουν χρήσιμες εξετάσεις στη διαφορική διάγνωση της βακτηριακής από την μη βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Απαιτείται, όμως, περισσότερη εμπειρία στην αξιολόγηση της μεθόδου προκειμένου να καταστούν χρήσιμες στην πράξη.

## **Μοριακές Μέθοδοι**

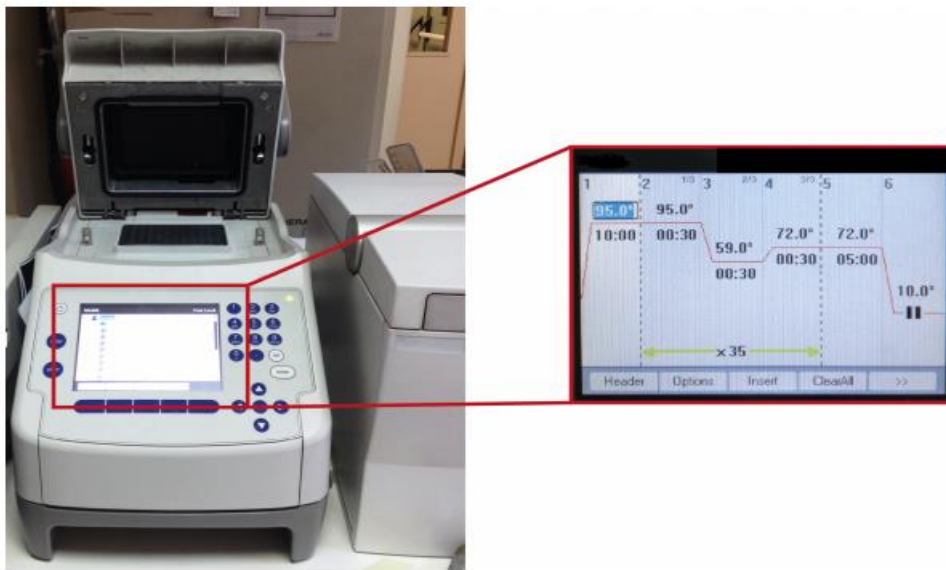
Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης γνωστή και με τα αρχικά PCR (Polymerase Chain Reaction) αποτελεί μία από τις βασικές τεχνικές της μοριακής βιολογίας. Με την τεχνική αυτή αντιγράφεται in vitro, κατά εκατομμύρια φορές, ένα τμήμα του DNA οποιασδήποτε προέλευσης. Πρόκειται, δηλαδή, για μια ενζυμική μέθοδο σύνθεσης γονιδιακού DNA.

Η PCR, η οποία δοκιμάζεται ολοένα και περισσότερο στη διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, έχει ως πλεονεκτήματα: α) ότι δεν απαιτείται η ύπαρξη ζώντων μικροβίων στο ENY προκειμένου να αποβεί θετική, εν αντιθέσει με τις καλλιέργειες οι οποίες αποβαίνουν αρνητικές αν έχει προηγηθεί η χορήγηση αντιμικροβιακών σκευασμάτων και β) ότι είναι ταχεία μέθοδος και τα αποτελέσματα μπορούν να δοθούν εντός δώρου, γεγονός το οποίο ενισχύει σημαντικά τη θεραπευτική απόφαση του ιατρού. Η PCR στο ENY και στο αίμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση περιπτώσεων μηνιγγίτιδας, όταν οι καλλιέργειες είναι αρνητικές. Η διάγνωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου με PCR μπορεί να είναι προβληματική και να μην βρίσκει τόσο καλή εφαρμογή όσο στην μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο. Αντιθέτως στο ENY η διενέργεια PCR για τον πνευμονιόκοκκο είναι ειδική και ευαίσθητη εξέταση όχι όμως και στο αίμα, όπου μπορούμε να έχουμε ψευδώς θετικά αποτελέσματα εξαιτίας της υψηλής συχνότητας φορείας πνευμονιόκοκκου στον ρινοφάρυγγα των μικρών παιδιών.

Η PCR για τη διάγνωση της N.Meningitidis στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει ευρύτερα χρησιμοποιηθεί με θετικά αποτελέσματα, γι' αυτό, αν και απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση, πιθανότατα θα αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμη μέθοδος για την ταχεία διάγνωση της νόσου. Αναπτύσσονται, επίσης, μέθοδοι PCR βασιζόμενες σε τεχνικές προσδιορισμού των υποτύπων για περαιτέρω πληροφορίες. Τέτοιες μέθοδοι PCR έχουν αναπτυχθεί τελευταίως, στις οποίες περιλαμβάνονται εκκινητές από πολλά μικρόβια ώστε να διευρύνεται έτσι η διαγνωστική ευχέρεια για πολλά μικρόβια σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Σε αυτές ανήκει η καλούμενη «ευρείας διακυμάνσεως PCR» (Broad-Range Bacterial Polymerase Chain Reaction/ BRB-PCR). Οι πολυδύναμες αυτές PCR έχουν δοκιμασθεί για τα συχνότερα αίτια μηνιγγίτιδας όπως π.χ. για τον S.Pneumoniae (τον ανθεκτικό στην πενικιλίνη), τη

N.Meningitidis, την L.Monocytogenes, τον S.Agalactiae και το M.Tuberculosis. Η ευαισθησία και η ειδικότητα είναι 86% και 97% αντιστοίχως, με μέθοδο αναφοράς την καλλιέργεια κατά την Gram χρώση. Η μέθοδος φαίνεται πολλά υποσχόμενη, οπωσδήποτε όμως απαιτείται περισσότερη κλινική αξιολόγηση πριν κυκλοφορήσει στο εμπόριο. Το μεγάλο πλεονέκτημά της είναι η ταχεία απάντηση με τη δυνατότητα ανιχνεύσεως περισσότερων του ενός παθογόνων. Τέλος η real time PCR είναι ακόμη πιο ευαίσθητη μέθοδος στην κλινική πράξη.

#### Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)



Θερμικός κυκλοποιητής όπου πραγματοποιείται η κλασική αντίδραση PCR. Στην οθόνη του μηχανήματος απεικονίζεται το πρόγραμμα των διαδοχικών κύκλων για τη διενέργεια της αντίδρασης. Φωτογραφία: «Θερμικός κυκλοποιητής», Αιματολογικό Εργαστήριο Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ. Διανέμεται με άδεια CC-BY-SA 3.0.

## Απεικονιστικός Έλεγχος

Η υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου (CT) έχει αποτελέσει θέμα πολλών συζητήσεων ως προς το εάν ενδείκνυται να γίνεται στην οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα, και μάλιστα αμέσως. Οι σαφείς ενδείξεις είναι η ύπαρξη εστιακών και νευρολογικών ευρημάτων ή το οίδημα της οπτικής θηλής προ της οσφουνοωτιαίας παρακεντήσεως (ONΠ) προς αποκλεισμό χωροκατακτητικής βλάβης. Ωστόσο διενέργεια νευροαπεικόνισης με αξονική ή μαγνητική τομογραφία συστήνεται να γίνεται σε όλες τις ακόλουθες περιπτώσεις: α) παρατεταμένη διαταραχή του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς, β) παρουσία σπασμών 72 ώρες μετά την έναρξη της αγωγής, γ) έντονη ευερεθιστότητα, δ) επιμονή παθολογικών ευρημάτων στο ENY σε νέα παρακέντηση, ε) σε όλα τα νεογνά, αν και το υπερηχογράφημα του εγκεφάλου αποτελεί σαφώς πιο άμεση και αρκετά αξιόπιστη λύση και τέλος στ) σε κάθε περίπτωση που λόγω επιμονής του πυρετού υπάρχει υποψία επιπλοκής, όπως το εμπύημα ή το απόστημα<sup>(113, 114)</sup>. Παρ' όλα αυτά εάν προβλέπεται καθυστέρηση της εξετάσεως δεν επιτρέπεται να

καθυστερήσει η λήψη της αντιμικροβιακής αγωγής, παρ' ότι μία δόση αντιβιοτικού μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την Gram χρώση και την καλλιέργεια του ΕΝΥ, τα αποτελέσματα των οποίων είναι πολύτιμα στη σωστή επιλογή αντιβιοτικού. Ωστόσο, αρχικώς πρέπει να λαμβάνονται οι αιμοκαλλιέργειες. <sup>(9)</sup>

## **Οσφουονωτιαία Παρακέντηση**

### **Εισαγωγή:**

Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού ξεκίνησε τον 19<sup>ο</sup> αιώνα με πρωτόγονες τεχνικές. Το απόγειο της οσφουονωτιαίας παρακέντησης είναι η δεκαετία του 1950 όταν σχεδόν για κάθε πρόβλημα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) γινόταν διερεύνηση του ΕΝΥ. Σήμερα, με την εισαγωγή νέων απεικονιστικών τεχνικών (CT-MRI), η οσφουονωτιαία παρακέντηση έχει πάψει να είναι σημαντική εξέταση στη διάγνωση ενδοκρανιακών όγκων, αλλά παραμένει απαραίτητο εργαλείο στη διάγνωση λοιμώξεων και φλεγμονωδών νοσημάτων του ΚΝΣ.

Η οσφουονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) είναι μια επεμβατική διαδικασία που διενεργείται στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ), στην Κλινική ή σε περιβάλλον Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), με σκοπό την εξέταση του ΕΝΥ. Η κύρια χρησιμότητά της είναι ο αποκλεισμός δυνητικά επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων, όπως η βακτηριακή μηνιγγίτιδα ή η υπαραχνοειδής αιμορραγία, μερικές φορές όμως χρησιμοποιείται και για θεραπευτικούς σκοπούς όπως στη θεραπεία των ψευδοόγκων εγκεφάλου. Η ΟΝΠ πρέπει να διενεργείται αφού έχει προηγηθεί νευρολογική εξέταση αλλά και η διενέργειά της δε θα πρέπει να καθυστερεί δυνητικά σωτήριες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η χορήγηση αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας.

### **Ενδείξεις ΟΝΠ**

Η λήψη και η ανάλυση του ΕΝΥ, μέσω της οσφουονωτιαίας παρακέντησης, παραμένει σημαντική στη διάγνωση λοιμώξεων όπως επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπευτικό μέσο, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Οι κύριες ενδείξεις της ΟΝΠ είναι: α) επί κλινικών ενδείξεων μηνιγγίτιδας, β) επί κλινικών ενδείξεων υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, γ) επί κλινικών ενδείξεων νόσων του ΚΝΣ (π.χ. σύνδρομο Guillain-Barré και η καρκινωματώδης μηνιγγίτιδα) και τέλος δ) για θεραπευτική ανακούφιση καλοήθους ενδοκράνιας υπέρτασης. <sup>(110)</sup>

### **Αντενδείξεις ΟΝΠ**

Ο ακρογωνιαίος λίθος της παρακλινικής τεκμηριώσεως της μηνιγγίτιδας είναι ο έλεγχος του ΕΝΥ. Υπάρχουν, όμως, ορισμένοι περιορισμοί στην εκτέλεση της οσφουονωτιαίας



παρακεντήσεως (ONΠ). Αυτοί είναι: η ύπαρξη εστιακών νευρολογικών σημείων, όπως η πάρεση ή η παράλυση των εγκεφαλικών συζυγιών, η ημιπάρεση κλπ, λόγω του κινδύνου του αποστήματος, οπότε και συνιστάται να προηγηθεί η αξονική τομογραφία του εγκεφάλου προς αποκλεισμό. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές συνιστάται, επίσης, η αποφυγή της ONΠ αμέσως μετά από βραχύ επεισόδιο σπασμών, τουλάχιστον για 30' και η πλήρης αποφυγή της μετά από παρατεταμένους σπασμούς, διότι έχει βρεθεί ότι μετά την επιληπτική κρίση ακολουθεί βαθμός εγκεφαλικού οιδήματος και αυξημένη ενδοκράνια πίεση.

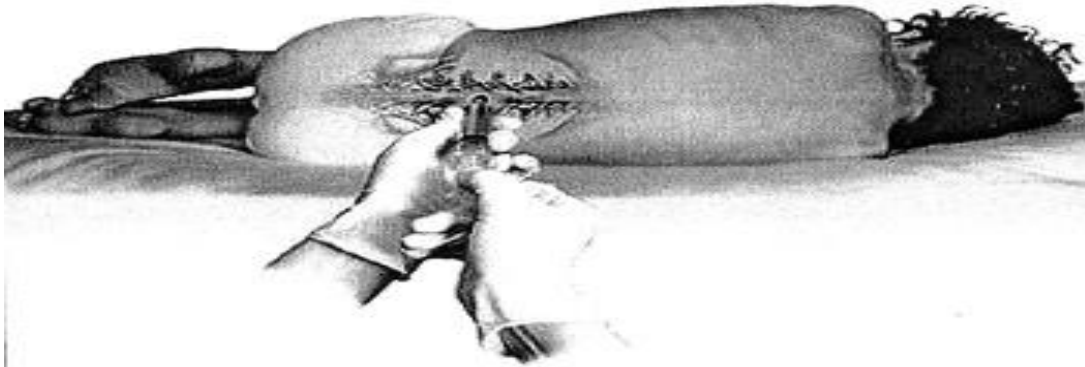
Η ONΠ αποφεύγεται επίσης όταν υπάρχουν σημεία ενδοκράνιας υπέρτασης για την αποφυγή του κινδύνου του εγκολεασμού του προμήκους. Τέτοια σημεία είναι το οίδημα ή οι αλλαγές της οπτικής θηλής στη βυθοσκόπηση, ή η βραδυκαρδία και η επιδείνωση του συνειδησιακού επιπέδου. Είναι σημαντικό στις περιπτώσεις που υπάρχει σημαντική υποψία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης να προηγείται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας του εγκεφάλου, παρόλο που είναι αμφίβολο σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, ότι μπορεί να αποκλείσει πλήρως το ενδεχόμενο της αυξημένης πίεσης και τον κίνδυνο εγκολεασμού του στελέχους του εγκεφάλου. Στη συνέχεια ο ιατρός προκειμένου να προβεί στην ONΠ πρέπει προηγουμένως να γίνει προσπάθεια αντιμετώπισεως του εγκεφαλικού οιδήματος και μειώσεως της ενδοκράνιας πίεσης με την χορήγηση μαννιτόλης, και στη συνέχεια με πολλή προσοχή και με λεπτή βελόνη μπορεί να επιχειρηθεί παρακέντηση με ετοιμότητα πάντα διασωληνώσεως του ασθενούς.<sup>(9)</sup>

Στις αντενδείξεις για άμεση ONΠ, επίσης, περιλαμβάνονται: 1. η σοβαρή καρδιοπνευμονική δυσλειτουργία που απαιτεί κατάλληλα μέτρα ανάνηψης για shock, η κωματώδης κατάσταση και η στάση απεγκεφαλισμού του ή αποφλοίωσης του ασθενούς, η παρουσία αιμορραγικής διάθεσης ή αιμορραγικού εξανθήματος. Τέλος άμεσες αντενδείξεις είναι 1. σε ασθενείς στους οποίους η θέση που απαιτείται για την ONΠ θα μπορούσε να επιδεινώσει περαιτέρω την καρδιοπνευμονική λειτουργία τους καθώς και 2. η ύπαρξη δερματικής λοίμωξης στην θέση διενέργειας της ONΠ. Σχετική αντένδειξη αποτελεί η θρομβοκυττοπενία για την εκτέλεση άμεσης ONΠ.<sup>(97)</sup>

## **Μέτρηση της πίεσης**

Η πίεση του ENY, επειδή δεν μπορεί να μετρηθεί ακριβώς με τον ασθενή καθιστό, πρέπει να λαμβάνεται τοποθετώντας τον ασθενή σε κατακεκλιμένη θέση. Τα ανώτερα φυσιολογικά όρια είναι 50 mm H<sub>2</sub>O για νεογνά και 85 mm H<sub>2</sub>O για μεγαλύτερα βρέφη και παιδιά. Η φυσιολογική πίεση ανοίγματος στο ENY του ενήλικα κυμαίνεται μεταξύ 50 και 185 mm H<sub>2</sub>O (3,8-15 mm Hg). Τιμές πίεσης του ENY κάτω των 15 0mm H<sub>2</sub>O είναι σαφώς φυσιολογικές, ενώ αυτές πάνω από 200 mm H<sub>2</sub>O είναι παθολογικές. Συμπληρωματικά η πίεση του ENY μπορεί να αυξηθεί δραστικά με τον χειρισμό Valsava. Ψευδώς χαμηλές τιμές παρουσιάζονται σε περιπτώσεις που ο ασθενής υπεραερίζεται ή που υπάρχει διαρροή του ENY από το σημείο παρακέντησης μέσα στον οσφυϊκό σάκο ή τέλος σε περίπτωση που η καθυστέρηση στη μέτρηση επιτρέπει την ικανή απώλεια ENY με σκοπό η πίεση να επιστρέψει στο φυσιολογικό.<sup>(110)</sup>

Cerebrospinal fluid drawn  
from between two vertebrae

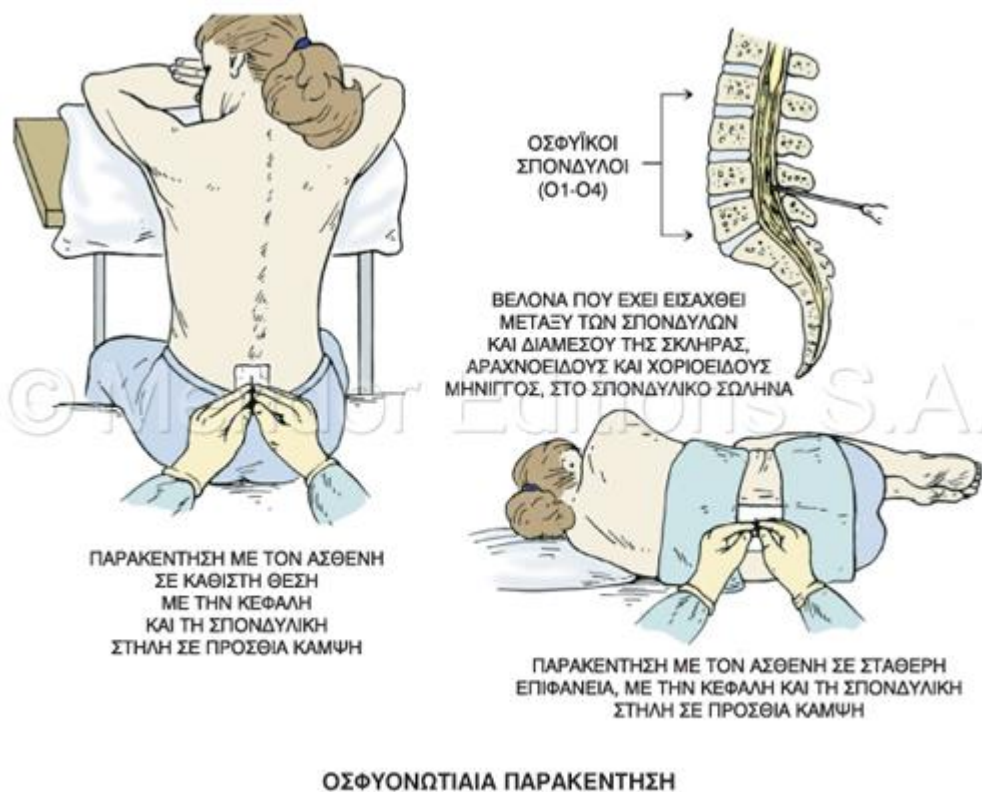


<http://www.doctor4all.gr/portal/images/stories/photos/geniko/2008/11/03.jpg> , 18/07/16

## **Τεχνική Οσφουονωτιαίας Παρακέντησης**

Η ΟΝΠ διενεργείται συνήθως στο 04-05 μεσοσπονδύλιο διάστημα. Σε ασυνήθιστες περιπτώσεις μπορεί να γίνει και σε υψηλότερα επίπεδα, ακόμα όμως και σε αυτά η πιθανότητα βλάβης στο νωτιαίο μυελό είναι μικρή. Παρόλα αυτά, υψηλότερα επίπεδα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε περιπτώσεις όπου η πρόσβαση στο προαναφερθέν διάστημα είναι αδύνατη (π.χ. εκτεταμένες συνοστεώσεις) και υπάρχει επιτακτική ανάγκη των πληροφοριών που παρέχει η ΟΝΠ. Ο νωτιαίος μυελός τελειώνει στο επίπεδο 01 στους ενήλικες (λίγο χαμηλότερα στα παιδιά). Αν χρειαστεί να γίνει ΟΝΠ σε επίπεδο ανώτερο από το 04-05 τότε θα πρέπει να γίνεται με βοήθεια εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας και με μεγάλη προσοχή. Σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις, και όταν η ΟΝΠ είναι απολύτως απαραίτητη, μπορεί να γίνει παρακέντηση στο επίπεδο της παρεγκεφαλονωτιαίας δεξαμενής, μεταξύ οπίσθιου ινιακού ογκώματος και άξονα, πάντοτε όμως με τη βοήθεια εξειδικευμένου προσωπικού. Απαιτούνται τουλάχιστον 3 άτομα: ένας ιατρός που διενεργεί την ΟΝΠ και δύο άτομα από το παραϊατρικό προσωπικό από τα οποία το ένα θα βοηθά και θα διατηρεί τη σωστή θέση του ασθενούς (ακόμα και αν ο ασθενής είναι χωρίς επίπεδο συνείδησης ή διασωληνωμένος) και το άλλο άτομο θα σερβίρει το απαραίτητο υλικό στον ιατρό.

Ο σημαντικότερος παράγοντας στην επιτυχία της ΟΝΠ είναι η θέση του ασθενούς. Η κλίση πρέπει να είναι επιπεδωμένη σε οριζόντια θέση. Ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί στην πλάγια θέση (οριζόντια πλάγια, κατακεκλιμένη θέση) σε εμβρυϊκή στάση με τη γνάθο να ακουμπά όσο το δυνατόν περισσότερο στο θώρακα, και τα ισχία και τα γόνατα όσο το δυνατόν περισσότερο στο κοιλιακό τοίχωμα προκειμένου να διευρυνθούν τα μεσοσπονδύλια διαστήματα.



<http://www.iatronet.gr/iatriko-lexiko/osfyonwtiaia-parakentisi.html>, 20/07/16

## Χαρακτηριστικά του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού (ΕΝΥ)

Για να εκτιμηθεί το ΕΝΥ είναι απαραίτητη η γνώση ορισμένων χαρακτηριστικών του. Είναι γνωστό ότι το μεγαλύτερο μέρος του ΕΝΥ παράγεται στα χοριοειδή πλέγματα των κοιλιών του εγκεφάλου. Ο ρυθμός παραγωγής του είναι 0.3-0.4 ml/min ή 500-600 ml ημερησίως. Ο συνολικός όγκος του ΕΝΥ, ο οποίος ανέρχεται σε 125-150 ml, ανανεώνεται κάθε 5-7 ώρες. Τα όρια της πίεσεως του ΕΝΥ κυμαίνονται μεταξύ 5-15 mmHg ή 65-195 mm στήλης ύδατος. Υπόψη ότι οι μεταβολές της πίεσεως αυτής συμβαίνουν εξαιτίας διαφόρων παραγόντων, π.χ. από μεταβολές της αρτηριακής πίεσεως, κατά την δοκιμασία Valsalva ή από μεταβολές στη θέση του ασθενούς από την κατακεκλιμένη στην όρθια κ.ά. Γι' αυτό, κατά την είσοδο της βελόνης στον οσφυϊκό σάκο το μανόμετρο πρέπει να συνδεθεί προ της ροής του ΕΝΥ και μετά την χαλάρωση και την έκταση του ασθενούς από την κάμψη. Η αφυδάτωση, το κυκλοφορικό collapsus ή τυχόν κώλυμα στον εγκεφαλονωτιαίο σωλήνα, μειώνουν την πίεση του ΕΝΥ.

Αντιθέτως, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η μηνιγγίτιδα, η απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας και η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου αυξάνουν την πίεση του ENY. Οι πρώτες πληροφορίες από το ENY, εκτός της πίεσεως, είναι η μακροσκοπική του εμφάνιση.

### **Μακροσκοπική εμφάνιση:**

Το φυσιολογικό ENY είναι άχρωμο και διαυγές ενώ επί λοιμώξεως μπορεί να εμφανίζεται ως νεφελώδες, αιμορραγικό ή με χρώση.<sup>(110)</sup> Τη διαύγεια ή την θολερότητα την αποτυπώνει κλίμακα από το 0-4+. Το 0 αντιστοιχεί σε απολύτως καθαρό ENY, όπως το κρυστάλλινο νερό, το 1+ σε μόλις νεφελώδες υγρό, το 2+ σε θολερότητα (η οποία επιτρέπει την ανάγνωση γραμμμάτων του τύπου μέσω του ENY), το 3+ σε θολερότητα που δεν επιτρέπει την ανάγνωση των γραμμμάτων του τύπου και το 4+ σε πολύ πυκνή θολερότητα (πλήρης αδιαφάνεια).<sup>(115)</sup> Γίνεται θολερό όταν υπάρχουν περισσότερα από 200 λευκά ή 400 ερυθρά/mm<sup>3</sup>. Το ENY παρουσιάζεται μακροσκοπικά αιματηρό αν υπάρχουν 6000 ή περισσότερα ερυθρά /mm<sup>3</sup>. Κιτρινόχρους χροιά (ξανθοχρωμία) του υπερκείμενου, μετά την φυγοκέντρηση του ENY, οφείλεται συνήθως σε λύση ερυθροκυττάρων ή σε πρωτεΐνη. Η ξανθοχρωμία γίνεται ορατή 2-4 ώρες μετά την έναρξη της υπαραχνοειδούς αιμορραγίας, καθώς επίσης και μετά 1-2 ώρες από την αιμορραγική ΟΝΠ, αν το δείγμα αφηθεί να καθιζάνει αφ' εαυτού. Η ξανθοχρωμία λόγω πρωτεΐνης συνήθως υποδηλώνει επίπεδα πάνω από 150 mg/dl.

Η αλλαγή της χροιάς του ENY μπορεί να προέλθει από πολλές αιτίες. Οι συνηθέστερες είναι η ύπαρξη πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, τα οποία πρέπει να είναι >200/ml ENY καθώς και ερυθροκυττάρων. Το ENY, για να είναι μακροσκοπικώς ελαφρώς αιμορραγικό πρέπει να περιέχει ερυθρά αιμοσφαίρια τουλάχιστον 400/ml, ενώ για να είναι αδρώς αιμορραγικό πρέπει να περιέχει ερυθροκύτταρα >6.000/ml.

Αριθμός λευκοκυττάρων στο ENY των ενηλίκων μεταξύ 0-5/ml θεωρείται φυσιολογικός. Τα κύτταρα αυτά, κατά κανόνα, είναι μονοπύρηνα (λεμφοκύτταρα ή μονοκύτταρα). Αριθμός λευκοκυττάρων μεταξύ 5-10 εγείρει την υπόνοια νόσου ενώ αριθμός >10 κυττάρων/ml ENY θεωρείται παθολογικός. Η ανεύρεση και ενός μόνο ηωσινοφίλου στο ENY είναι παθολογική, ενώ βασεόφιλα λευκοκύτταρα ανευρίσκονται σπανίως και η διαγνωστική τους αξία παραμένει άγνωστη. Άτυπα λεμφοκύτταρα είναι δυνατόν να υπάρχουν σε ιογενείς μηνιγγίτιδες.<sup>(110)</sup>

### **Διάγνωση στα παιδιά:**

Η κλινική υποψία της μικροβιακής μηνιγγίτιδας επιβεβαιώνεται μόνο με την οσφουονωτιαία παρακέντηση και την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Το ENY υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι υγρό, άχρωμο και διαυγές όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Τυπικά δεν πρέπει να περιέχει λευκοκύτταρα αν και η ανεύρεση 0-6 κυττάρων/mm<sup>3</sup> σε βρέφη ηλικίας κάτω του έτους δε θα πρέπει να λαμβάνεται ως παθολογικό εύρημα. Το λεύκωμα υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ≤40 mg/dl και η συγκέντρωση της γλυκόζης στο ENY είναι περίπου τα 2/3 της συγκέντρωσης στο αίμα. Τυπικά ευρήματα μικροβιακής μηνιγγίτιδας

αποτελούν η ανεύρεση περισσότερων από 1.000 λευκοκυττάρων/mm<sup>3</sup> με υπεροχή των πολυμορφοπύρηνων <sup>(116,117,118)</sup>. Επίσης η συγκέντρωση της γλυκόζης στο ENY είναι συνήθως ελαττωμένη στη μικροβιακή μηνιγγίτιδα, με τον λόγο της γλυκόζης του ENY προς τη γλυκόζη του πλάσματος να είναι συνήθως μικρότερος από 0,6 στη νεογνική ηλικία και του 0,4 στη βρεφική και στην παιδική ηλικία. Το λεύκωμα του ENY είναι συνήθως αρκετά αυξημένο στη μικροβιακή μηνιγγίτιδα. Η κατά Gram χρώση παρασκευάσματος του ENY θα αποβεί θετική στο 60-90% των περιπτώσεων μικροβιακής μηνιγγίτιδας ακόμη και σε πρώιμα στάδια που ο αριθμός των λευκοκυττάρων δεν έχει ακόμη αυξηθεί.

Η ερμηνεία των ευρημάτων από το ENY σε περιπτώσεις τραυματικής παρακέντησης θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Ένας αδρός μνημονικός κανόνας ορίζει ότι για κάθε 500 ερυθροκύτταρα στο ENY είναι αποδεκτό να υπάρχει 1 λευκοκύτταρο, ενώ σύμφωνα με πιο πολύπλοκους υπολογισμούς ο αριθμός των λευκοκυττάρων ανά λίτρο ENY που εισάγεται με μια τραυματική παρακέντηση μπορεί να υπολογιστεί με βάση τον τύπο<sup>(119)</sup>:

$$\frac{\text{Αριθμός λευκοκυττάρων στο αίμα} \times \text{Αριθμός ερυθροκυττάρων στο ENY}}{\text{Αριθμός ερυθροκυττάρων στο αίμα}} \times 10^6/L$$

Στη συνέχεια το αποτέλεσμα συγκρίνεται με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης αυξάνει και το λεύκωμα στο ENY, η αύξηση του οποίου θα μπορούσε να υπολογιστεί με βάση τον κανόνα: 1000 × 10<sup>6</sup>/l ερυθροκύτταρα στο ENY αυξάνουν το λεύκωμα στο ENY κατά 0.015 gram/l.

Η κυτταροχημική ανάλυση του ENY με την ανεύρεση των προαναφερόμενων παθολογικών μεταβολών στη σύστασή του και η αναγνώριση του παθογόνου μικροοργανισμού με την κατά Gram χρώση ή απομόνωσή του με την καλλιέργεια του ENY αποτελούν βεβαίως τον ιδανικό τρόπο διάγνωσης μικροβιακής μηνιγγίτιδας. Όπως προαναφέρθηκε, μεγάλα διαγνωστικά προβλήματα δημιουργεί η μη ταυτοποίηση του μικροοργανισμού σε περιπτώσεις λήψης φαρμακευτικής αγωγής πριν από την παρακέντηση, καθώς σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη η αποστείρωση του ENY σε περίπτωση μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας επιτυγχάνεται εντός 2 ωρών από την ενδοφλέβια χορήγηση του αντιβιοτικού, ενώ σε περίπτωση πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδος η αποστείρωση επιτυγχάνεται εντός 4 ωρών, αν και σε περιπτώσεις ανθεκτικών στελεχών η απομόνωσή τους με καλλιέργεια μπορεί να επιτευχθεί ακόμη και αρκετές ώρες μετά τη χορήγηση του αντιβιοτικού. Στις περιπτώσεις αυτές η ταυτοποίηση αντιγόνων του μικροοργανισμού με PCR μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη διάγνωση. Γι' αυτό το λόγο η συνέχιση της έρευνας για την ανακάλυψη πιο αποτελεσματικών και πιο άμεσων τρόπων διάγνωσης της βακτηριακής μηνιγγίτιδας καθώς και η ανάπτυξη των ήδη υπάρχοντων μέσων, είναι ζωτικής σημασίας για την έγκαιρη και έγκυρη χορήγηση της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και την πρόληψη νευρολογικών βλαβών. <sup>(120)</sup>

## 4.2 Διαφορική Διάγνωση της Μηνιγγίτιδας

Η διαφορική διάγνωση των ασθενών που εμφανίζονται με πυρετό, κεφαλαλγία και αλλαγή του επιπέδου συνείδησης περιλαμβάνει την εγκεφαλίτιδα, την εστιακή βλάβη του εγκεφάλου και τις συστηματικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων της ενδοκαρδίτιδας και των ρικετσιώσεων. Χρήσιμα εργαλεία για την εφαρμογή μιας αποτελεσματικής διαφορικής διάγνωσης αποτελούν τόσο τα κλινικά σημεία και συμπτώματα όσο και τα εργαστηριακά ευρήματα. Η εγκεφαλίτιδα τυπικά διακρίνεται από την ενδοκαρδίτιδα με βάση την απουσία μηνιγγικών σημείων και την παρουσία διάχυτων νευρολογικών ελλειμμάτων, όπως την εμφάνιση αλλαγής του επιπέδου συνείδησης, σύγχυσης και επιληπτικών κρίσεων. Παράλληλα μια αξονική τομογραφία εγκεφάλου (CT) μπορεί είτε να αποκαλύψει είτε να ακυρώσει το ενδεχόμενο μίας εστιακής βλάβης του εγκεφάλου μέσω των ευρημάτων της. Συμπληρωματικά για τον διαχωρισμό της ύπαρξης βακτηριαμίας υπό την υποψία ρικετσιώσεων, εφαρμόζεται καλλιέργεια αίματος.

Ο βασικός διαχωρισμός μεταξύ των λοιπών τύπων μηνιγγίτιδας, δηλαδή της ιογενούς, της φυματιώδους, της μυκητιασικής και της νοσοκομειακής μηνιγγίτιδας από την βακτηριακή επιτυγχάνεται είτε με εξέταση των κλινικών σημείων είτε μέσω των διαγνωστικών δεικτών. Στην μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από μύκητες η κλινική εικόνα είναι ύποπτη καθώς παρουσιάζεται πυρετός και πονοκέφαλος με διάρκεια βδομάδων ή μηνών και ένα εξάνθημα σε περιπτώσεις επιδημίας της κρυπτοκοκκικής νόσου. Ο έλεγχος του ENY για το αντιγόνο του κρυπτόκοκκου μπορεί να αποτελέσει μία πολύ χρήσιμη και ευαίσθητη διαδικασία σε περίπτωση κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας. Η μυκητιασική μηνιγγίτιδα παρουσιάζει μεγάλη συχνότητα εμφάνισης σε οροθετικούς ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη πίεση του ENY και μειωμένα λευκοκύτταρα στο ENY. Αντίθετα οι μη-οροθετικοί ασθενείς παρουσιάζουν αρκετά αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων στο ENY. Στη συνέχεια στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα εξετάζεται η πρόσφατη επαφή ή διαμονή σε περιοχή που υπήρχε επιδημία της φυματίωσης και κλινικά ανευρίσκονται έντονα αναπνευστικά και νευρολογικά συμπτώματα. Εργαστηριακά εξετάζεται το ENY για κηλίδες και άλλα πιο ειδικά ευρήματα και τέλος πραγματοποιείται δερματική εξέταση ή εξέταση αίματος βασισμένη στην ιντερφερόνη-γ για την ανεύρεση του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης<sup>(87)</sup>

Στην συνέχεια για τον διαχωρισμό της ιογενούς από την βακτηριακή μηνιγγίτιδα πρέπει να σημειωθεί πως κλινικά τα συμπτώματα τους δεν διαφέρουν σημαντικά. Εργαστηριακά στην ιογενή μηνιγγίτιδα η πίεση του ENY είναι φυσιολογική καθώς και ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, στη συνέχεια τα επίπεδα της γλυκόζης είναι φυσιολογικά ενώ τα επίπεδα της πρωτεΐνης του ENY είναι ελαφρώς αυξημένα. Καθοριστική εξέταση αποτελεί η εφαρμογή της τεχνικής PCR για την ανεύρεση τυχόν εντεροϊών ή ερπητοϊών. Σημαντικότατο ρόλο παίζουν και οι βιολογικοί δείκτες όπως η C - αντιδρώσα πρωτεΐνη, το γαλακτικό οξύ, οι προφλεγμονώδης κυτταροκίνες και η προκαλσιτονίνη στην διαφορική διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας από άλλα μη-βακτηριακά αίτια.

Από τους παραπάνω δείκτες η προκαλσιτονίνη είναι αυτή που παρουσιάζει την μεγαλύτερη ευαισθησία και την μεγαλύτερη εγκυρότητα καθώς τα επίπεδα της μετά την

εισβολή του παθογόνου βακτηρίου αυξάνουν και αγγίζουν τα μέγιστα τους επίπεδα στις 4 πρώτες ώρες και διατηρούν τις τιμές αυτές το κρίσιμο πρώτο 24ωρο. Σε αντίθεση με άλλους δείκτες όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη η οποία φτάνει τα μέγιστα της επίπεδα 24-48 ώρες μετά την εισβολή του παθογόνου παράγοντα <sup>(121,122,123,124)</sup>. Τέλος, η διαφορική διάγνωση μεταξύ της βακτηριακής μηνιγγίτιδας από την άσηπτη μετεγχειρητική μηνιγγίτιδα σε ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε νευροχειρουργική επέμβαση, δεν είναι ιδιαίτερος δύσκολη. Η άσηπτη μηνιγγίτιδα συμβαίνει κατά κανόνα, αρκετές ημέρες μετά τη νευροχειρουργική επέμβαση και κλινικά είναι δυνατόν να εμφανιστεί κατά την μείωση ή την διακοπή των κορτικοστεροειδών. Η κλινική εικόνα καθώς και τα κύτταρα και τα βιοχημικά ευρήματα του ENY, δεν βοηθούν πολύ γιατί παρουσιάζεται αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων στην βακτηριακή και στην άσηπτη μηνιγγίτιδα. Ακόμη και στην άμεση κατά Gram χρώση του ENY μπορεί να εμφανιστούν αρνητικά αποτελέσματα σε ποσοστό 70% των περιπτώσεων βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Το εύρημα που οδηγεί σε τελική διάγνωση είναι η ανεύρεση του γαλακτικού οξέος σε τιμή  $>4$  mmol/l, το οποίο και θεωρείται χαρακτηριστικό της βακτηριακής μηνιγγίτιδας ειδικά ύστερα από νευροχειρουργική επέμβαση. <sup>(9)</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>

### 5.1 Τρόποι μετάδοσης της μηνιγγίτιδας

Η μετάδοση της μηνιγγίτιδας γίνεται με άμεση επαφή από άτομο σε άτομο με τα σταγονίδια των αναπνευστικών εκκρίσεων <sup>(125)</sup>. Γεγονός είναι ότι ο μηνιγγιτιδόκοκκος δεν επιβιώνει στο περιβάλλον ενώ κύρια πηγή εξάπλωσης του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι ο ασυμπτωματικός αποικισμός του στο ανώτερο αναπνευστικό, ο οποίος ποικίλει ανάλογα με την ηλικία. Ασυμπτωματικούς φορείς μηνιγγιτιδόκοκκου αποτελούν το 10% περίπου του γενικού πληθυσμού <sup>(125,126,127,128)</sup>, αλλά τα ποσοστά κυμαίνονται από 2% σε παιδιά που δεν παρακολουθούν παιδικό σταθμό έως και 24-37% εφήβων και νεαρών ενηλίκων ηλικίας 15-24 ετών <sup>(100)</sup>.

Σε κλειστούς πληθυσμούς κατά τη διάρκεια επιδημιών το ποσοστό της φορείας αγγίζει το 100%.<sup>(129)</sup> Πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα υπολογίζει τη φορεία μηνιγγιτιδόκοκκου σε ένα ποσοστό 10,5% στο γενικό πληθυσμό με επιμέρους ποσοστά 13,1% και 11,3 % σε παιδιά πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης αντίστοιχα και 37,4% σε νεοσύλλεκτους.<sup>(130)</sup> Στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική η μέση διάρκεια της φορείας υπολογίζεται σε περίπου 9 μήνες <sup>(131)</sup>. Επίσης η φορεία βοηθά στην ανάπτυξη φυσικής ανοσίας.<sup>(132)</sup>

#### Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.:

Οι περισσότερες περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας συμβαίνουν όταν τα βακτήρια από άλλα μέρη του σώματος, όπως η μύτη και ο λαιμός, μεταφέρονται μέσω της ροής του αίματος στην κυκλοφορία και επιδρούν στις μήνιγγες και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Βακτηριακή μηνιγγίτιδα μπορεί, επίσης, να προκληθεί από την άμεση επαφή με άτομο, το οποίο φέρει ήδη το βακτήριο, που θα προκαλέσει την ασθένεια. Μερικοί τύποι μηνιγγίτιδας μπορούν να εξαπλωθούν μέσω του φτερνίσματος ή του φιλιού, όταν άτομα χρησιμοποιούν τα ίδια πιρούνια, κουτάλια ή ποτήρια, την ίδια οδοντόβουρτσα, ή οποιοδήποτε άλλο αντικείμενο, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί άμεσα από άτομο, που είναι μολυσμένο. Οι άνθρωποι που βρίσκονται σε στενή επαφή με έναν φορέα μηνιγγιτιδόκοκκου ή *Haemophilus influenzae b* (Hib) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να έχουν μολυνθεί και μπορεί να χρειαστούν προληπτικά αντιβιοτικά. Σε περίπτωση όμως στενής επαφής με ένα άτομο το οποίο έχει προσβληθεί από μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από άλλα βακτήρια, όπως ο πνευμονιόκοκκος, δεν απαιτείται η λήψη αντιβιοτικών προφυλακτικά. Ωστόσο, η ασθένεια της βακτηριακής μηνιγγίτιδας δε μεταδίδεται όταν ένα άτομο καθίσει δίπλα σε κάποιο που αποτελεί φορέα του μικροβίου.

Συμπληρωματικά ο μηνιγγιτιδόκοκκος μολύνει μόνο τους ανθρώπους επομένως τα ζώα δεν μπορούν να γίνουν φορείς. Τα βακτήρια μπορούν να υπάρχουν στον ρινοφαρυγγικό βλεννογόνο και μερικές φορές, για άγνωστους λόγους, που δεν είναι πλήρως κατανοητοί, μπορεί να ξεπεράσουν την άμυνα του οργανισμού και έτσι επιτρέπεται στην μόλυνση να



εξαπλωθεί, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, στον εγκέφαλο. Πιστεύεται πως ένα 10-20% του πληθυσμού κουβαλάει την *Neisseria Meningitis* στον ρινοφαρυγγικό βλεννογόνο σε κάθε δεδομένη στιγμή. Ωστόσο, ο ρυθμός μεταφοράς μπορεί να είναι υψηλότερος σε καταστάσεις επιδημίας. Επίσης, σε αντίθεση με άλλα είδη βακτηρίων, είναι πιθανό ένα άτομο να νοσήσει από μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από την *Listeria monocytogenes* με την κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων <sup>(133)</sup>. Τέλος βρέφη, παιδιά και έφηβοι ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου διότι μπορεί να μολυνθούν από μέλη της οικογένειάς τους που είναι φορείς του βακτηρίου (στη μύτη ή τον φάρυγγα) χωρίς τα τελευταία να έχουν εκδηλώσει συμπτώματα.



<http://iatros4u.gr/index.php/sinentevkseis/1447-2014-04-11-17-56-58> 8/8/16

### Περίοδος μεταδοτικότητας

Η περίοδος μεταδοτικότητας του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι όλη η περίοδος κατά την οποία ανευρίσκεται στο σάλιο και στις ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις, έως και 24 ώρες μετά την έναρξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής αγωγής. Η πενικιλίνη καταστέλλει παροδικά τους μικροοργανισμούς αλλά δεν τους εξαλείφει στις ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις. <sup>(125)</sup> Ο κίνδυνος δευτερογενούς προσβολής υπολογίζεται σε 2-4 περιπτώσεις ανά 1000 μέλη του στενού οικογενειακού περιβάλλοντος. Αυτός ο κίνδυνος είναι 500-1000 φορές μεγαλύτερος εκείνου του γενικού πληθυσμού <sup>(134,135,136)</sup>.

## 5.2.1 Μέθοδοι Πρόληψης της Μηνιγγίτιδας

Οι μέθοδοι πρόληψης της μηνιγγίτιδας ακολουθούν μία κύρια κατευθυντήρια γραμμή που βασίζεται στην ατομική και συλλογική λήψη προστατευτικών μέτρων στην κοινότητα. Τέτοια μέτρα είναι η χημειοπροφύλαξη και ο εμβολιασμός. Στην πρωτογενή πρόληψη που εφαρμόζεται από τον κοινοτικό νοσηλευτή στα μέλη της κοινότητας, κύριος στόχος είναι η μείωση της επίπτωσης της μηνιγγίτιδας προλαμβάνοντας την πριν συμβεί. Η πρωτογενής πρόληψη βρίσκει εφαρμογή μέσω της διοργάνωσης ενημερώσεων του κοινού από τους υγειονομικούς φορείς για την ανάγκη αποφυγής της στενής επαφής και έκθεσης σε σταγονίδια, την εφαρμογή αποτελεσματικής υγιεινής των χεριών καθώς επίσης και την ελάττωση του συγχρωτισμού σε χώρους εργασίας, σχολεία, στρατόπεδα και μέσα μαζικής μεταφοράς. Η αποφυγή επίσης της άμεσης επαφής με μολυσμένο από μηνιγγίτιδα άτομο ή έμμεσης με τα μολυσμένα αντικείμενα του ατόμου αυτού είναι βασική αρχή πρόληψης των λοιμώξεων και ειδικότερα της μηνιγγίτιδας <sup>(125,137)</sup>.

Όσον αφορά τον ρόλο του υγειονομικού προσωπικού και ειδικότερα του κοινοτικού νοσηλευτή στην εφαρμογή της δευτερογενούς πρόληψης, εκτός από την ενημέρωση της κοινότητας έχει ως αρμοδιότητα την ταχύτατη αναγνώριση πιθανών επαφών σε ένα αναφερθέν περιστατικό και ως κύριο στόχο, την πρόληψη της εξάπλωσης της ασθένειας αφότου έχει ήδη εκδηλωθεί. Θα πρέπει να παρέχει συνεχή παρακολούθηση για ύποπτα κρούσματα στο περιβάλλον του ασθενούς (οικιακό, επαγγελματικό, παιδικός σταθμός/νηπιαγωγείο, σχολείο). Οι επαφές αυτές μπορεί να αναγνωριστούν ως καινούριες περιπτώσεις και να αντιμετωπιστούν ή να καθοριστούν ως πιθανές εκτεθειμένες αλλά να μην νοσούν και να αντιμετωπιστούν κατάλληλα με προφύλαξη.

Πιο συγκεκριμένα σε μηνιγγίτιδα από μηνιγγιτιδόκοκκο, η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται για όλα τα άτομα που ήρθαν σε στενή επαφή με τον πάσχοντα κατά την χρονική περίοδο των 7 ημερών, πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων αυτού έως και 24 ώρες μετά την έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Η εμφάνιση πυρετού σε κάποιο άτομο στο στενό οικογενειακό περιβάλλον ή στο χώρο κοινής διαβίωσης με τον πάσχοντα, μέσα σε 10 ημέρες από την έκθεση – επαφή με τον ασθενή, αποτελεί σημείο εγρήγορσης για άμεση ιατρική εκτίμηση και εφαρμογή των κατάλληλων διαγνωστικών και θεραπευτικών ενεργειών. Ακόλουθα ο κοινοτικός νοσηλευτής μπορεί να εφαρμόσει το μέτρο της απομόνωσης των πασχόντων για 24 ώρες μετά την έναρξη της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Επίσης σε αρκετές περιπτώσεις ενδείκνυται η απολύμανση των ρινικών και των φαρυγγικών εκκρίσεων και των αντικειμένων που είναι μολυσμένα με αυτές ωστόσο η εφαρμογή απολύμανσης του σχολικού ή άλλου χώρου δεν έχει θέση στην πρόληψη μετάδοσης της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου όπως επίσης και η εφαρμογή καραντίνας.

Είναι γεγονός όμως πως χωρίς την ύπαρξη και την εφαρμογή της τριτογενούς πρόληψης της μηνιγγίτιδας από τους νοσηλευτές της κοινότητας, όχι μόνο δεν θα προλαμβάνονταν η περαιτέρω μετάδοση της νόσου αλλά και οι επιπλοκές θα ήταν μη αναστρέψιμες. Ο ρόλος της τριτογενούς πρόληψης λοιπόν είναι ζωτικής σημασίας καθώς βάση σωστών σχεδιασμών, οι επιπλοκές της μηνιγγίτιδας και οι αναπηρίες δύναται να μειωθούν μέσα από την θεραπεία και την αποκατάσταση ενώ παράλληλα εφαρμόζεται και διδασκαλία των νοσούντων προκειμένου να αποτραπεί η συνέχιση του λοιμώδους νοσήματος και η περαιτέρω εξάπλωση του. <sup>(125,137)</sup>



## 5.2.2 Χημειοπροφύλαξη

Άλλος τρόπος αποτελεσματικής πρόληψης της μετάδοσης της μηνιγγίτιδας είναι η χημειοπροφύλαξη. Δηλαδή η χορήγηση ενός αποτελεσματικού αντιβιοτικού σχήματος σε άτομα υψηλού κινδύνου. Ως άτομα υψηλού κινδύνου στην μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις στενής σχέσης με τον πάσχοντα ή παραμονής μαζί του για τουλάχιστον 4 ώρες ημερησίως και 5-7 ημέρες την προηγούμενη εβδομάδα από την εισαγωγή του στο νοσοκομείο. Άτομα υψηλού κινδύνου επίσης αποτελούν τα παιδιά ή οι ενήλικες που είχαν επαφή με τον πάσχοντα στα πλαίσια του εκπαιδευτικού ιδρύματος που φοιτούσε (παιδικός σταθμός/νηπιαγωγείο, Δημοτικό, Γυμνάσιο, Λύκειο, Πανεπιστήμιο) καθώς επίσης και τα άτομα του προσωπικού εφόσον υπήρχε συγχρωτισμός διαρκείας. Επίσης το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που είχε άμεση επαφή με τις αναπνευστικές εκκρίσεις του ασθενούς διενεργώντας τεχνητή αναζωογόνηση, διασωλήνωση ή αναρρόφηση χωρίς την εφαρμογή προστατευτικών μέτρων (μάσκα κλπ), πρέπει να λάβει εξίσου χημειοπροφύλαξη. Οι ερωτικοί σύντροφοι, οι στενοί φίλοι που μοιράζονταν φαγητό ή είδη προσωπικής υγιεινής με τον πάσχοντα καθώς και συνεπιβάτες που κάθονταν δίπλα στον πάσχοντα κατά την διάρκεια αεροπορικής πτήσης μεγαλύτερης των 8 ωρών, είναι μερικές ακόμα περιπτώσεις που χρήζουν χημειοπροφύλαξης <sup>(45,138,139)</sup>.

Συμπληρωματικά η χημειοπροφύλαξη πρέπει να χορηγείται ιδανικά το πρώτο 24ωρο μετά την ταυτοποίηση του πρώτου κρούσματος γιατί η συχνότητα δευτερογενούς προσβολής των στενών επαφών είναι υψηλότερη τις πρώτες μέρες μετά την έναρξη της νόσου στο πρώτο κρούσμα, ενώ παράλληλα η χημειοπροφύλαξη δεν έχει νόημα αν έχουν παρέλθει περισσότερες από 10 ημέρες από την επαφή με το κρούσμα <sup>(136,140)</sup>. Φάρμακο εκλογής για την χημειοπροφύλαξη αποτελεί η ριφαμπικίνη που χορηγείται δυο φορές την ημέρα για 2 ημέρες:

σε βρέφη <1 μηνός σε δόση 5mg/kg, σε βρέφη >1 μηνός σε δόση 10mg/kg και σε ενήλικες σε δόση 600mg. Παρ' όλα αυτά υπάρχει αυστηρή αντένδειξη χορήγησης της ριφαμπικίνης σε εγκύους. Εναλλακτικά μπορεί επίσης να χορηγηθεί στις υψηλού κινδύνου επαφές, κεφτριαξόνη σε μια δόση ενδομυϊκά των 250mg σε ενήλικες και 125mg σε παιδιά <15 ετών καθώς επίσης και σιπροφλοξασίνη σε μια δόση των 500mg άπαξ από το στόμα σε ενήλικες (125,141,134,142,139). Μέσω των παραπάνω αντιβιοτικών επιτυγχάνεται η εκρίζωση του μηνιγγιτιδόκοκκου και η μείωση της φορέας του σε ποσοστό 90-95%. (143,144,145)

Παράλληλα στην μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από τον αιμόφιλο της ινφλουένζας τύπου B εφαρμόζεται χημειοπροφύλαξη παρόλο που η χρησιμότητα της δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Με την αλλαγή του αιτιολογικού παράγοντα τα άτομα και οι περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου διαφοροποιούνται μερικώς. Στην περίπτωση του αιμόφιλου άτομα υψηλού κινδύνου αποτελούν όλα τα μέλη της οικογένειας με στενές επαφές και ειδικότερα παιδιά ηλικίας από 1 έτους έως και 4 ετών που δεν είναι πλήρως ανοσοποιημένα, συμπεριλαμβανοντας επίσης τα βρέφη μικρότερα του 1 έτους και παιδιά μεγαλύτερα των 4 ετών που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή. Επίσης βρεφονηπιακοί σταθμοί στους οποίους έχουν αναφερθεί παραπάνω από 2 περιστατικά του αιμόφιλου μέσα σε 60 μέρες αποτελούν επίσης περίπτωση υψηλού κινδύνου επομένως το προσωπικό καθώς και τα παιδιά θα πρέπει να λάβουν χημειοπροφύλαξη. Φάρμακο εκλογής αποτελεί και σ αυτή την περίπτωση η ριφαμπικίνη και η προτεινόμενη δόση στους ενήλικες είναι 600mg εφάπαξ ημερησίως και σε παιδιά <1 μηνός 10mg/kg εφάπαξ ημερησίως για 4 ημέρες και στις δύο παραπάνω περιπτώσεις. (138)



<http://medimoon.com/2013/04/classification-of-penicillin-antibiotics/> 10/8/16

## 5.2.3 Ο Εμβολιασμός ως μέθοδος πρόληψης

### Τύποι εμβολίων - Γενικά Στοιχεία:

Επί του παρόντος είναι διαθέσιμα τα εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, W και Y τα οποία περιλαμβάνουν τόσο εμβόλια πολυσακχαρίτη όσο και εμβόλια συζεύγματος πολυσακχαρίτη και πρωτεΐνης με βάση την μηνιγγιτιδοκοκκική κάψουλα. Για την οροομάδα B η ανάπτυξη εμβολίου έχει συμπεριλάβει εμβόλια πρωτεΐνης που βασίζονται στην μηνιγγιτιδοκοκκική OMV, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα ως τμήματα εμβολίων μια σειρά από συντηρημένες πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένης της δεσμευτικής πρωτεΐνης του παράγοντα X (fHBP), του διπλόκοκκου του Neisser Adhesin A (Nada) και του δεσμευτικού αντιγόνου ηπαρίνης του διπλόκοκκου του Neisser (NHba). Ένα από τα υποψήφια εμβόλια για την οροομάδα B έχει τρία συστατικά, εκ των οποίων τα δύο είναι πρωτεΐνες τήξης (το γονιδίωμα παρήγαγε τα αντιγόνα διπλόκοκκου του Neisser – GNA το 2091 που λιώθηκε με το fHBP και NHba έλιωσε με GNA 1030). Το τρίτο συστατικό είναι η ανασυνδυαζόμενη Nada.

Τα αντισώματα των εμβολίων που κατευθύνονται ενάντια στα βακτηριακά καψικά συστατικά των H. Influenzae, N. Meningitidis και S. Pneumoniae παίζουν έναν κύριο ρόλο στην ανάπτυξη προστασίας ενάντια σε αυτούς τους οργανισμούς. Η ανοσοποίηση με τα συζευγμένα εμβόλια των Haemophilus, πνευμονιόκοκκου και μηνιγγιτιδόκοκκου είχε σημαντικό αντίκτυπο στην επίπτωση της εισβολής της ασθένειας στα παιδιά, η οποία προκαλούταν από αυτούς τους μικροοργανισμούς. Η στερεότυπη χρήση των κλιμένων εμβολίων Hib στα παιδιά έχει συνδεθεί με μια μείωση περισσότερο από 99% της εισβολής της ασθένειας, συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγίτιδας, στις αναπτυγμένες χώρες. Επίσης τα ποσοστά ασθένειας Hib έχουν επηρεαστεί σε σύγκριση με άλλες χώρες του κόσμου όπου το εμβόλιο δεν είναι διαθέσιμο. <sup>[146,147]</sup>

Το επτασθενές συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, PCV7, εγκρίθηκε για τη στερεότυπη χρήση στα νήπια το 2000. Οι αρχικές κλινικές δοκιμές παρουσίασαν μία μείωση περισσότερο από 90% όσον αφορά την εισβολή και μόλυνση στα παιδιά από πνευμονιόκοκκο.<sup>[148]</sup> Οι επόμενες κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα του κλιμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στα παιδιά και μιας συνακόλουθης μείωσης της επίπτωσης της εισβολής της πνευμονιοκοκκικής ασθένειας στους ενήλικους, που αποδίδεται στη μειωμένη κυκλοφορία των βακτηριδίων <sup>[149,150,151,152]</sup>. Συμπληρωματικά, παιδιά μεγαλύτερα των 2 ετών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας, όπως τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία, πρέπει να λάβουν το συζευγμένο εμβόλιο που ακολουθείται από το 23-δυναμο-πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Το 2000, η συμβουλευτική επιτροπή για τις πρακτικές ανοσοποίησης σύστησε στους παροχείς υπηρεσιών υγείας ότι πρέπει να ενημερώνουν όλους τους φοιτητές του πανεπιστημίου για τους κινδύνους της ασθένειας σε αυτόν τον πληθυσμό, όπως επίσης και για να καταστήσουν αυτό το εμβόλιο διαθέσιμο στα άτομα που θέλουν να μειώσουν τον κίνδυνο νόσησής τους <sup>[153]</sup>. Ένα σημαντικό πρόβλημα που αντιμετωπίζεται είναι ότι η ανοσοποίηση των εμβολίων που αναπτύσσονται έναντι της οροομάδας B του

μηνιγγιτιδόκοκκου είναι φτωχή. Πιο συγκεκριμένα το πρόβλημα για την ανάπτυξη εμβολίων για αυτήν την ορομάδα έγκειται στην ομολογία του καψικού πολυσακχαρίτη αυτού του βακτηριδίου με τα συστατικά του ανθρώπινου νευρικού ιστού. Παρ' όλες όμως τις δυσκολίες η τρέχουσα έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη με σκοπό να βελτιώσει την άνοση απάντηση στα εμβόλια που σχεδιάζονται ενάντια σε αυτήν την ορομάδα, η οποία ενδημεί στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη <sup>[154]</sup>. Παράλληλα η σχετική συμβουλευτική επιτροπή προϊόντων και εμβολιασμού του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων, ψήφισαν να συστηθεί η επίτευξη ενός τετρασθενούς συζευγμένου μηνιγγιτιδοκοκκικού εμβολίου (για τις ομάδες A, C, Y, και W-135) με την ονομασία MCV4 για την προστασία έναντι της διεισδυτικής μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου σε εφήβους και ενήλικες ηλικίας από 11 έως 55 ετών. Όμως οι κλινικές δοκιμές με αυτό το εμβόλιο παρουσίασαν μέτρια ανοσοποίηση στα νήπια οπότε περαιτέρω έρευνα και στην περίπτωση αυτού του εμβολίου είναι απαραίτητη για την επίτευξη των μέγιστων αποτελεσμάτων <sup>[155]</sup>. Τέλος, η μητρική ανοσοποίηση με το συζευγμένο εμβόλιο GBS (Streptococcus Agalactiae) μπορεί να αντιπροσωπεύσει μια μελλοντική στρατηγική για τη μείωση της νεογνικής GBS στρεπτοκοκκικής νόσου από βακτηριακή μηνιγγίτιδα ενώ η μητρική χορήγηση των προφυλακτικών αντιβιοτικών έχει αντίκτυπο στην πρόληψη μόνο όσον αφορά την πρόωμη έναρξη της νόσου GBS <sup>[156]</sup>.

**Μηνιγγιτιδοκοκκικά Εμβόλια Πολυσακχαριτών:** Υπάρχουν διάφοροι συνδυασμοί εμβολίων πολυσακχαριτών που χρησιμοποιούνται συνολικά, συμπεριλαμβανομένων των δισθενών (A, C), των τρισθενών (A, C, W) και των τετραδύναμων (A, C, Y, W) εμβολίων. Τα πρώτα εμβόλια πολυσακχαριτών περιέχουν πολυσακχαρίτες υψηλού μοριακού βάρους κατάλληλους για την σύσταση των εμβολίων και αναπτύχθηκαν στο ίδρυμα στρατού Καλάμων του Walter όπου και χρησιμοποιήθηκαν στους νεοσυλλέκτους στρατιωτικούς για να αποτρέψουν τα επαναλαμβανόμενα ξεσπάσματα/κρούσματα μεταξύ των πρόσφατα στρατολογημένων στρατιωτών το 1960. <sup>(157,158)</sup> Έτσι το μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο πολυσακχαρίτη αποδείχθηκε ότι είναι ανοσογόνο και ασφαλές. Επίσης είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στους κλειστούς πληθυσμούς των ενηλίκων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για τη νόσο. <sup>(159-162)</sup> Αυτό το πολυσακχαριδικό εμβόλιο της ορομάδας A έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά και κατά τη διάρκεια κρουσμάτων στην Αφρική. <sup>(163-165)</sup>

Σημαντικό μειονέκτημα των εμβολίων πολυσακχαριτών είναι η ανικανότητά τους να παραγάγουν κύτταρα μνήμης, το οποίο οδηγεί σε φτωχή απάντηση του οργανισμού για την συμπληρωματική και σύντομη διάρκεια της προστασίας που προσφέρουν (αυτό το φαινόμενο ονομάζεται hypo-responsiveness). Αντιθέτως, όσον αφορά την χρήση του συζευγμένου εμβολίου του μηνιγγιτιδόκοκκου (MCC), δεν έχει παρατηρηθεί αυτό το φαινόμενο. <sup>(166)</sup> Αν και μερικές χώρες είχαν ένα βασικό ετήσιο πρόγραμμα εμβολιασμού, που περιλάμβαναν τα εμβόλια πολυσακχαριτών πριν από την ανάπτυξη των συζευγμένων εμβολίων (Συρία, Σαουδική Αραβία), τα παραπάνω έχουν χρησιμοποιηθεί χαρακτηριστικά για να προστατεύσουν τα άτομα από τον αυξανόμενο κίνδυνο νόσησής τους, π.χ. μετά από διενέργεια σπληνεκτομής, σε ταξιδιώτες στο ετήσιο μουσουλμανικό προσκύνημα (Hajj).

Τέλος τα μηνιγγιτιδοκοκκικά εμβόλια πολυσακχαριτών εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ως τρόπος ανοσοποίησης στην Κίνα και στην Αίγυπτο. Στην Κίνα χρησιμοποιήθηκε και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο για την ορομάδα A σε ένα πρόγραμμα εμβολιασμού το 1982, παρόλο που το δισθενές πολυσακχαριδικό εμβόλιο (A,C) εισήχθη το

**Συζευγμένα εμβόλια μηνιγγιτιδόκοκκου:** Τα συζευγμένα εμβόλια του μηνιγγιτιδόκοκκου εισήχθησαν το 1999, με την αρχική εισαγωγή του MenC συζευγμένου εμβολίου στο Ηνωμένο Βασίλειο. Από τότε έχουν αδειοδοτηθεί σε διάφορες χώρες το συζευγμένο τετραδύναμο (A, C, Y, W) και το μονοδύναμο εμβόλιο MenA. Επί του παρόντος, 21 χώρες έχουν θεσπίσει τα συζευγμένα εμβόλια στα ετήσια προγράμματα εμβολιασμού τους.

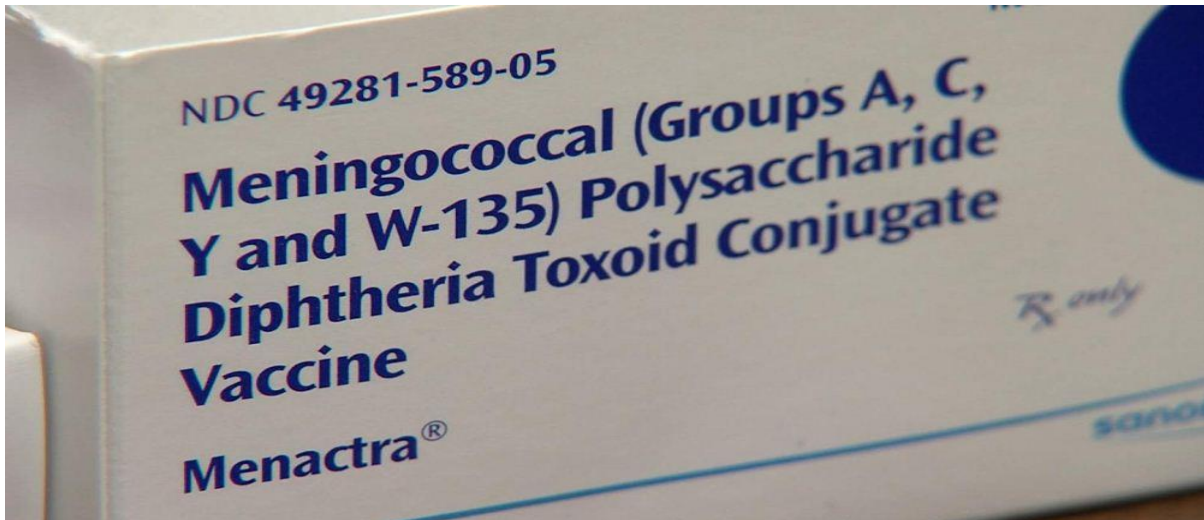
Τα συζευγμένα εμβόλια χρησιμοποιούν μια πρωτεΐνη φορέα για να προκαλέσουν την παρουσίαση του αντιγόνου του πολυσακχαρίτη στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τέτοιο τρόπο ώστε να επακολουθήσει η πρόκληση της ανοσοαπόκρισης των T-κυττάρων. Δέκα χρόνια εμπειρίας σε χώρες με διαρκή συστήματα παρακολούθησης έχουν δείξει πως τα συζευγμένα εμβόλια έχουν αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματικά. Ωστόσο, τα ερωτήματα παραμένουν σχετικά με τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των συζευγμένων εμβολίων και πώς να βελτιστοποιηθούν τα προγράμματα εμβολιασμού.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ποικίλλει αναλόγως του συζευγμένου εμβολίου που χρησιμοποιείται. Η αποτελεσματικότητα είναι υψηλότερη σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τα μικρά παιδιά. Δύο χρόνια μετά την εισαγωγή του εμβολίου MCC στο Ηνωμένο Βασίλειο, το ποσοστό της ορομάδας C μειώθηκε κατά 81%. Τα ποσοστά επίθεσης στα μη εμβολιασμένα παιδιά και στους ενήλικες στο Ηνωμένο Βασίλειο μειώθηκαν περισσότερο από 67% κατά τα πρώτα τέσσερα χρόνια μετά την εισαγωγή του εμβολίου. Μεταξύ του 1998 και του 2009, η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ορομάδας C σε άτομα άνω των 25 ετών μειώθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο κατά 96% ενώ ο αριθμός των κρουσμάτων σε βρέφη κάτω των 3 μηνών μειώθηκε στο 92%.<sup>(168)</sup> Αυτές οι μειώσεις παρατηρήθηκαν, παρά την πτώση της οροθετικότητας των προστατευτικών αντισωμάτων μεταξύ των νεότερων εμβολιασμένων ομάδων, το συντομότερο 18 μήνες μετά την τελευταία προγραμματισμένη δόση του εμβολίου.<sup>(169)</sup> Πρόσφατα ένα εμβόλιο, το 4CmenB (BexseroH), που περιέχει τρεις ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες, και προερχόμενο OMV από την ορομάδα B του μηνιγγιτιδοκοκκικού στελέχους (MenB) έχει αδειοδοτηθεί στην Ευρώπη και την Αυστραλία και υποδεικνύεται για άτομα ηλικίας 2 μηνών ή μεγαλύτερα.<sup>(170)</sup>

**Συζευγμένα εμβόλια MenC:** Το συζευγμένο εμβόλιο του Μηνιγγιτιδόκοκκου C κυκλοφόρησε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο, χωρίς όμως την έγκριση των κλινικών μελετών της III φάσης. Πολλαπλές μελέτες έχουν αξιολογήσει την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα του MCC εμβολιασμού σε αρκετές χώρες ενώ μελέτες σε υγιείς ενήλικες δείχνουν σημαντική αύξηση GMT μετά τον εμβολιασμό.<sup>(171)</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε υγιείς εφήβους.<sup>(172)</sup> Τουλάχιστον σε πέντε μελέτες διαπιστώθηκε ότι το MCC είναι ασφαλές, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρά μόνο μικρές τοπικές αντιδράσεις. Εφαρμόζεται σε ηλικίες >2 μηνών ενώ η δόση διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία. Έχει συμπεριληφθεί στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών.<sup>(173,174)</sup>

**Τετραδύναμο συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό Εμβόλιο:** Το 2005, το πρώτο τετραδύναμο συζευγμένο μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο (A, C, W, Y), όπου ήταν συζευγμένο με την τοξίνη της διφθερίτιδας (Menactra από Sano fi Pasteur), αδειοδοτήθηκε από τον

Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων. Ένα δεύτερο εμβόλιο MenACWY συζευγμένο με CRM-197 (Menveo της Novartis) πήρε άδεια το 2010. Σε κλινικές μελέτες που έγιναν πριν την κυκλοφορία τους όλα αυτά τα εμβόλια βρέθηκαν να είναι ασφαλή και ανοσογόνα. Στις Ηνωμένες Πολιτείες αυτά τα εμβόλια είναι νόμιμα για άτομα μεταξύ των 2 έως 54 ετών ενώ υπάρχουν μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη και αξιολογούν μια σειρά πολλαπλών δόσεων σε βρέφη και νήπια.



<http://alltaskstraducoes.com.br/vdisk/27/meningitis-vaccine-cost-heb>

20/7/16

**Συζευγμένο Εμβόλιο MenA:** Ενώ τα μηνιγγιτιδοκοκκικά συζευγμένα εμβόλια έχουν τα χαρακτηριστικά που απαιτούνται για την εξάλειψη της επιδημίας της μηνιγγίτιδας στην Αφρική (συμπεριλαμβανομένων της εξάλειψης της μεταφοράς της στον οργανισμό), αυτό το εμβόλιο έχει αποδειχθεί ότι είναι εξαιρετικά ανοσογόνο με δείκτη ασφαλείας συγκρίσιμο με αυτό του εμβολίου από πολυσακχαρίτη. <sup>(175)</sup> Το συζευγμένο εμβόλιο αυτό προκαλείται από την λειτουργική απόκριση του αντισώματος κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας A και είναι σημαντικά πιο αισθητό και πιο επίμονο σε σύγκριση με από αυτό που προκαλείται από ένα εμβόλιο πολυσακχαρίτη. Επιπλέον, το συζευγμένο εμβόλιο προκάλεσε ανοσολογική μνήμη.

**MenB εμβόλια OMV:** Αν και η πρόοδος προς την μείωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο έχει γίνει με το μηνιγγιτιδοκοκκικό συζευγμένο εμβόλιο για τις οροομάδες A, C, Y και W, τα εμβόλια για την προστασία έναντι διαφόρων στελεχών της νόσου οροομάδας B εμφάνισαν μια επιπλοκή, επειδή ο πολυσακχαρίτης B δεν είναι ανοσογόνος. Εμβόλια οροομάδας B έχουν αναπτυχθεί για συγκεκριμένο ξέσπασμα χρησιμοποιώντας την OMV απαραίτητα για αυτό το κομμάτι. <sup>(176,177)</sup> Αυτά τα εμβόλια είναι ανοσογόνα, αλλά απαιτούν πολλαπλές δόσεις, ειδικά σε νεαρά βρέφη και φαίνεται να έχουν σύντομη διάρκεια προστασίας. Η αποτελεσματικότητα ενός νέου εμβολίου χρησιμοποιώντας υπό-καψική πρωτεΐνη έχει τεκμηριωθεί σε βρέφη και σε αρκετές κλινικές μελέτες. Για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας αυτού του εμβολίου έχει δημιουργηθεί ένα μηνιγγιτιδοκοκκικό σύστημα δακτυλογράφησης αντιγόνων (Men Antigen Typing System - MATS) το οποίο και έχει χρησιμοποιηθεί σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες. <sup>(178,179)</sup> Αυτή η προσέγγιση έχει συμπληρωθεί με μελέτες που χρησιμοποίησαν πιο αποδεκτή συσχέτιση ή προστασία SBAs και συγκεντρωμένο ορό από τα εμβόλια. Ένα άλλο εμβόλιο που στοχεύει



στα συντηρημένα αντιγόνα είναι αυτήν την περίοδο υπό έρευνα στις κλινικές δοκιμές. Αυτό το εμβόλιο μπορεί να έχει τη δυνατότητα να προστατεύσει όχι μόνο από ασθένεια από την οροομάδα Β αλλά και από άλλες οροομάδες. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από αυτές τις μελέτες είναι πολλά υποσχόμενα.



<http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/men-c-vaccine.aspx>, 21/07/16

**Εμβολιασμός κατά του Hib:** Το εμβόλιο Hib είναι ένα εμβόλιο που χορηγείται για την πρόληψη της λοίμωξης από τον αιμόφιλο ινφλουένζα (Haemophilus influenzae) τύπου β (Hib). Το πρώτο εμβόλιο Hib αναπτύχθηκε το 1977, το οποίο όμως αντικαταστάθηκε τη δεκαετία του 1990 από ένα πιο αποτελεσματικό παρασκεύασμα. Από το 2013, 184 χώρες περιλαμβάνουν το εμβόλιο στο πρόγραμμα εμβολιασμού τους. Περιλαμβάνεται στον Κατάλογο Ουσιωδών Φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, έναν κατάλογο που περιέχει τις σημαντικότερες φαρμακευτικές ουσίες που χρειάζονται σε ένα βασικό σύστημα υγείας. Σε χώρες, στις οποίες περιλαμβάνεται στο πρόγραμμα εμβολιασμού ως βασικό εμβόλιο, τα επίπεδα σοβαρών λοιμώξεων Hib έχουν μειωθεί πάνω από 90%. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του επιπέδου της μηνιγγίτιδας, της πνευμονίας και της επιγλωττίτιδας. Συστήνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών. Τρεις ή δύο δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται πριν από την ηλικία των έξι μηνών. Η πρώτη δόση συστήνεται σε ηλικία περίπου έξι εβδομάδων και με διάστημα τεσσάρων εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. Εάν ληφθούν μόνο δύο δόσεις, συστήνεται και η τελευταία δόση. Το εμβόλιο χορηγείται με ενδομυϊκή έγχυση.

**Μηχανισμοί δράσης πολυσακχαριδικού εμβολίου:** Ο Haemophilus influenzae τύπου b είναι ένα βακτήριο με μία κάψουλα πολυσακχαρίτη όπου το κύριο συστατικό της είναι η πολυριβοσύλη φωσφορική ριβιτόλη (PRP). Τα αντί-PRP αντισώματα έχουν προστατευτική δράση έναντι των μολύνσεων από τον Hib. Επίσης, "καθαρή" PRP θεωρήθηκε ως η καλύτερη επιλογή για ένα εμβόλιο. Ωστόσο, η απόκριση αντισώματος προς το PRP μειώνεται ταχέως μετά τη χορήγησή του. Αυτό το πρόβλημα οφείλεται στην αναγνώριση του αντιγόνου PRP από τα Β κύτταρα, αλλά όχι από Τ κύτταρα. Με άλλα λόγια, ακόμα κι αν υπάρχει αναγνώριση από τα Β κύτταρα, η αναγνώριση από τα Τ κύτταρα δεν γίνεται, το οποίο εκθέτει την ανοσοαπόκριση. Αυτή η αλληλεπίδραση μόνο με Β κύτταρα ονομάζεται Τ-ανεξάρτητη

(TI). Αυτή η διαδικασία επίσης αναστέλλει το σχηματισμό των κυττάρων μνήμης B, θέτοντας έτσι σε κίνδυνο την μακροπρόθεσμη μνήμη του ανοσοποιητικού συστήματος.

**Συζευγμένο εμβόλιο PRP:** Το PRP είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένο με ένα φορέα πρωτεΐνης που βρέθηκε για να αποσπάσει μια μεγαλύτερη ανοσολογική απόκριση από την μορφή πολυσακχαρίτη του εμβολίου. Ενδεικτικά ο σχηματισμός της μνήμης των B κυττάρων έχει, επίσης, βελτιωθεί έναντι εκείνης της μορφής πολυσακχαρίτη δεδομένου ότι απαιτείται η βέλτιστη επαφή μεταξύ των B και T κυττάρων για να μεγιστοποιηθεί η παραγωγή αντισώματος. Είναι απαραίτητο ότι το εμβόλιο προϊόντος σύζευξης θα επιτρέπει στα B κύτταρα να προσλαμβάνουν κατάλληλα T κύτταρα, το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τη μορφή πολυσακχαρίτη στην οποία πιθανολογείται ότι τα B κύτταρα δεν αλληλεπιδρούν βέλιστα με T κύτταρα που οδηγεί στην αλληλεπίδραση TI. <sup>[9]</sup>

**Συζευγμένο εμβόλιο για τον Πνευμονιόκοκκο:** Το οποίο εφαρμόζεται από την βρεφική ηλικία των 2 μηνών έως και την ηλικία των 18 ετών. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη μείωση της επίπτωσης της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, όχι μόνο για τα παιδιά αλλά και για τους ενήλικες. Το πρώτο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, το οποίο άρχισε να εφαρμόζεται το 2000 στις ΗΠΑ, ήταν το 7-δύναμο και περιλαμβάνει τους ορότυπους 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19f, 23F. Όμως η μεταβολή στην επιδημιολογία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση άλλων ορότυπων που δεν περιλαμβάνονται στο 7-δύναμο εμβόλιο. Το επόμενο εμβόλιο που κυκλοφόρησε ήταν το 10-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο πνευμονιόκοκκου. Το εμβόλιο αυτό περιέχει τρεις άλλους ορότυπους που δεν περιλαμβάνονται στο 7-δύναμο και είναι οι 1, 3 και 7F. Ακολούθησε η δημιουργία του 13-δύναμου εμβολίου με την προσθήκη των ορότυπων 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο ορότυπος 19A που εμφανίζει αύξηση, προκαλεί διεισδυτική νόσο και είναι ανθεκτικός στην πενικιλίνη. <sup>(180,181)</sup> Παρόλο που η συνολική επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας έχει μειωθεί με τη χρήση του συζευγμένου εμβολίου, το ποσοστό των περιπτώσεων μηνιγγίτιδας που προκαλείται από μη εμβολιασμένους ορότυπους έχει αυξηθεί <sup>(180)</sup>.

Συνοψίζοντας, συνιστάται σε όλα τα παιδιά από 11 έως 18 ετών, πρωτοετής φοιτητές που εισέρχονται σε κοιτώνες κολεγίων, ταξιδιώτες από περιοχές στις οποίες η μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος είναι ενδημική (πχ: υποσαχάρια Αφρική, Μέκκα, Σαουδική Αραβία) και σε άτομα με ανεπάρκειες τμημάτων όπως π.χ. οι ασθενείς με λειτουργική ή ανατομική ασπληνία, η εφαρμογή των εμβολίων κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου, πνευμονιόκοκκου και Hib <sup>(182,183,184)</sup>.

### 5.3 Θεραπευτική Προσέγγιση της Μηνιγγίτιδας

Η μηνιγγίτιδα παρά την πρόοδο της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας, εξακολουθεί να παρουσιάζει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Ειδικότερα, στη μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο η θνητότητα κυμαίνεται από 3-5%, με νευρολογικά επακόλουθα στο 20-30% των ασθενών που επιβιώνουν. Συμπληρωματικά, η θνητότητα στη μηνιγγιτιδοκοκκική και στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα κυμαίνεται από 10-30 %, με νευρολογικές επιπτώσεις να εμφανίζονται στο 20% περίπου των ασθενών, ενώ ακόμα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας 30-60% παρουσιάζονται στην μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από Gram αρνητικά βακτηρίδια<sup>(138)</sup>. Γι' αυτό το λόγο σε ασθενείς με υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας, η ταχύτατη χορήγηση της αρχικής, εμπειρικής θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας και δεν πρέπει να καθυστερείται για παραπάνω από μία ώρα σε περιπτώσεις αναμονής για τα εργαστηριακά αποτελέσματα ή σε μια πιθανή μεταφορά<sup>(185,184,186,187)</sup>. Μελέτες έχουν υποδείξει επίσης ότι οι καθυστερήσεις που κυμαίνονται από 2-6 ώρες για την έναρξη της κατάλληλης αγωγής σε περιπτώσεις βακτηριακής μηνιγγίτιδας, σχετίζονται με δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία του ασθενούς. Παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν αιτίες καθυστέρησης στην έναρξης της αγωγής είναι η αποτυχία λήψης αντιμικροβιακής αγωγής λόγω της μεταφοράς από κάποιο ίδρυμα σε άλλο, η εκτέλεση αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου πριν την διενέργεια ΟΝΠ, η απουσία της κλασικής τριάδας συμπτωμάτων (πυρετός, αυχενική δυσκαμψία, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης) και τέλος η δυσκολία στην διαφορική διάγνωση της ιογενούς απ την βακτηριακή μηνιγγίτιδα<sup>(186,187)</sup>. Η χορήγηση ωστόσο της εμπειρικής αγωγής η οποία δρα έναντι στους πιο κοινούς και πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες, θα πρέπει να διακόπτεται και να τροποποιείται αφότου οι εργαστηριακές εξετάσεις υποδείξουν τον αιτιολογικό παράγοντα πρόκλησης μηνιγγίτιδας.

Στους βασικούς παράγοντες για την επιλογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής ανήκουν η ηλικία, η κλινική εικόνα του ασθενούς κατά την εισαγωγή του, τα επιδημιολογικά στοιχεία και η υποκείμενη νόσος ή διαταραχή (ανοσοκαταστολή, νευροχειρουργική επέμβαση, ρινόρροια ΕΝΥ κ.α.)<sup>(138)</sup>. Όσον αφορά την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού πολλές είναι οι αρχές και οι συνθήκες οι οποίες δημιουργούνται καθ' όλη την πορεία της μηνιγγίτιδας και επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του εκάστοτε αντιβιοτικού σχήματος. Πρώτη βασική αρχή είναι το επιλεγόμενο αντιβιοτικό να διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και κατά συνέπεια, να συγκεντρώνεται και στο ΕΝΥ. Η συγκέντρωση των αντιβιοτικών στο ΕΝΥ εξαρτάται από τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Για παράδειγμα όταν ο φραγμός είναι ακέραιος, αποκλείει τη διέλευση σε ικανοποιητικά επίπεδα των περισσότερων αντιβιοτικών. Γεγονός που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι η παρουσία φλεγμονής αυξάνει την διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού κατά 5-10 φορές, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η συγκέντρωση του χορηγούμενου αντιβιοτικού στο ΕΝΥ. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μπορεί να αποτελέσει η περίπτωση των β-λακταμών, οι οποίες όταν ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είναι ακέραιος παρουσιάζουν ένα 5% συγκέντρωση στο ΕΝΥ ενώ μετά την αύξηση της διαπερατότητας του η συγκέντρωσή τους ανέρχεται σε θεραπευτικά επίπεδα με ποσοστό 10-

15%. Παρόμοια χαμηλά ποσοστά συγκέντρωσης που κυμαίνονται στο 5-7%, παρουσιάζονται και στην χορήγηση της βανκομυκίνης.<sup>(9)</sup>

Την πιο αποτελεσματική δράση παρουσιάζουν αναμφίβολα, αντιβιοτικά λιποδιαλυτά όπως είναι η ριφαμπικίνη, η χλωραμφενικόλη και οι κινολόνες, όπου εδώ επιτυγχάνονται στο ENY στάθμες της τάξης του 30-50% της συγκεντρώσεως στον ορό, ακόμη και επί μη φλεγμαινουσών μηνίγγων, ενώ για την τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη τα επίπεδα στο ENY φθάνουν το 30-40% των επιπέδων στον ορό. Επίσης το επιλεγόμενο αντιβιοτικό, πρέπει κατά προτίμηση να είναι βακτηριοκτόνο και όχι βακτηριοστατικό και να χορηγείται η μεγαλύτερη επιτρεπτή δοσολογία, έτσι ώστε να επιτυγχάνονται οι μέγιστες δυνατές βακτηριοκτόνες πυκνότητες στο ENY<sup>(9)</sup>. Πειραματικά μοντέλα για την βακτηριακή μηνιγγίτιδα προτείνουν ότι η έγκαιρη βακτηριακή ίαση είναι αναμενόμενη εάν επιτευχθεί στο ENY η συγκέντρωση των αντιβιοτικών να είναι 10 με 30 φορές μεγαλύτερη από την ελάχιστη βακτηριοκτόνο συγκέντρωση (MIC) για έναν συγκεκριμένο μικροοργανισμό. Οι ίδιες μελέτες υποδεικνύουν το γεγονός ότι οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των διαφορετικών αντιβιοτικών επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά τους έναντι των βακτηρίων. Για παράδειγμα οι αμινογλυκοσίδες και οι φλουοροκινολόνες παρουσιάζουν αποτελεσματικότητα η οποία καθορίζεται από την αναλογία μεταξύ της μέγιστης συγκέντρωσης του αντιβιοτικού ή της περιοχής κάτω απ' την καμπύλη της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού και της ελάχιστης βακτηριοκτόνου συγκέντρωσης (MBC)<sup>(188)</sup>. Τέλος, φαίνεται πως ο χρόνος για την ελάχιστη βακτηριοκτόνο δράση, κατά την διάρκεια της οποίας η συγκέντρωση του φαρμάκου υπερβαίνει την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC), μοιάζει να καθορίζει τελικά την αποτελεσματικότητα και την καταλληλότητα του φαρμάκου<sup>(183)</sup>.

Στη συνέχεια οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την δραστηριότητα του αντιβιοτικού ποικίλουν, π.χ. η πτώση του PH μειώνει την δράση των αμινογλυκοσίδων. Επιπρόσθετα η αύξηση του λευκώματος στο ENY μειώνει την παρουσία του ελεύθερου δραστικού αντιβιοτικού λόγω της δεσμεύσεως του με τα λευκώματα, όπως αυτό συμβαίνει με τα αντιβιοτικά της β-λακτάμης, ιδίως με τις κεφαλοσπορίνες. Η άποψη ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία πιθανόν να ασκεί και βλαπτική επίδραση διότι, λόγω της βακτηριοκτόνου δράσεως, προκαλεί τη λύση του μικροβιακού κυττάρου και την απελευθέρωση βιολογικώς δραστικών παραγώγων του κυτταρικού τοιχώματος στο ENY, όπως της λιποπολυσακχαρίδης των Gram αρνητικών βακτηρίων, του τεϊχοϊκού οξέος και της πεπτιδογλυκάνης των στρεπτόκοκκων, δεν ευσταθεί. Οι ουσίες αυτές όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενα κεφάλαια, αυξάνουν μεν την παραγωγή κυτταροκινών πυροδοτώντας έτσι την διαδικασία της φλεγμονής αλλά όπως έχει διαπιστωθεί σε πειραματική μηνιγγίτιδα με E.coli, η ποσότητα της ενδοτοξίνης, η οποία απελευθερώθηκε από την λύση των μικροβίων μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία, ήταν πολύ χαμηλότερη από την ποσότητα που απελευθερώθηκε από τα μικρόβια τα οποία δεν εκτέθηκαν στα αντιβιοτικά ή εκτέθηκαν σε αντιβιοτικά που δεν δρουν στο κυτταρικό τοίχωμα. Επομένως η χρυσή τομή στην θεραπεία της οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι να επιτευχθούν το ταχύτερο δυνατόν βακτηριοκτόνα επίπεδα του αντιβιοτικού στο ENY.

## Εμπειρική Αγωγή:

Για την εμπειρική έναρξη της θεραπείας, εκτός των ανωτέρω ιδιοτήτων του αντιβιοτικού, τη θεραπευτική απόφαση επηρεάζει σημαντικά και η ηλικία του ασθενούς, διότι σχετίζεται άμεσα με το είδος των παθογόνων μικροβίων. Εφόσον τα βασικά αίτια πρόκλησης μηνιγγίτιδας στους ενήλικες είναι η *N.meningitis* και ο *S.pneumoniae*, η συνιστώμενη εμπειρική θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA του 2004 είναι ο συνδυασμός κεφαλοσπορινών γ' γενεάς με την βανκομυκίνη. Η μονοθεραπεία με πενικιλίνη αντενδείκνυται λόγω της πιθανής αντοχής των στελεχών του *S.pneumoniae* στην πενικιλίνη. Πιο συγκεκριμένα, χορηγείται αρχικώς κεφτριαξόνη ή κεφοταξίμη και σε χώρες που παρουσιάζουν μεγάλο ποσοστό υψηλής αντοχής του πνευμονιόκκοκου στην πενικιλίνη, συνδυάζεται με βανκομυκίνη, η οποία διακόπτεται όταν η MIC <0,06 mg/ml για την πενικιλίνη ή <0,25mg/ml για τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς (κεφτριαξόνη-κεφοταξίμη). Στην Ελλάδα το ποσοστό της υψηλής αντοχής στην πενικιλίνη είναι απαγορευτικό για την εμπειρική χορήγηση της, ενώ η αντοχή στην κεφτριαξόνη/κεφοταξίμη ειδικώς για τα μηνιγγιτιδικά στελέχη είναι πολύ χαμηλή. Λόγω της βαρύτητας της νόσου η εμπειρική χορήγηση βανκομυκίνης θεωρείται απαραίτητη, μέχρι να διευκρινιστεί μικροβιολογικά το παθογόνο αίτιο και η ευαισθησία<sup>(9)</sup>. Τέλος η εμπειρική αγωγή για τα άτομα άνω των 50 ετών περιλαμβάνει την συμπληρωματική χορήγηση της αμπικιλλίνης με σκοπό την ολοκληρωμένη κάλυψη ακόμα και από την *L.monocytogenes*, η οποία παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σ' αυτές τις ηλικίες.

Παράλληλα η χορήγηση της εμπειρικής αγωγής διαφοροποιείται μερικώς σε άλλες ηλικίες. Για παράδειγμα στα νεογνά που είναι 2-3 εβδομάδων, η προτεινόμενη εμπειρική αγωγή περιλαμβάνει την χορήγηση αμπικιλλίνης σε συνδυασμό με κάποιο αντιβιοτικό της ομάδας των αμινογλυκοσίδων ή των κεφαλοσπορινών γ' γενεάς με προτίμηση στην κεφοταξίμη. Στα νεογνά με όψιμη έναρξη της μηνιγγίτιδας το αντιβιοτικό σχήμα τροποποιείται ξανά και περιλαμβάνει κάποιο αντισταφυλοκοκκικό αντιβιοτικό όπως την ναφσιλλίνη ή την βανκομυκίνη σε συνδυασμό με την κεφοταξίμη ή την κεφαζιδίκη με ή χωρίς την παράλληλη χορήγηση ενός αντιβιοτικού της ομάδας των αμινογλυκοσίδων<sup>(187)</sup>. Συμπληρωματικά στα βρέφη που έχουν συμπληρώσει τον πρώτο μήνα ζωής, προτεινόμενη εμπειρική αγωγή αποτελεί η χορήγηση της βανκομυκίνης σε συνδυασμό με τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς (κεφτριαξόνη-κεφοταξίμη)<sup>(185)</sup>. Στα άτομα της τρίτης ηλικίας καθώς και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, η συνήθης εμπειρική αγωγή που εφαρμόζεται περιλαμβάνει την χορήγηση κεφαλοσπορινών γ' γενεάς μαζί με την αμπικιλλίνη σε συνδυασμό με την βανκομυκίνη σε περίπτωση παρουσίας αντοχής στις κεφαλοσπορίνες στο στέλεχος του *S.pneumoniae*<sup>(185,189)</sup>. Τέλος σε περιπτώσεις νοσοκομειακής μηνιγγίτιδας η εμπειρική αγωγή τροποποιείται και προσαρμόζεται αναλόγως της κατάστασης του ασθενούς. Για παράδειγμα σε προσβολή από μηνιγγίτιδα ύστερα από νευροχειρουργική επέμβαση, από διεισδυτικό τραύμα είτε μετά από κάταγμα βάσης κρανίου σε ασθενείς με παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, είναι δυνατόν να οφείλεται σε σταφυλόκοκκο και σε αερόβιο Gram αρνητικό μικροοργανισμό<sup>(190,191,192)</sup>. Γι' αυτό το λόγο η χορήγηση βανκομυκίνης σε συνδυασμό με την κεφεπίμη, την κεφαζιδίκη ή την μεροπενέμη συστήνεται κυρίως σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα ύστερα από νευροχειρουργική επέμβαση<sup>(190,185,192)</sup>.

Ενώ στου ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα ύστερα από κάταγμα βάσης κρανίου ή κάποια ΩΡΑ επέμβαση, η εμπειρική αγωγή περιλαμβάνει την χορήγηση κεφαλοσπορινών γ' γενεάς και βανκομυκίνης υπό την υποψία ανθεκτικότητας των κεφαλοσπορινών στον *S.pneumoniae*. (192-196).

## Αγωγή Βάση του Παθογόνου αιτίου

### **Neisseria Meningitidis:**

Στην μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από τον μηνιγγιτιδόκοκκο οι κατευθυντήριες οδηγίες υπαγορεύουν ως φάρμακο εκλογής την κρυσταλλική πενικιλίνη G ή την αμπικιλίνη (185). Παρ' όλο που έχουν ανακαλυφθεί μηνιγγιτιδοκοκκικά στελέχη με μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη (MIC 0,1-1mg/ml) τόσο στην Ευρώπη όσο στις ΗΠΑ και στην Αφρική, η κλινική σημασία αυτής της αντοχής δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί (197,198,199,9). Όσον αφορά την Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα αντοχής της *N.meningitis* στην πενικιλίνη. Συμπληρωματικά έχουν αναφερθεί ελάχιστες αποτυχίες στην θεραπεία με πενικιλίνη ανά τον κόσμο όμως μία ισπανική μελέτη που διεξήχθη το 1986 σε ένα παιδιατρικό νοσοκομείο με σκοπό την εξέλιξη της αντίστασης της πενικιλίνης στην *N.meningitidis*, πέτυχε να αυξήσει το ποσοστό της αντοχής της από 9,1% σε 71,4 % μέσα σε ένα χρόνο (200).

Η παραπάνω μελέτη σε συνδυασμό με άλλη μία εξίσου ισπανική που περιέγραψε τον συσχετισμό ανάμεσα στην μειωμένη ευαισθησία στην πενικιλίνη και του αυξημένου ρίσκου πρόκλησης νευρολογικών επιπλοκών ή ακόμη και θανάτου, αποτέλεσαν την αιτία μερικής διαφοροποίησης των κατευθυντήριων γραμμών (197). Έτσι στα περιστατικά με υποψία μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας η οποία έχει προκληθεί από βακτηριακά στελέχη πιθανότατα ανθεκτικά στην πενικιλίνη, βάση των τοπικών επιδημιολογικών δεδομένων, εφαρμόζεται η χορήγηση ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη) μέχρις ότου να διευκρινιστεί *in vitro* η ακριβής ευαισθησία (185). Η διάρκεια της θεραπείας στη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα είναι 7 ημέρες ανεξαρτήτως του είδους του αντιβιοτικού (πενικιλίνη ή κεφτριαξόνη/κεφοταξίμη), διότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών σε συγκριτικές κλινικές δοκιμές, έχει θεραπευτεί την 4<sup>η</sup> ή τη 5<sup>η</sup> ημέρα της θεραπείας<sup>(9)</sup>.

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως η φαρμακευτική αγωγή παραμένει ίδια σε όλες τις ηλικίες και διαφοροποιείται μόνο όσον αφορά την δοσολογία και την εμφάνιση αντοχής του εκάστοτε μικροβιακού στελέχους.

### **Streptococcus Pneumoniae:**

Στην περίπτωση της μηνιγγίτιδας προκαλούμενης από τον πνευμονιόκοκκο, φάρμακα εκλογής αποτελούν εξίσου η κρυσταλλική πενικιλίνη G ή η αμπικιλίνη μόνο όμως όσον αφορά τα ευαίσθητα στελέχη του παθογόνου με MIC < 0,1mg/ml. Είναι γεγονός πως η αύξηση της αντοχής του πνευμονιόκοκκου έναντι στα φάρμακα αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα των ημερών μας καθώς τα ποσοστά αντοχής του στελέχους αυτού έναντι στην πενικιλίνη αγγίζουν μέχρι και το 35% σε κάποιες πολιτείες της Αμερικής (201,189,202). Επίσης η αντοχή αυτή του *S.pneumoniae* έναντι στην πενικιλίνη, συχνά συμπίπτει με μία μειωμένη ευαισθησία σε άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες και στην τελική δημιουργία βακτηρίων ανθεκτικών σε πολλαπλά φάρμακα, με αποτέλεσμα την αποτυχία στην αποτελεσματική θεραπεία της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας (202). Στη συνέχεια δοκιμές έδειξαν ότι η χρήση

της πενικιλίνης ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις που υπάρχει χαμηλή έως μέτρια ευαισθησία του *S.pneumoniae* σ' αυτή, ακόμα και αν η πενικιλίνη χρησιμοποιηθεί σε επαρκείς δόσεις, φαίνεται ότι τα επίπεδα της στο ENY θα είναι ακόμη ανεπαρκή προκειμένου να καταπολεμήσουν τα ανθεκτικά αυτά στελέχη <sup>(203)</sup>.

Γι' αυτό το λόγο για τα στελέχη του *S.pneumoniae* με ενδιάμεση αντοχή (MIC 0,1-1mg/ml) συνίσταται η χορήγηση κεφτριαξόνης ή κεφοταξίμης ως μονοθεραπεία υπό την προϋπόθεση ότι η MIC <0,25mg/ml. Επίσης ο συνδυασμός κεφαλοσπορίνης με βανκομυκίνη έχει αποδειχτεί συνεργικός σε πειραματική μηνιγγίτιδα, αλλά δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να το επικυρώνουν. Μεγάλη προσοχή δε, απαιτείται στην συνχορήγηση δεξαμεθαζόνης και βανκομυκίνης καθώς η πρώτη μειώνει την διαβατότητα της δεύτερης στον ENY, γι' αυτό και ο πιο δόκιμος συνδυασμός στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα με υποψία αντοχής του *S.pneumoniae* στην πενικιλίνη, είναι η χρήση κεφαλοσπορινών γ' γενεάς, βανκομυκίνης και ριφαμπικίνης <sup>(9)</sup>. Στα παιδιά παρ' όλα αυτά η διαβατότητα της βανκομυκίνης δεν επηρεάζεται με την συνχορήγηση δεξαμεθαζόνης και έτσι μπορεί να δοθεί η βανκομυκίνη όταν υπάρχει ένδειξη. Η βανκομυκίνη όμως δεν χορηγείται ποτέ ως μονοθεραπεία. Αντίθετα η κεφαζιδίμη δεν πρέπει να χορηγείται στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα καθότι στερείται ειδικής δράσης έναντι στο παθογόνο.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχουν αποσπάσει επίσης και τα νεότερα β-λακταμικά αντιβιοτικά (κεφεπίμη, μεροπενέμη, ερταπενέμη), οι κινολόνες (γαρενοξασίνη, γεμιφλοξασίνη, γατιφλοξασίνη και μοξιφλοξασίνη) και οι λιποπεπτίδες όπως η δαπτομυκίνη, για την θεραπεία της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας με έμφαση στα ανθεκτικά στελέχη του παθογόνου αυτού λόγω της πλεονεκτικής τους διαβατότητας στο ENY <sup>(204,205)</sup>. Η μείωση επίσης της απελευθέρωσης των ανοσοδιεγερτικών συστατικών του κυτταρικού τοιχώματος του παθογόνου που προκαλείται από τα αντιβιοτικά, μπορεί στο μέλλον να αποδειχθεί μια πολύ αποτελεσματική στρατηγική <sup>(204)</sup>. Η διάρκεια της θεραπείας στην περίπτωση της πνευμονιοκοκκικής μηνιγγίτιδας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA το 2004 θα πρέπει να είναι 10-14 ημέρες. Όταν όμως πρόκειται για κάποιο στέλεχος με ενδιάμεση ή πλήρη αντοχή στην πενικιλίνη ενδείκνυται η διενέργεια δεύτερης ONΠ, 48 ώρες μετά την έναρξη της αγωγής, για να διαπιστωθεί ο βαθμός αποστείρωσης του ENY <sup>(9)</sup>.

### **Haemophilus Influenzae:**

Στην εφαρμογή αποτελεσματικής θεραπείας για την μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από τον αιμόφιλο της ινφλουένζας δύο είναι τα βασικά προβλήματα που προέκυψαν ανά τα χρόνια. Αρχικό πρόβλημα αποτελεί η ανάπτυξη αντοχής της χλωραμφενικόλης έναντι στον αιμόφιλο και η πιθανή της αντίδραση με τις β-λακτάμες που παράγουν τα στελέχη του αιμόφιλου. Ακόλουθο εμπόδιο δημιουργούν επίσης οι β-λακτάμες που όπως προαναφέρθηκε εκκρίνονται από τα στελέχη του αιμόφιλου σε μεγάλα ποσοστά και δεν επιτρέπουν την εμπειρική χορήγηση της αμπικιλίνης ή ακόμη και της πενικιλίνης καθώς τις διασπούν <sup>(185,9)</sup>. Το ποσοστό της απομόνωσης στελεχών του αιμόφιλου που παράγουν β-λακτάμες, έχει παρουσιάσει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες και μειώθηκε ελάχιστα μετά την εισαγωγή των συζευγμένων εμβολίων κατά του αιμόφιλου. Τα ποσοστά ποικίλουν ανάλογα με τις γεωγραφικές περιοχές και έτσι παρατηρείται ένα ποσοστό 15% στην Αγγλία, 26% στις ΗΠΑ, 42% στην Ισπανία και μία μεγάλη αύξηση στην Ιαπωνία από 6% σε 35% μέσα σε 4 χρόνια. Η τελευταία αυτή αύξηση των ποσοστών σε ανθεκτικά στελέχη του αιμόφιλου στην αμπικιλίνη που παράγουν β-λακτάμες, οδήγησε στην χρήση γ-γενεάς κεφαλοσπορινών (κεφοταξίμη ή κεφτριαξόνη) σε συνδυασμό με την μεροπενέμη για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του αιμόφιλου <sup>(206,207,208,)</sup>.

Παρ' όλα αυτά στο θεραπευτικό σχήμα που συνδυάζει την χορήγηση χλωραμφενικόλης και αμπικιλίνης, μέχρι την διαπίστωση της ευαισθησίας στην αμπικιλίνη ή μη, προτιμάται πλέον η διακοπή της χλωραμφενικόλης και η αντικατάστασή της από την κεφτριαξόνη ή την κεφοταξίμη διότι : α) το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι το ίδιο β) αποφεύγεται η γνωστή παρενέργεια που προκαλεί η χλωραμφενικόλη στον μυελό των οστών και γ) παρακάμπτεται το πιθανό πρόβλημα του ανταγωνισμού της χλωραμφενικόλης με τις β-λακτάμες. Συμπληρωματικά η θεραπεία με κεφουροξίμη αν και έχει χρησιμοποιηθεί στην πλειονότητα των περιπτώσεων με επιτυχία, πλέον δεν προτιμάται διότι έχει διαπιστωθεί ότι οι κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς υπερέχουν τόσο στην ταχύτητα αποστείρωσης του EΝΥ όσο και στην παρουσίαση χαμηλότερων ποσοστών απώλειας της ακοής σε σχέση με την κεφουροξίμη. Στην περίπτωση επίσης της μηνιγγίτιδας από τον αιμόφιλο της ινφλουένζας και σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες της IDSA του 2004, η διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής έχει οριστεί να είναι 7 ημέρες. Η διάρκεια αυτή των 7 ημερών έχει αποδειχτεί ότι στην περίπτωση του αιμόφιλου είναι η κατάλληλη διότι με την προσθήκη και άλλων ημερών αγωγής, το θεραπευτικό αποτέλεσμα παραμένει το ίδιο.<sup>(9)</sup>

### **Listeria Monocytogenes:**

Σαν θεραπεία 1<sup>ης</sup> επιλογής στην μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από λιστέρια μονοκυτταρική, θέση έχουν η αμπικιλίνη και η πενικιλίνη, οι οποίες παρουσιάζουν ειδική αποτελεσματικότητα έναντι του παθογόνου και θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην εμπειρική αγωγή για τους ανοσοκατεσταλμένους και τους ηλικιωμένους ασθενείς (63,209,210,211). Παρ' όλα αυτά οι κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς στην περίπτωση της λιστέριας δεν βρίσκουν καμία εφαρμογή και παράλληλα η χορήγηση της χλωραμφενικόλης μαζί με την βανκομυκίνη *in vitro* εμφανίζουν αποτελεσματικότητα ενώ σε κλινικό επίπεδο αποδεικνύονται εξίσου ανεπαρκείς. Παρόμοια ανεπάρκεια παρουσιάζουν στην κλινική τους εφαρμογή και οι αμινογλυκοσίδες, με μία σχετική μελέτη να υποδεικνύει την πρόκληση θεραπευτικών λαθών με την χορήγηση τους, ακόμα και την αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας<sup>(209,212)</sup>. Συμπληρωματικά πρώτης επιλογής εναλλακτική θεραπεία για την μηνιγγίτιδα από *L.monocytogenes* αποτελεί η χορήγηση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης ειδικά επί αλλεργίας στην πενικιλίνη<sup>(209, 9)</sup>. Οι καρβαπενέμες μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης και ως εναλλακτική θεραπεία αλλά όχι ως πρώτη επιλογής καθώς *in vitro* παρουσιάζουν δραστηριότητα αλλά κλινικά εμφανίζουν εξασθενημένα αποτελέσματα<sup>(9)</sup>. Τέλος, η θεραπεία στην μηνιγγίτιδα από *L.monocytogenes* έχει μέση διάρκεια 25 ημέρες σύμφωνα με τις οδηγίες της IDSA.

### **Streptococcus Agalactiae:**

Ο *S.agalactiae* παρουσιάζει ευαισθησία στην πενικιλίνη, στην αμπικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες. Θεραπεία εκλογής αποτελεί ο συνδυασμός κρυσταλλικής πενικιλίνης G ή αμπικιλίνης με γενταμικίνη, ο οποίος βασίζεται σε *in vitro* πληροφορίες, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί με συγκριτικές κλινικές μελέτες μονοθεραπείας με πενικιλίνη ή αμπικιλίνη έναντι του συνδυασμού τους. Επιπλέον ο συνδυασμός πλεονεκτεί έναντι της μονοθεραπείας, λόγω της αναφερόμενης ανοχής του *S.agalactiae* στην πενικιλίνη. Συμπληρωματικά αντοχή έναντι στα μακρολιδικά αντιβιοτικά και στις αμινογλυκοσίδες έχουν παρουσιάσει σε μεμονωμένες περιπτώσεις τα στελέχη του *S.agalactiae*<sup>(213,214)</sup>. Παρ' όλη την αντοχή στις



αμινογλυκοσίδες, ο συνδυασμός της πενικιλίνης με ένα αντιβιοτικό της ομάδας των αμινογλυκοσίδων αποτελεί την κλασσική θεραπεία της στρεπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας στα νεογνά <sup>(214,183,215)</sup>. Εναλλακτική θεραπεία έναντι του *S.agalactiae* αποτελούν οι κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς σε συνδυασμό με την βανκομυκίνη. Τέλος, η διάρκεια της θεραπείας ορίζεται στις 14-21 ημέρες <sup>(9)</sup>.

### **Gram - Αρνητικά βακτηρίδια:**

Στην μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από Gram αρνητικά βακτηρίδια με τα πιο κοινά εξ αυτών την κλεμπσιέλλα, την *E.coli*, την ψευδομονάδα *aeruginosa* και το ακινητοβακτηρίδιο (*A.baumannii*), προσβάλλονται συνήθως νεογνά εκτός και αν πρόκειται για μετατραυματική, μετεγχειρητική μηνιγγίτιδα ή μηνιγγίτιδα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς <sup>(9)</sup>. Όσον αφορά το θεραπευτικό σχήμα που εφαρμόζεται στις Gram αρνητικές μηνιγγίτιδες, πρέπει να αναφερθεί πως με την εισαγωγή των κεφαλοσπορινών γ' γενεάς η πρόγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας λόγω των συγκεκριμένων παθογόνων, έχει βελτιωθεί σημαντικά <sup>(185)</sup>. Παράλληλα τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται μια απότομη αύξηση της αντοχής ιδιαίτερα των στελεχών του ακινητοβακτηριδίου σε πολλά αντιβιοτικά σκευάσματα <sup>(216,217)</sup>. Παρ' όλα αυτά η κεφτριαξόνη και η κεφοταξίμη θεωρούνται ακόμα κατάλληλη αγωγή για τις Gram αρνητικές μηνιγγίτιδες. Πιο ειδικά, στην περίπτωση συνύπαρξης μηνιγγίτιδας και shunt, χρησιμοποιούνται και οι αμινογλυκοσίδες αλλά πάντα σε συνδυασμό με τις β-λακτάμες όπως πχ η αζτρεονάμη που έχει εφαρμοστεί επιτυχώς. Συμπληρωματικά η χορήγηση κεφταζιδίμης ενδείκνυται μόνο στην μηνιγγίτιδα από *P.aeruginosa*. Αντίθετα η ιμιπενέμη συνιστάται μόνο αν αποτελεί το μοναδικό φάρμακο βάση του ελέγχου ευαισθησίας (συμβαίνει συνήθως στις νοσοκομειακές μηνιγγίτιδες) διότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα σπασμών, ενώ η μεροπενέμη προτιμάται αντ' αυτής εφόσον όμως ενδείκνυται βάση του αντιβιογράμματος. Η μοξιφλοξασίνη πάλι, δίδεται μόνο σε ενήλικες και έχει ισχυρές αντενδείξεις στην χορήγηση της σε νεογνά και παιδιά για την θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Τέλος η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 3 εβδομάδες <sup>(9)</sup>.

Antimicrobial agent	Total daily dose (dosing interval in hours)			
	Neonates, age in days		Infants and children	Adults
	0–7 <sup>a</sup>	8–28 <sup>a</sup>		
Amikacin <sup>b</sup>	15–20 mg/kg (12)	30 mg/kg (8)	20–30 mg/kg (8)	15 mg/kg (8)
Ampicillin	150 mg/kg (8)	200 mg/kg (6–8)	300 mg/kg (6)	12 g (4)
Aztreonam	...	...	...	6–8 g (6–8)
Cefepime	...	...	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Cefotaxime	100–150 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	225–300 mg/kg (6–8)	8–12 g (4–6)
Ceftazidime	100–150 mg/kg (8–12)	150 mg/kg (8)	150 mg/kg (8)	6 g (8)
Ceftriaxone	...	...	80–100 mg/kg (12–24)	4 g (12–24)
Chloramphenicol	25 mg/kg (24)	50 mg/kg (12–24)	75–100 mg/kg (6)	4–6 g (6) <sup>c</sup>
Ciprofloxacin	...	...	...	800–1200 mg (8–12)
Gatifloxacin	...	...	...	400 mg (24) <sup>d</sup>
Gentamicin <sup>b</sup>	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
Meropenem	...	...	120 mg/kg (8)	6 g (8)
Moxifloxacin	...	...	...	400 mg (24) <sup>d</sup>
Nafcillin	75 mg/kg (8–12)	100–150 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	9–12 g (4)
Oxacillin	75 mg/kg (8–12)	150–200 mg/kg (6–8)	200 mg/kg (6)	9–12 g (4)
Penicillin G	0.15 mU/kg (8–12)	0.2 mU/kg (6–8)	0.3 mU/kg (4–6)	24 mU (4)
Rifampin	...	10–20 mg/kg (12)	10–20 mg/kg (12–24) <sup>e</sup>	600 mg (24)
Tobramycin <sup>b</sup>	5 mg/kg (12)	7.5 mg/kg (8)	7.5 mg/kg (8)	5 mg/kg (8)
TMP-SMZ <sup>f</sup>	...	...	10–20 mg/kg (6–12)	10–20 mg/kg (6–12)
Vancomycin <sup>g</sup>	20–30 mg/kg (8–12)	30–45 mg/kg (6–8)	60 mg/kg (6)	30–45 mg/kg (8–12)

**NOTE.** TMP-SMZ, trimethoprim-sulfamethoxazole.

<sup>a</sup> Smaller doses and longer intervals of administration may be advisable for very low-birth weight neonates (<2000 g).

<sup>b</sup> Need to monitor peak and trough serum concentrations.

<sup>c</sup> Higher dose recommended for patients with pneumococcal meningitis.

<sup>d</sup> No data on optimal dosage needed in patients with bacterial meningitis.

<sup>e</sup> Maximum daily dose of 600 mg.

<sup>f</sup> Dosage based on trimethoprim component.

<sup>g</sup> Maintain serum trough concentrations of 15–20 µg/mL.

Matthijs C. Brouwer, Allan R. Tunkel, and Diederik van de Beek. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, July 2010, p:478

### 5.3.1 Εναλλακτικές μέθοδοι στην θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας .

#### Δεξαμεθαζόνη

Ανάμεσα στις εναλλακτικές μορφές θεραπείας της μηνιγγίτιδας, μεγάλο ενδιαφέρον έχει αποσπάσει ειδικά τα τελευταία χρόνια, η χορήγηση κορτικοστεροειδών και ειδικότερα δεξαμεθαζόνης. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις, ότι οι νεκρωτικές βλάβες του ενδοθελίου των τριχοειδών και των εγκεφαλικών κυττάρων, που καθορίζουν την βαρύτητα αλλά και τα νευρολογικά επακόλουθα της μηνιγγίτιδας, οφείλονται σε διάφορους παράγοντες. Οι πιο

βασικοί εξ αυτών είναι οι βιολογικά δραστικές ουσίες, τα προϊόντα της διαδικασίας της φλεγμονής (TNF, ιντερλευκίνη 1β, προσταγλαδίνες, ελεύθερες δραστικές ρίζες) αλλά και οι ενδοτοξίνες (συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των Gram αρνητικών βακτηρίων) ή τα συστατικά του τοιχώματος των Gram θετικών βακτηρίων, που προκύπτουν απ την αθρόα λύση των μικροβίων υπό την επίδραση κυρίως των αντιβιοτικών. Το επακόλουθο οίδημα είναι δυνατόν να περιοριστεί με την χορήγηση μαννιτόλης. Όμως η πρόληψη του οιδήματος, με παρέμβαση στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της γένεσής του είναι εφικτή με την χορήγηση κορτικοειδών και συγκεκριμένα δεξαμεθαζόνης <sup>(138)</sup>. Πολλά πειράματά και μελέτες διεξήχθησαν μέχρις ότου να αποδειχθεί η ωφελιμότητα στην χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Για παράδειγμα σε ζώα με πειραματική μηνιγγίτιδα από *S.pneumoniae*, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση θεραπείας με μεθυλπρεδνιζολόνη μείωνε την αντίσταση εκροής του ENY <sup>(218)</sup> και παράλληλα, η θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη και δεξαμεθαζόνη προκαλούσε ελάττωση του εγκεφαλικού οιδήματος <sup>(219)</sup>. Συμπληρωματικά σε ζώα με πειραματική μηνιγγίτιδα από *H. influenzae* που αντιμετωπίστηκαν μόνο με κεφτριαξόνη ή με κεφταζιδίμη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, παρατηρήθηκε ότι τα ζώα που έλαβαν δεξαμεθαζόνη είχαν ελαφρά αλλά όχι σημαντικά λιγότερο εγκεφαλικό οίδημα με χαμηλότερη ενδοκράνια πίεση και χαμηλότερες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος στο ENY <sup>(220)</sup>.

Με την παράλληλη χορήγηση κεφτριαξόνης και δεξαμεθαζόνης, οι συγκεντρώσεις του TNF και η λευκοκυττάρωση σημείωσε μία μείωση, αν και η συγκέντρωση της ενδοτοξίνης παρέμενε υψηλή. Όταν η δεξαμεθαζόνη χορηγήθηκε μια ώρα μετά την θεραπεία με κεφτριαξόνη, παρατηρήθηκε μικρή ελάττωση των συγκεντρώσεων TNF στο ENY, αλλά υπήρχε ακόμα κάποια μείωση της φλεγμονής. Αυτή η δυσαρμονία μεταξύ των συγκεντρώσεων του TNF και της ελάττωσης της φλεγμονής οφείλεται πιθανότατα στην ικανότητα της δεξαμεθαζόνης να αναστέλλει την απελευθέρωση της IL-1, αλλά όχι του TNF, στο ENY, όταν χορηγείται μετά την προκαλούμενη από τη λύση των βακτηρίων, απελευθέρωση της ενδοτοξίνης <sup>(221)</sup>.

Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης στη δόση των 0,15 mg/kg/6ωρο για 4 ημέρες λίγο πριν ή συγχρόνως με την πρώτη δόση του αντιβιοτικού, σε βρέφη και παιδιά απεδείχθη επωφελής όσον αφορά τις νευρολογικές επιπλοκές και ιδίως στη νευρογενή απώλεια της ακοής. Έτσι σε πρόσφατη διπλή-τυφλή μελέτη στην οποία χορηγήθηκε placebo και κανονική αγωγή βάση τυχαίας επιλογής, που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες, έδειξε ότι οι λήπτες της δεξαμεθαζόνης παρουσίασαν λιγότερα ανεπιθύμητα αποτελέσματα σε αντίθεση με τους υπόλοιπους που έλαβαν το placebo. Ειδικότερα τα αποτελέσματα ήταν πιο ευνοϊκά για την υποομάδα με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα <sup>(222)</sup>. Παρόμοια μελέτη διεξήχθη με ομάδα-στόχο τα παιδιά και έδειξε ότι οι λήπτες της δεξαμεθαζόνης παρουσίασαν μείωση των δεικτών της μηνιγγικής φλεγμονής και μείωση των ακουστικών και λοιπών νευρολογικών επιπλοκών, σε σχέση με τους λήπτες της placebo αγωγής. Επίσης τα ευνοϊκότερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην υποομάδα με μηνιγγίτιδα από *H.influenzae* <sup>(223)</sup>. Εξίσου ευνοϊκά αποτελέσματα με σαφή μείωση της θνητότητας και των νευρολογικών επιπλοκών παρατηρήθηκαν και σε μηνιγγίτιδα από *S.pneumoniae* σε ποσοστό 50% κυρίως σε περιπτώσεις όπου ο πνευμονιόκοκκος δεν είναι ανθεκτικός στην βανκομυκίνη. Παράλληλα νέες συγκριτικές μελέτες σε ενήλικες έδειξαν ότι η αύξηση της θεραπευτικής δόσης της δεξαμεθαζόνης σε 10mg ανά 6ωρο για 4 ημέρες, έχει ευνοϊκότερα αποτελέσματα καθώς α) μείωσε την θνητότητα με στατιστικώς σημαντική διαφορά και β) μειώθηκε η δυσμενής έκβαση της νόσου, η οποία αφορούσε κυρίως τον βαθμό αναπηρίας. Συμπληρωματικά παρατηρήθηκε ότι η δεξαμεθαζόνη είχε καλύτερη δράση σε περιπτώσεις μέτριας και ελαφριάς μηνιγγίτιδας κατά το χρόνο εισαγωγής στο νοσοκομείο <sup>(9)</sup>.

Ως καταλληλότερος χρόνος χορήγησης της πρώτης δόσης των κορτικοειδών ορίζονται τα 20 λεπτά πριν ή ταυτόχρονα με την λήψη της 1<sup>ης</sup> δόσης της αντιβίωσης. Εάν δοθεί αργότερα δεν προλαμβάνεται η διαδικασία της φλεγμονής. Ανεπιθύμητες δράσεις της δεξαμεθαζόνης δεν έχουν αποδειχθεί παρά μόνο το γεγονός ότι η χορήγηση της μειώνει την ικανότητα των αντιβιοτικών να διαπεράσουν το ΚΝΣ, με την ανησυχία των ερευνητών να εστιάζεται στην πιθανή παρεμπόδιση της εκρίζωσης των ανθεκτικών στελεχών του πνευμονιόκκοκου <sup>(95,224,225)</sup>.

### **Άλλες Θεραπείες**

Εκτός από την χορήγηση κορτικοστεροειδών, τελευταία μελετάται η ωφελιμότητα της χορήγησης αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και άλλων φαρμακευτικών ενώσεων όπως α) λιπολισακαριδικών-εξουδετερωτικών πρωτεϊνών, β) αντισωμάτων έναντι των κυτταροκινών και γ) αντικυτταροτοξικών παραγόντων. Οι μελέτες αυτές βρίσκονται ακόμα σε πρώιμα πειραματικά στάδια και μέχρι στιγμής διαφαίνεται η πιθανότητα εξέλιξης και εισαγωγής τους μελλοντικά στην θεραπεία της μηνιγγίτιδας <sup>(226,227)</sup>.

### **Συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία**

Βασικό μέλημα στην υποστηρικτική θεραπεία της μηνιγγίτιδας είναι η διατήρηση της επαρκούς εγκεφαλικής αιμάτωσης και η διαχείριση της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης ειδάλλως οι επιπλοκές που θα προκληθούν μπορεί να είναι μη-αναστρέψιμες. Η διατήρηση επίσης της φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης είναι εξέχουσας σημασίας και για την επίτευξη του σκοπού αυτού μπορεί να απαιτείται η χορήγηση αγγειοδραστικών ουσιών όπως η ντοπαμίνη και η δοβουταμίνη. Επίσης περιορισμός λήψης υγρών συστήνεται μόνο στους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αφυδάτωση και έχουν συμπτώματα μη φυσιολογικής έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης με επακόλουθη πρόκληση υπονατριάμιας.

Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι ο περιορισμός λήψης υγρών προκαλεί μείωση του εγκεφαλικού οιδήματος ειδικά στα παιδιά, ενώ αν εφαρμοστεί περιορισμός των υγρών σε συνυπάρχουσα υποοογκαιμία μπορεί να προκληθεί μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης <sup>(228)</sup>. Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για την μείωση της ενδοκράνιας πίεσης περιλαμβάνουν την χορήγηση αντιπυρετικών σκευασμάτων, την αποφυγή αιφνίδιων και γρήγορων διαδικασιών όπως η διασωλήνωση και η ενδοτραχειακή αναρρόφηση, την ανύψωση της κλίνης στις 30°, τον μακροπρόθεσμο αερισμό του ασθενούς, την χρήση μαννιτόλης και την θεραπεία με υψηλές δόσεις βαρβιτουρικών. Τέλος η διαχείριση και η πρόληψη των σπασμών μπορεί να επιτευχθεί με την χορήγηση αντισπασμωδικής αγωγής όπως βενζοδιαζεπίνες, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup>

### 6.1 Επιπλοκές της Μηνιγγίτιδας

Τα άτομα που προσβάλλονται από βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι δυνατόν να αναπτύξουν επιπρόσθετα προβλήματα στα αρχικά στάδια της νόσου των οποίων η βαρύτητα ποικίλει από κοινές επιπλοκές σε μη αναστρέψιμες. Τα προβλήματα αυτά μπορεί να απαιτούν ειδική αντιμετώπιση και μερικές φορές να υποδηλώνουν σοβαρή νόσο ή χειρότερη πρόγνωση της. Έτσι μπορεί να πυροδοτηθεί σήψη, ένα σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης που χαρακτηρίζεται από χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, ταχύπνοια και υψηλή ή αφύσικα χαμηλή θερμοκρασία. Πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση είναι δυνατόν να εμφανιστεί νωρίς, ιδιαίτερα άλλα όχι αποκλειστικά, στην μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο.

Η παραπάνω εκρηκτική κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αιμάτωση των υπόλοιπων ζωτικών οργάνων.<sup>(183)</sup> Σπάνια αλλά όχι μικρότερης σημαντικότητας είναι η εκδήλωση νευρολογικών βλαβών όπως πάρεση των κρανιακών νεύρων ειδικά της 6ης, της 7ης και της 8ης εγκεφαλικής συζυγίας<sup>(9,229)</sup>, υποσκληρίδια συλλογή, εμπύημα, εγκεφαλικό απόστημα, αταξία, επιληπτικές κρίσεις, τύφλωση και αποφρακτικός υδροκέφαλος.<sup>(3,230)</sup> Στα παιδιά το πιο συχνό νευρολογικό συνεπακόλουθο της νόσου είναι η κώφωση, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 5-10% και είναι μη αναστρέψιμο<sup>(3,231,232)</sup>. Συμπληρωματικά οι μη πυώδεις επιπλοκές της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου, με συχνότερες την αρθρίτιδα και το οζώδες ερύθημα, φαίνεται να προκαλούνται από την μεσολάβηση των ανοσοσυμπλεγμάτων και γίνονται εμφανείς 4-9 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου<sup>(3,135)</sup>.

#### Πιο αναλυτικά

Η εκδήλωση εγκεφαλικού οιδήματος με αυξημένη ενδοκράνια πίεση δεν είναι καθόλου σπάνιο φαινόμενο και μπορεί να προκαλέσει εγκολεασμό του εγκεφάλου. Χαρακτηριστικά στοιχεία της κατάστασης αυτής είναι η σταδιακή ελάττωση του επιπέδου συνείδησης, η απουσία του αντανακλαστικού της κόρης στο φώς και η δυσκαμψία. Άλλο συνεπακόλουθο του εγκεφαλικού οιδήματος είναι η παρακώλυση της κυκλοφορίας του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) γύρω από τον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την πρόκληση υδροκέφαλου. Άλλη σημαντική επιπλοκή που μπορεί να προκαλέσει η φλεγμονή των μηνίγγων είναι οι ανωμαλίες στην λειτουργία των κρανιακών νεύρων, μιας ομάδας νεύρων που αναδύονται από το στέλεχος του εγκεφάλου και νευρώνουν την περιοχή του κρανίου και του αυχένα, ενώ μεταξύ άλλων ελέγχουν τις οφθαλμικές κινήσεις, τους μύες του προσώπου και την ακοή.<sup>[183,230]</sup> Σημαντικά προβλήματα όπως ελλείμματα στην όραση έως και πλήρη απώλεια της ακοής, μπορεί να παραμείνουν μετά από ένα επεισόδιο μηνιγγίτιδας.<sup>(183)</sup>

Στη συνέχεια η πιθανή φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) και των αιμοφόρων αγγείων (εγκεφαλική αγγειίτιδα), καθώς και ο σχηματισμός θρόμβων στις φλέβες (θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου), έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση αδυναμίας,

απώλειας των αισθήσεων και τέλος την πρόκληση ανώμαλης κινητικότητας ή λειτουργικότητας του μέρους του σώματος το οποίο εξυπηρετείται από τις προσβεβλημένες περιοχές του εγκεφάλου.<sup>(183,189)</sup> Μία εξίσου συχνή επιπλοκή στην βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων οι οποίες εκδηλώνονται για ποικίλους λόγους. Για παράδειγμα στα παιδιά οι κρίσεις είναι συχνές από τα αρχικά στάδια της μηνιγγίτιδας (30% των περιπτώσεων) και δεν υποδηλώνουν απαραίτητα κάποια υποκείμενη αιτία.<sup>(185)</sup> Σε άλλες όμως περιπτώσεις οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να είναι αποτέλεσμα αυξημένης πίεσης, αλλά και ύπαρξης φλεγμονωδών εστιών στον εγκέφαλο.<sup>(189)</sup> Αντίθετα οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις (οι επιληψίες που αφορούν ένα μόνο μέλος ή σημείο του σώματος), οι εμμένουσες κρίσεις, οι επιληψίες όψιμης έναρξης και αυτές που δεν ελέγχονται εύκολα με τη φαρμακευτική αγωγή, αποτελούν δείκτες φτωχότερης μακροπρόθεσμης πρόγνωσης.<sup>(183)</sup>

Εκτός των νευρολογικών επιπλοκών άλλη επιπλοκή είναι η περιφερική κυκλοφορική καταπληξία, η οποία και αποτελεί μία από τις σοβαρότερες επιπλοκές και συμβαίνει, κατά κανόνα, την πρώτη μέρα νοσηλείας του ασθενούς. Χαρακτηρίζεται από την αποτυχία διατήρησης της ικανοποιητικής αιμάτωσης των ιστών και των ποικίλων ζωτικών οργάνων με αποτέλεσμα πρόκληση αιμορραγικής καταπληξίας (shock) και την επακόλουθη πολυοργανική ανεπάρκεια. Το παραπάνω σύνδρομο συνδυάζεται συχνά με την ύπαρξη μηνιγγιτιδοκοκκαιμίας χωρίς όμως να αποκλείεται και ως συνέπεια άλλων μικροβίων.<sup>(9)</sup> Παράλληλα η κεραυνοβόλος πορφύρα αποτελεί άλλη μια από τις σοβαρές επιπλοκές της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου και εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 15-25% των ατόμων με μηνιγγιτιδοκοκκαιμία.<sup>(233)</sup>

Άλλη επιπλοκή, από τις βαρύτερες και απειλητικότερες για την ανθρώπινη ζωή, είναι η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), δηλαδή η υπέρμετρη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Η ΔΕΠ γίνεται κλινικά εμφανής με την επέκταση υποδόριων αιμορραγιών, την γαστρορραγία, ή τις αιμορραγίες των ούλων ή αλλιώς αιμορραγίες στις θέσεις των φλεβοκεντήσεων. Έτσι οι οξείες επιπλοκές σχετίζονται συνήθως με τον συνδυασμό εμφάνισης της αγγειίτιδας, της ΔΕΠ και της υπότασης στην σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο<sup>(234)</sup> όπου μπορεί να προκληθεί τόσο απόφραξη της αιματικής ροής προς τα διάφορα όργανα όσο και παράδοξη αύξηση του κινδύνου για αιμορραγίες. Σπάνιες εκδηλώσεις στην μηνιγγιτιδοκοκκική νόσο και στην πνευμονιοκοκκική νόσο είναι η εμφάνιση γάγγραινας των άκρων και<sup>(183)</sup> επινεφριδιακής αιμορραγίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει στο σύνδρομο Waterhouse-Friderichsen, το οποίο είναι συχνά θανατηφόρο.<sup>(235)</sup> Τέλος, κατά την οξεία λοίμωξη μπορεί ακόμη να εκδηλωθούν: επιπεφυκίτιδα, αρθρίτιδα, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, πνευμονία, περιτονίτιδα και νεφρικά έμφρακτα<sup>(236)</sup>.

Παλαιότερα ως επιπλοκή της μηνιγγίτιδας θεωρούταν και η ακατάλληλη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης και συνίστατο περιορισμός υγρών, ενώ σήμερα θεωρείται ότι αποτελεί απάντηση του ξενιστή στην υποοογκαιμία και η ελεύθερη λήψη υγρών θεωρείται η πλέον επωφελής για τη διατήρηση σταθερής αρτηριακής πίεσης.<sup>(9)</sup>

Συμπερασματικά, οι επιπλοκές της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι ποικίλες και είναι ικανές να προσβάλλουν τόσο το νευρικό όσο και το κυκλοφορικό σύστημα με πολύ σοβαρές και συνήθως μη αναστρέψιμες συνέπειες για τον ασθενή γι' αυτό η έγκαιρη διάγνωση και η συνεχής επαγρύπνηση μπορεί να αποδειχθούν αποτελεσματικά όπλα στα χέρια του υπεύθυνου ιατρού και του λοιπού προσωπικού.

## 6.2 Πρόγνωση

Η θνητότητα καθώς και η πρόγνωση της μικροβιακής μηνιγγίτιδας εξαρτάται τόσο από την έγκαιρη διάγνωση και την ταχύτητα χορήγησης της θεραπευτικής αγωγής, όσο και από την ηλικία του ασθενούς και τον υπεύθυνο μικροοργανισμό. Στη βρεφική και παιδική ηλικία, ο αιμόφιλος εμφανίζει την μικρότερη (3,8%) θνητότητα, ενώ ο πνευμονιόκοκκος την μεγαλύτερη (15%).<sup>(120)</sup> Όσον αφορά τους ενήλικες στη μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο, η θνητότητα κυμαίνεται από 3-5%, με νευρολογικά επακόλουθα στο 20-30% των ασθενών που επιβιώνουν. Συμπληρωματικά, η θνητότητα στη μηνιγγιτιδοκοκκική και στην πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα κυμαίνεται από 10-30 %, με νευρολογικές επιπτώσεις να εμφανίζονται στο 20% περίπου των ασθενών, ενώ ακόμα μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας 30-60% παρουσιάζονται στην μηνιγγίτιδα προκαλούμενη από Gram αρνητικά βακτηρίδια.

Παρ' όλα αυτά οι μελλοντικές εξελίξεις των διαγνωστικών μέσων καθώς και η στελέχωση με εξειδικευμένο προσωπικό για την άμεση και κατάλληλη αντιμετώπιση της ασθένειας, είναι δυνατόν να μειώσει τόσο τα ποσοστά θνητότητας όσο και την εκδήλωση και εγκατάσταση μόνιμων νευρολογικών βλαβών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup>

### 7.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή στη λήψη ιστορικού και στην κλινική εξέταση

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι πολλές φορές δύσκολο να διαφοροποιηθούν από τα συμπτώματα μιας άλλης λοίμωξης του νευρικού συστήματος. Επειδή ο κίνδυνος θνησιμότητας και ανάπτυξης μη αναστρέψιμων νευρολογικών βλαβών είναι αυξημένος λόγω καθυστέρησης στη διάγνωση και στην κατάλληλη αντιμετώπιση, είναι ζωτικής σημασίας η νοσηλευτική επαγρύπνηση για την άμεση αναγνώριση των σημείων και των συμπτωμάτων.

Πριν τον σχεδιασμό της νοσηλευτικής διεργασίας σε ασθενή με βακτηριακή μηνιγγίτιδα λαμβάνουν χώρα οι εξής δραστηριότητες:

**Λήψη Ιατρικού ιστορικού:** Κατά την εισαγωγή του ασθενούς στα ΤΕΠ, σαν πρώτο βήμα είναι σημαντική η λήψη ενός λεπτομερούς και ολοκληρωμένου ιστορικού. Το ιστορικό του ασθενούς θα περιλαμβάνει πληροφορίες για:

#### **Τα τρέγοντα προβλήματα**

1. Για την εμφάνιση και την διάρκεια των συμπτωμάτων. Είναι πολύ σημαντικό να αναφέρει ο ασθενής το πότε έγινε η εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων.
2. Την ποιότητα του πόνου και την διάρκειά του όσον αφορά την κεφαλαλγία και την αυχενική δυσκαμψία.
3. Την ένταση του πόνου ή άλλων ενοχλήσεων.
4. Τους παράγοντες που μειώνουν ή επιδεινώνουν τον πόνο ή τα υπόλοιπα ενοχλήματα.
5. Διερεύνηση της πιθανότητας επαφής. Ρωτάμε τις τελευταίες δύο βδομάδες αν έχει έρθει σε επαφή με άτομο το οποίο είτε παρουσίαζε τα ίδια συμπτώματα είτε είχε περάσει κάποια λοίμωξη.
6. Λήψη πληροφοριών σχετικά με το αν έκανε κάποιο ταξίδι το τελευταίο διάστημα σε κάποια χώρα που ενδημεί η νόσος.
7. Λήψη στοιχείων σχετικά με καταστάσεις που μπορεί να έχουν επιφέρει ανοσοκαταστολή στο άτομο (HIV, νευροχειρουργική επέμβαση, σπληνεκτομή, αλκοολισμός, κλπ) .
8. Άλλες πληροφορίες που πρέπει να λαμβάνονται αφορούν ερωτήσεις σχετικά με την εξέλιξη των συμπτωμάτων και ιδιαίτερη προσοχή δίνετε στο εάν αυτά είναι επαναλαμβανόμενα ή εάν αυτά επιδεινώνονται συνεχώς.



### Παρελθούσες νόσους:

Για να αναγνωρίσουμε τυχόν ασθένειες από τις οποίες είχε ο ασθενής νοσήσει στο παρελθόν ρωτάμε τα εξής:

1. Ιστορικό ανάπτυξης των νόσων (οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης κάποιας νόσου) και την αιτία έναρξής τους.
2. Προηγούμενα νευρολογικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου ακόμα και απλών προβλημάτων όπως πονοκέφαλος ή ζάλη αλλά και σοβαρότερων όπως σπασμοί ή απώλεια συνείδησης.
3. Αξιοσημείωτο τραύμα ή νόσο στο παρελθόν.

### **Οικογενειακό ιστορικό.**

Ρωτάμε τον ασθενή αλλά και την οικογένεια του σχετικά με οποιαδήποτε νόσο κάποια στιγμή, σε κάποιο μέλος της οικογένειας, η οποία είχε παρόμοια συμπτώματα με τα συμπτώματα που εμφανίζει ο ασθενής και γίνεται εκτίμηση της. Αυτό βοηθάει στο να γίνει σαφής η ύπαρξη ή όχι κληρονομικών ανωμαλιών.

### **Κοινωνικό ιστορικό.**

Είναι απαραίτητο για την λήψη ενός ολοκληρωμένου ιστορικού του ασθενούς να ρωτούνται και πράγματα που αφορούν το κοινωνικό του ιστορικό όπως:

1. Ζητάμε από τον ασθενή να μας αναφέρει οποιαδήποτε αλλαγή στις διαπροσωπικές του σχέσεις.
2. Ζητάμε από τον ασθενή να μας αναφέρει οποιαδήποτε επιβλαβή συνήθεια διατηρεί στην καθημερινότητά του (πχ αλκοόλ, κάπνισμα). (91)

### **Κλινική Εξέταση**

Έπειτα από το ιστορικό ακολουθεί το δεύτερο βασικότερο βήμα όπου είναι η κλινική εξέταση και αυτή περιλαμβάνει τόσο την εκτίμηση της διανοητικής-ψυχικής κατάστασης, όσο και της λειτουργίας των κρανιακών νεύρων. Επίσης παρακάτω εξετάζεται η κινητική και η αισθητική λειτουργία του ασθενούς καθώς και η λειτουργία της παρεγκεφαλίδας. Τέλος, συλλέγοντας όλα τα παραπάνω στοιχεία συμπληρώνεται η βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης που υποδεικνύει τον βαθμό του επιπέδου συνείδησης του ασθενούς.

### **Εκτίμηση διανοητικής-ψυχικής κατάστασης:**

1) Επίπεδο συνείδησης - βαθμός αντίδρασης στα ερεθίσματα.

α) πλήρης αντίληψη του περιβάλλοντος

β) συγχυτικός

γ) παραληρηματικός

- δ) ληθαργικός
- ε) κωματώδης κατάσταση

2) Γενική συγκινησιακή κατάσταση και συμπεριφορά.

- α) Τεταμένος
- β) Θλιμμένος
- γ) Με ευεξία
- δ) Συνεργάσιμος
- ε) Απρεπής συμπεριφορά

3) Διανοητική λειτουργία.

- α) Προσανατολισμός στο χώρο, χρόνο και πρόσωπα
- β) Δυνατότητα υπολογισμών
- γ) Μνήμη πρόσφατων γεγονότων (ο ασθενής να ανακαλέσει τρία γεγονότα μέσα στο χρόνο της εξέτασής του)
- δ) Μνήμη μακρινών γεγονότων (ο ασθενής να ανακαλέσει ιστορικά δεδομένα, όπως ονόματα προέδρων ή πρωθυπουργών)
- ε) Κρίση και ικανότητα επίλυσης προβλημάτων

4) Διεργασία σκέψης.

- α) Ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις ή έμμονες ιδέες
- β) Βαθμός επίγνωσης, που αφορά τα προβλήματα και την κατάστασή του

5) Φλοιώδης αισθητική λειτουργία.

- α) Ικανότητα αναγνώρισης των διαφόρων ερεθισμάτων (οπτικών, ακουστικών, απτικών).
- β) Ικανότητα αναγνώρισης τμημάτων του σώματος και των μεταξύ τους σχέσεων.

6) Φλοιώδης κινητική λειτουργία:

Εξετάζεται η ικανότητα να εκτελεί πράξεις που χρειάζονται δεξιοτεχνία όταν δεν υπάρχει παράλυση.

7) Ομιλία .

- α) Ακουστική αντίληψη: η ικανότητα να αναγνωρίζει, να διατηρεί και να κατανοεί αυτό που ακούει.
- β) Ακουστική έκφραση: η ικανότητα να μιλά και να εκφράζει τις διεργασίες της σκέψης του με λόγια.
- γ) Οπτική αντίληψη: η ικανότητα να αναγνωρίζει, να διατηρεί και να κατανοεί τον γραπτό λόγο.
- δ) Γραπτή έκφραση: η ικανότητα έκφρασης των σκέψεων γραπτά (όταν δεν υπάρχουν κινητικές διαταραχές).
- ε) Χρήση χεριού (αριστερού ή δεξιού).

## Εκτίμηση της λειτουργίας των κρανιακών νεύρων:

### 1) Οσφρητικό:

Γίνεται με δοκιμασία κάθε ρουθουνιού ξεχωριστά χρησιμοποιώντας γνωστές οσμές .

### 2) Οπτικό:

**α)** οπτική οξύτητα

**β)** οπτικά πεδία

**γ)** βυθοσκόπηση (κατάσταση οπτικής θηλής, αγγειακή κατάσταση)

### 3) Κοινό κινητικό:

**α)** συστολή κόρης και προσαρμογή

**β)** συμμετρία και κινήσεις βολβών

**γ)** νυσταγμός

**δ)** βλεφαρόπτωση

### 4) Τροχλιακό:

Κινήσεις των βολβών

### 5) Τρίδυμο:

**α)** αισθητική απόκριση (αντανακλαστικό κερατοειδούς, δέρματος προσώπου, δοντιών σε απτικά ερεθίσματα, κινητική ισχύ των μασητήρων μυών)

### 6) Απαγωγό:

Κίνηση του βολβού προς τα έξω

### 7) Προσωπικό:

**α)** αισθητικό: απόκριση των πρώτων 2/3 της γλώσσας σε γευστικά ερεθίσματα.

**β)** κινητικό: συμμετρία του προσώπου σε έντονες εκφράσεις.

### 8) Ακουστικό:

**α)** ακοή

**β)** λειτουργία λαβυρινθικής ισορροπίας

### 9) Γλωσσοφαρυγγικό :

**α)** αισθητικό: απόκριση του οπίσθιου 1/3 τμήματος της γλώσσας σε ερεθίσματα γευστικά και απτικά.

**β)** κινητικό: αντανακλαστικό κατάποσης .

### 10) Πνευμονογαστρικό:

Συμμετρία κίνησης της μαλθακής υπερώας όταν προφέρει την συλλαβή «ΧΑ».

### 11) Παραπληρωματικό:

Μυϊκή ισχύς και όγκος του τραπεζοειδούς και στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, κινήσεις ώμου και κεφαλής.

### 12) Υπογλώσσιο: βλάβη του ενός νεύρου:

**α)** ατροφία εκείνου του ημίσεως, προβολή της γλώσσας, στροφή της προς την αδύνατη πλευρά.

**β)** Αμφοτερόπλευρη παράλυση : αδυναμία κίνησης της γλώσσας .

## Εκτίμηση κινητικής λειτουργίας μέσω:

Αξιολόγησης των μυϊκών ομάδων των άνω και κάτω άκρων, αριστερά και δεξιά, για:

1) Συμμετρία

- 2) Ισχύ
- 3) Τόνο
- 4) Εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά

**Εκτίμηση αισθητικής λειτουργίας μέσω:**

*Αξιολόγησης των δερμοτομιών, για απόκριση σε:*

- 1) Πόνο (καρφίτσα)
- 2) Ελαφρά αφή (βαμβάκι)
- 3) Θέση
- 4) Δόνηση (διαπασών)
- 5) Θερμοκρασία

**Εκτίμηση της λειτουργίας της Παρεγκεφαλίδας μέσω:**

*Αξιολόγησης της ισορροπίας και του συντονισμού:*

- 1) Μάτι-χέρι (δοκιμασία δακτύλου στη μύτη)
- 2) Γρήγορες εναλλασσόμενες κινήσεις χεριών και δακτύλων
- 3) Βάδιση στα δάκτυλα
- 4) Δοκιμασία Romberg <sup>(237)</sup>

<b>ΚΑΙΜΑΚΑ ΓΛΑΣΚΩΒΗΣ (Συμπληρώνεται μόνο εάν απαιτείται)</b>		
		<b>ΒΑΘΜΟΙ</b>
<b>ΑΝΟΙΓΜΑ ΟΦΘΑΛΜΩΝ</b> <small>(Καταγράψτε Κ αντί βαθμών εάν οι οφθαλμοί είναι κλειστοί από οίδημα)</small>	Αιθόρμητο	4
	Στην ομιλία	3
	Στον πόνο	2
	Δεν τα ανοίγει	1
<b>ΑΡΙΣΤΗ ΛΕΚΤΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ</b> <small>(Καταγράψτε Ε αντί βαθμών εάν στον ασθενή έχει τοποθετηθεί ενδοτράχειος σωλήνας ή Τ εάν έχει τοποθετηθεί σωλήνας τραχειοστομίας)</small>	Προσανατολισμένος	5
	Συγχητικός	4
	Ακατάληπτες λέξεις	3
	Ακατανόητοι ήχοι	2
	Καμία λεκτική αντίδραση	1
<b>ΑΡΙΣΤΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ</b> <small>(σε επώδυνο ερέθισμα)</small>	Εκτελεί παραγγελίες	6
	Εντοπίζει το επώδυνο ερέθισμα και αντιδρά	5
	Αποσύρει τα άκρα	4
	Κάμπει παθολογικά	3
	Εκτείνει παθολογικά	2
	Καμία αντίδραση	1
<b>ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ</b>		

(Βαθμολογία ≤8 υποδηλώνει κώμα)

## **ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΥ-ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ.**

Το Νοσηλευτικό από το Ιατρικό ιστορικό διαφέρουν αρκετά ως προς την φιλοσοφία της λήψης τους καθώς στο νοσηλευτικό ιστορικό, ο νοσηλευτής ενδιαφέρεται περισσότερο για την περιγραφή των διανοητικών, των φυσικών και των συναισθηματικών αντιδράσεων του ασθενούς απέναντι στην ασθένεια του. Συμπληρωματικά το νοσηλευτικό ιστορικό ασχολείται στενά και με το πώς εκτελεί ο ασθενής τις φυσιολογικές του ανάγκες και πώς αξιολογεί τα εμπόδια που προκαλούνται απ την παρούσα κατάσταση της υγείας του. Έτσι θα μπορούσε να ειπωθεί πως το ιστορικό που λαμβάνει ο νοσηλευτής είναι η αρχική και συνεχής βάση δεδομένων όπου αναγνωρίζονται και αξιολογούνται τα προβλήματα και οι ανάγκες του αρρώστου, ο τρόπος επικοινωνίας του (λεκτικά και μη) καθώς και η έκφραση των συναισθημάτων του. Αντιθέτως το ιατρικό ιστορικό δίνει περισσότερη βάση στην συμπτωματολογία και στην έκφραση της νόσου καθώς και στην έκβαση της. Το Νοσηλευτικό ιστορικό μπορεί να έχει την μορφή ερωτηματολογίου ή περιγραφικής έκθεσης το οποίο και προτιμάται για την πλήρη κατανόηση του εκάστοτε περιστατικού.

### **7.1.1 Ο ρόλος του Νοσηλευτή κατά την διάρκεια των διαγνωστικών εξετάσεων:**

Μετά το πέρας της συλλογής των παραπάνω στοιχείων και έπειτα από ενδείξεις ή υποψία ύπαρξης μηνιγγίτιδας ακολουθεί η διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων με πρώτη και καθοριστική εξέταση την Οσφουνοτιαία Παρακέντηση (ΟΝΠ). Ο νοσηλευτής που συμμετέχει στην διαδικασία αυτή μπορεί να συμβάλει δραστικά όχι μόνο στην άρτια διεκπεραίωση της ΟΝΠ αλλά και στην άμβλυση ορισμένων από των φόβων του ασθενούς μέσω: της επαρκούς ενημέρωσης για την διαδικασία και τον σκοπό της εξέτασης. Μετά την ολοκλήρωση της Οσφουνοτιαίας Παρακέντησης ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρέχει επίσης στον ασθενή επαρκείς πληροφορίες όσον αφορά το διάστημα που ακολουθεί μετά την εξέταση. Οι οδηγίες αυτές υπαγορεύουν ότι ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει κλινήρης για τουλάχιστον 4 ώρες μετά την ΟΝΠ με σκοπό την αποφυγή νωτιαίων κεφαλαλγιών χαμηλής πίεσης. Τέλος, ο νοσηλευτής είναι εξίσου υπεύθυνος για την άμεση αποστολή των δειγμάτων του ΕΝΥ στο εργαστήριο για χημικές εξετάσεις.

## 7.2 Νοσηλευτικές παρεμβάσεις σε ασθενή με Βακτηριακή Μηνιγγίτιδα:

Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα στην οξεία της φάση χαρακτηρίζεται από ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, μερικές εξ αυτών μπορεί να αποβούν απειλητικές για την ζωή εάν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα. Οι ειδικές νοσηλευτικές παρεμβάσεις που εφαρμόζονται σε ασθενείς με βακτηριακή μηνιγγίτιδα έχουν ως κύριο σκοπό:

- 1) Την διατήρηση των δυνάμεων του ασθενούς.
- 2) Την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων.
- 3) Την προαγωγή της ίασης.

Αμέσως μετά την ταυτοποίηση του αιτιολογικού παράγοντα, κρίνεται αναγκαία η άμεση πρόληψη της μετάδοσης της νόσου ιδιαίτερα όταν αυτή οφείλεται στον *Haemophilus Influenzae* ή στον *Neisseria Meningitidis*, οι οποίοι από το πρώτο 24ωρο θεωρούνται εξαιρετικά μεταδοτικοί. Το βασικότερο μέτρο που λαμβάνεται για την αποτροπή της μετάδοσης της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, είναι η αρχική απομόνωση του ασθενούς κατά την διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά την έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας. Επίσης κρίνεται απαραίτητη η λήψη χημειοπροφύλαξης για το διάστημα των πρώτων 4 ημερών στις άμεσες επαφές του ασθενούς, στην οικογένειά του καθώς επίσης και στο εκτεθειμένο προσωπικό, ιδιαίτερα εάν από την καλλιέργεια διαπιστωθεί ότι πρόκειται για τον μηνιγγιτιδόκοκκο. Συμπληρωματικά η πιθανότητα προσβολής των μελών της οικογένειας από μηνιγγιτιδόκοκκο και η επακόλουθη εκδήλωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας είναι 2 έως 4%.

### A) Χορήγηση Αντιβιοτικών για την καταπολέμηση της λοίμωξης

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω σημαντικότατο ρόλο παίζει η χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού σκευάσματος σε περίπτωση που τα αποτελέσματα εξετάσεων έχουν επιβεβαιώσει τον αιτιολογικό παράγοντα πρόκλησης της μηνιγγίτιδας, ειδάλως σε περίπτωση που τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων παρουσιάζουν καθυστέρηση επιβάλλεται η εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών.

Ο ρόλος του νοσηλευτή στη χορήγηση αντιβιοτικών είναι:

- Η σωστή εφαρμογή των ιατρικών οδηγιών όσον αφορά το αντιβιοτικό σκεύασμα.
- Η χορήγηση του σκευάσματος αυτού στον καθοριζόμενο χρόνο ώστε να εξασφαλιστούν τα κατάλληλα επίπεδα αυτού στο αίμα.
- Ο περιορισμός του ασθενή σε λειτουργική θέση με σκοπό να εξασφαλισθεί η καλή λειτουργία της ενδοφλέβιας έγχυσης, εφόσον τα αντιβιοτικά χορηγούνται

ενδοφλεβίως για διάστημα 2 έως 3 εβδομάδων. Τα περιοριστικά μέτρα χαλαρώνονται σε συχνά διαστήματα, για να μειωθούν τα επιβλαβή αποτελέσματα της μακράς ακινητοποίησης του ασθενούς.

- Η προαγωγή της έγερσης και άλλων φυσιολογικών δραστηριοτήτων του ασθενούς μόλις η κατάστασή του του το επιτρέπει και κάθε φορά που είναι εφικτό. Η χρήση συσκευής Heparin Lock προσφέρει επίσης μεγάλη ελευθερία κινήσεων και δύναται να χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις.
- Η στενή παρακολούθηση του σημείου της ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε δύο ώρες για σημεία διήθησης και ιστικού ερεθισμού. Μερικά φάρμακα είναι πολύ ερεθιστικά για το τοίχωμα των φλεβών και μπορεί να προκαλέσουν θρομβοφλεβίτιδα εάν συνεχιστεί η χορήγησή τους από την ίδια φλέβα για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Η γνώση των δράσεων, του τρόπου διάλυσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών των εξειδικευμένων φαρμάκων που χορηγούνται στον ασθενή.
- Η γνώση της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων μεταξύ τους και των σχετικών τους αντενδείξεων.
- Η λήψη της θερμοκρασίας του ασθενούς κάθε 4 ώρες με σκοπό την παρακολούθηση της απόκρισης στα αντιβιοτικά.

## **B) Αντιμετώπιση Πρώιμων Συμπτωμάτων**

Ένα απ' τα πιο συχνά ευρήματα στην πρώιμη έκφραση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας είναι ο υψηλός πυρετός ο οποίος απαιτεί την άμεση παρέμβαση του νοσηλευτή. Οι άμεσες νοσηλευτικές πράξεις που εκτελούνται για την διαχείριση του υψηλού πυρετού είναι :

- Η εφαρμογή τρίωρης θερμομέτρησης στον ασθενή που πυρέσσει.
- Η χορήγηση αντιπυρετικών, σύμφωνα με την ιατρική εντολή.
- Η διατήρηση του δωματίου δροσερού και η ελαφριά κάλυψη του ασθενούς.
- Η εφαρμογή πλύσεων με νερό βρύσης ή κρύων περιτυλίξεων.
- Η αποφυγή του υπερβολικού ψύχους, διότι το ρίγος ανεβάζει την θερμοκρασία του σώματος περισσότερο.

Δεύτερο σε συχνότητα εμφάνισης σύμπτωμα, κατά την αιφνίδια έναρξη της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, είναι η *ισχυρή κεφαλαλγία*. Οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις που πραγματοποιούνται για την καταπράνση της κεφαλαλγίας του ασθενούς είναι :

- Η χορήγηση ισχυρών αναλγητικών και πολλές φορές οπιοειδών ναρκωτικών, βάση της έντασης της κεφαλαλγίας και σύμφωνα πάντα με τις ιατρικές οδηγίες. Η χρήση οπιοειδών ναρκωτικών για την ανακούφιση του πόνου πρέπει πάντα να εξισορροπείται με την ανάγκη διατήρησης της κλινικής εξέτασης του ασθενούς. Η υπερβολική χρήση των παραπάνω ουσιών δύναται να οδηγήσει σε καταστολή και αδυναμία διάκρισης της επιδείνωσης από την επίδραση των φαρμάκων.
- Η εξασφάλιση ενός ήρεμου περιβάλλοντος για τον ασθενή με χαμηλό φωτισμό και ησυχία και η ταυτόχρονη λήψη μέτρων για την προαγωγή της άνεσής του.

Η εκδήλωση *διάρροιας και εμέτων* αποτελεί συχνό εύρημα στην βακτηριακή μηνιγγίτιδα με ιδιαίτερη προτίμηση τις μικρές ηλικίες παρά τους ενήλικες, με αποτέλεσμα την πρόκληση διαταραχής του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών όπως επίσης και την δημιουργία θρεπτικών ελλειμμάτων. Οι παρακάτω παρεμβάσεις που εφαρμόζονται με σκοπό την αποκατάσταση των ελλειμμάτων του ασθενούς, ισχύουν τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες, και είναι :

- Η καταγραφή των προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών και η αξιολόγηση του ισοζυγίου σε κάθε βάρδια.
- Η χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών με σκοπό την διόρθωση του ελλείμματος του όγκων των υγρών.
- Η τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα σε περίπτωση που ο ασθενής (συνήθως τα παιδιά), δεν είναι σε θέση να πάρει ή να ανεχθεί τροφές από το στόμα. Παρ' όλα αυτά, στα παιδιά, η σίτιση από το στόμα αρχίζει μόλις η κατάστασή τους βελτιωθεί και η δίαιτα είναι ανάλογη της ηλικίας τους.
- Η χορήγηση μικρών και συχνών γευμάτων και η ταυτόχρονη παρακολούθηση για μία από τις παρακάτω αποκρίσεις: έμετοι, κοιλιακή διάταση, αδιαφορία για την λήψη τροφής και τον θηλασμό, κούραση κατά την σίτιση.
- Η προοδευτική αύξηση της ποσότητας της τροφής.
- Η σταδιακή επαναφορά του παιδιού στο κανονικό σχήμα σίτισής του, πάντα ανάλογα με την αντοχή του.



- Η προσεκτική λήψη και καταγραφή βάρους του σώματος (καθημερινώς) για ενημέρωση κάλυψης των θερμιδικών αναγκών του παιδιού.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παρουσιάζουν και οι *επιληπτικοί σπασμοί* στην βακτηριακή μηνιγγίτιδα με την μορφή εστιακών ή δευτερογενώς γενικευμένων σπασμών, που προσβάλουν συχνότερα τα παιδιά παρά τους ενήλικες. Οι σπασμοί αυτοί οφείλονται στη φλεγμονώδη διεργασία αλλά μπορεί και να σχετίζονται με κάποια επιπλοκή όπως το εγκεφαλικό οίδημα ή η υποσκληρίδια συλλογή. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση των επιληπτικών σπασμών έχει ως κύριο σκοπό την προφύλαξη του ασθενούς από πιθανούς τραυματισμούς και την σταδιακή επίτευξη της μείωσης και εξάλειψης των επεισοδίων. Οι νοσηλευτικές πράξεις που λαμβάνουν χώρα είναι οι εξής:

- Λήψη και αξιολόγηση των ζωτικών σημείων κάθε 15 λεπτά με 1 ώρα.
- Εξασφάλιση ήσυχου και σκιερού δωματίου καθώς το έντονο φως και ο θόρυβος ενεργοποιούν τις νευρικές ώσεις με αποτέλεσμα την πιθανή πρόκληση επιληπτικών σπασμών.
- Εφαρμογή προστατευτικών κάγκελων στην κλίνη του ασθενούς.
- Κάλυψη των σκληρών επιφανειών του κρεβατιού για την αποτροπή πιθανού τραυματισμού της κεφαλής κατά τη διάρκεια της κρίσης.
- Τοποθέτηση αδιάβροχου καλύμματος στο κρεβάτι.
- Χορήγηση της ανάλογης αντιεπιληπτικής αγωγής σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες. Τα συνήθη αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι η διαζεπάμη (Valium) ή η φαινοβαρβιτάλη και πρέπει να χορηγούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα έτσι ώστε να επιτευχθούν τα σταθερά θεραπευτικά επίπεδα των ουσιών στο αίμα.
- Παροχή επαρκούς ενημέρωσης, εκπαίδευσης και ψυχολογικής υποστήριξης της οικογένειας του ασθενούς.

### **Γ) Δευτερεύοντα προβλήματα ασθενούς:**

Είναι γνωστό ότι η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι ικανή να προκαλέσει μη αναστρέψιμες νευρολογικές βλάβες, είτε λόγω καθυστέρησης της διάγνωσης είτε λόγω καθυστέρησης της χορήγησης της κατάλληλης θεραπείας. Η εγκατάσταση μόνιμων εγκεφαλικών βλαβών ή δυσλειτουργιών χρήζουν άμεσης νοσηλευτικής υποστηρικτικής φροντίδας και αποκατάστασης. Αυτές οι βλάβες/δυσλειτουργίες είναι οι εξής: η νοητική υστέρηση, η βλάβη των κρανιακών νεύρων (βλάβη του οπτικού/οφθαλμοκινητικού/προσωπικού ή του ακουστικού νεύρου), η ημιπληγία ή τετραπληγία με σπανιότερη την σπαστική παραπληγία και τέλος η επιληψία. Οι παραπάνω επιπλοκές δημιουργούν δευτερεύοντα προβλήματα στον

ασθενή

όπως

:

**1) Κίνδυνος για βλάβη ή τραυματισμό σχετιζόμενος με το μειωμένο επίπεδο συνείδησης, την παράλυση ή την μειωμένη αισθητικότητα.**

Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω:

- Τοποθέτησης προστατευτικών κάγκελων στο κρεβάτι κάθε φορά που ο ασθενής είναι χωρίς επίβλεψη.
- Φροντίδας των οφθαλμών με εφύγρανση σε κωματώδεις ασθενείς.
- Προσεκτικής τοποθέτησης του σώματος και συχνές αλλαγές θέσης.
- Χρήσης ειδικών προστατευτικών των άνω άκρων για να προληφθεί η κάκωση από την εκτόπιση καθετήρων.
- Επισκόπησης των σημείων πίεσης.
- Χρήσης ειδικών στρωμάτων.

**2) Αναποτελεσματικός τύπος αναπνοής σχετιζόμενος με νευρολογική διαταραχή.**

Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω:

- Της αξιολόγησης της κατάστασης του αναπνευστικού κάθε 2-8 ώρες, ανάλογα με τη βαρύτητα της περίπτωσης.
- Της παρακολούθησης των τιμών των αερίων του αρτηριακού αίματος.
- Της τοποθέτησης του σώματος έτσι ώστε να μεγιστοποιείται η βατότητα του αεραγωγού και να προάγεται η διάταση του θώρακα, ή σε πλάγια θέση όταν υπάρχει έκπτωση επιπέδου συνείδησης.
- Της αναρρόφησης των εκκρίσεων αν υπάρχει η ανάγκη.
- Του ελέγχου των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα (αν χρησιμοποιείται).
- Της χρήσης του σπιρομέτρου εκγύμνασης.

**3) Διαταραγμένη κινητικότητα.**

Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω:

- Διδασκαλίας και εκτέλεσης παθητικών και ενεργητικών ασκήσεων εύρους κίνησης.
- Διδασκαλίας και εκτέλεσης τεχνικών μεταφοράς ημιπληγικού ασθενή.
- Παροχής βοήθειας στις μετακινήσεις ( με βοηθήματα βάδισης).
- Συνεργασίας με φυσιοθεραπευτή για μεγιστοποίηση της δραστηριότητας.

- Ανύψωσης των παράλυτων άκρων κατά την κατάκλιση για την πρόληψη του οιδήματος.
- Συναισθηματικής υποστήριξης τόσο του ασθενούς όσο και του οικογενειακού-υποστηρικτικού του περιβάλλοντος.

#### **4) Έλλειμμα αυτοφροντίδας.**

##### Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω:

- Της παροχής βοήθειας στην υγιεινή, στην χρήση τουαλέτας και στην σίτιση.
- Της απόκτησης και επίδειξης ειδικών συσκευών για την υποβοήθηση των καθημερινών δραστηριοτήτων.
- Της τήρησης ενός διαγράμματος βελτίωσης της αυτοφροντίδας έτσι ώστε ο ασθενής να μπορεί να παρακολουθεί την πρόοδό του.
- Της διδασκαλίας και υποστήριξης της οικογένειας.
- Της συναισθηματικής υποστήριξης.

#### **5) Δυσκοιλιότητα –κοιλιακή διάταση– διάρροια – ακράτεια.**

Η πιο συνήθης δευτερογενής επιπλοκή στην βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι η δυσκοιλιότητα καθώς λόγω του ερεθισμού των εγκεφαλικών συζυγιών, μειώνονται οι περισταλτικές κινήσεις του εντέρου με αποτέλεσμα την συσσώρευση αερίων και κοπράνων και την επακόλουθη κοιλιακή διάταση.

##### Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω:

- Ελέγχου της κοιλιάς του ασθενούς για πιθανή διάταση και καταγραφή παρουσίας εντερικών ήχων στο διάγραμμα του.
- Χρήσης πρωκτικών σωλήνων αερίων, υπόθετων, σιμεθικόνης ή εφαρμογής υποκλυσμών μικρού όγκου για την ανακούφιση των ασθενών από την δυσκοιλιότητα και τον μετεωρισμό
- Χορήγησης αντιδιαρροϊκών σκευασμάτων σε περίπτωση διαρροιών και η διατήρηση καθαρής και στεγνής της περινεϊκής περιοχής σε περίπτωση ακράτειας.
- Καθετηριασμού της ουροδόχου κύστεως με σκοπό την αποφυγή ουρολοίμωξης.
- Παρακολούθησης της ενυδάτωσης και μέτρησης προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών.
- Δημιουργίας ενός προγράμματος εκπαίδευσης του εντέρου του ασθενούς.

#### **6) Σύγχυση.**

##### Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω:

- Συζήτησης κατά τη διάρκεια της φροντίδας για τρέχοντα γεγονότα και ενθάρρυνση των μελών της οικογένειας για συζήτηση με τον ασθενή.
- Σταθερής και ήρεμης προσέγγισης του ασθενούς ,με υπομονή.
- Λήψης μέτρων προστασίας για την ασφάλεια του ασθενούς.
- Εγκαθίδρυσης ενός σταθερού περιβάλλοντος και ενός σταθερού προγράμματος έτσι ώστε ο ασθενής να μπορεί να ανταποκριθεί (γραπτές οδηγίες και γραπτή υπενθύμιση του ημερήσιου προγράμματος).
- Απόσπασης της προσοχής σε μία πιθανή εκδήλωση ανεπιθύμητης συμπεριφοράς.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται, σε περίπτωση σοβαρής οξείας σύγχυσης (delirium με παραισθήσεις και διέγερση) όπου πρέπει να γίνεται προσπάθεια αποφυγής των περιοριστικών μέτρων του ασθενούς.

## **7) Αφασία**

Ο ασθενής με αισθητηριακή αφασία εμφανίζει δυσκολίες στην κατανόηση της προφορικής ή της γραπτής επικοινωνίας. Αντίθετα ο ασθενής με κινητική αφασία δυσκολεύεται να εκφραστεί ενώ η ολική αφασία είναι συνδυασμός και των δύο περιπτώσεων.

### Νοσηλευτική επαγρύπνηση και παρέμβαση:

- Ενδελεχής αξιολόγηση του ασθενή.
- Άμεση συνεργασία με τον λογοθεραπευτή.
- Αποφυγή αντιμετώπισης του αφασικού ασθενή σαν άτομο με νοητική υστέρηση.
- Παροχή επαρκούς χρόνου στον αφασικό ασθενή για να απαντήσει στις ερωτήσεις
- Χρήση των ίδιων λέξεων αν χρειαστεί να επαναληφθεί μία ερώτηση.

## **8) Δερματικές ανωμαλίες-ερεθισμοί δέρματος και βλεννογόνων**

### Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω:

- Συχνής επισκόπησης του δέρματος του κατακεκλιμένου ασθενούς για σημεία πίεσης, ειδικά στα προεξέχοντα σημεία του σώματος (ερυθρότητα, θερμότητα ,ευαισθησία, οίδημα) και καταγραφή τους.
- Συχνής αλλαγής θέσης του ασθενούς (κάθε 2 ώρες) με χρήση μαξιλαριών, ειδικών κρεβατιών ή στρωμάτων
- Διασφάλισης στεγνού δέρματος στα επικίνδυνα σημεία
- Φροντίδας στοματικής υγιεινής και δοντιών
- Φροντίδας ματιών

## 9) Προβλήματα κατάποσης και επαρκούς θρέψης

### Νοσηλευτική παρέμβαση μέσω :

- Αξιολόγησης της ικανότητας κατάποσης και χειρισμού των εκκρίσεων του ασθενούς.
- Τοποθέτησης του ασθενούς με διαταραγμένη κατάποση, λαρυγγική λειτουργία και αντανακλαστικά βήχα, σε πλάγια θέση.
- Εφαρμογής αναρρόφησης των εκκρίσεων εάν χρειάζεται αλλά με πολύ προσοχή λόγω του κινδύνου αύξησης της ενδοκράνιας πίεσης.
- Τοποθέτησης ρινογαστρικού καθετήρα Levin για την τεχνητή σίτιση του ασθενούς.
- Σε μακροχρόνια προβλήματα διατροφή μέσω γαστροστομίας με μίγματα που ετοιμάζονται στο μίξερ.
- Κλήσης διαιτολόγου για την παροχή διατροφικών συμβουλών και άμεσης συνεργασίας με εργασιοθεραπευτή για την εξασφάλιση σκευών σίτισης που βοηθούν τον άρρωστο να αντισταθμίζει την φυσική του ανικανότητα.
- Εφαρμογής σωστής στοματικής υγιεινής ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

## 10) Πρόληψη Εκδήλωσης Επιπλοκών

Εξίσου σημαντικός ρόλος του νοσηλευτή είναι η επαγρύπνησή του μέσω στενής παρακολούθησης του ασθενή για την άμεση διάγνωση των πιθανών επιπλοκών της νόσου. Η συχνή εκτίμηση των ζωτικών σημείων και της κινητικότητας/ μεγέθους των κορών του ασθενούς, καθώς και η κινητικότητα του ατόμου του ίδιου, είναι απαραίτητα με συχνότητα από 15 λεπτά έως και 1 ώρα. Πιο αναλυτικά:

- Ο συχνός έλεγχος για την μείωση των αναπνοών, των σφυγμών, την αύξηση της συστολικής πίεσης του αίματος, τις οπτικές διαταραχές και τέλος τις μεταβολές του μεγέθους των κορών των ματιών ή ελάττωση της αποκριτικότητας μπορεί να είναι ενδεικτικά αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης.
- Ο έλεγχος για πιθανή μείωση της διούρησης ή της αύξησης του βάρους του σώματος, τα οποία μπορεί να είναι ενδεικτικά ακατάλληλης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, που συχνά συμβαίνει στη μηνιγγίτιδα. Επομένως η προσεκτική μέτρηση και καταγραφή των προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών, καθώς και του ειδικού βάρους των ούρων, επιτρέπει τη διαπίστωση συμπτωμάτων κατακράτησης υγρών και συμπύκνωσης ούρων. Το καθημερινό ζύγισμα, ο προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του όρου και ο βαθμός ωσμωτικότητας των ούρων του 24ώρου ίσως θεωρηθούν απαραίτητα.
- Ο έλεγχος για απότομη εμφάνιση αιμορραγικού εξανθήματος, το οποίο είναι ενδεικτικό διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.

- Η διαπίστωση εμφάνισης επίμονου ή περιοδικού πυρετού, προπέτεια της πρόσθιας πηγής, σημείων αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, τοπικών νευρολογικών σημείων, σπασμών ή η αύξηση της περιμέτρου της κεφαλής μπορεί να είναι ενδεικτικά υποσκληρίδιας συλλογής. <sup>(91,237,92)</sup>

## 7.3 Νοσηλευτική Διεργασία

### ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1<sup>ο</sup>

Άνδρας ηλικίας 23 ετών μετεφέρθη στα ΤΕΠ του Γ.Ν Ασκληπιείου Βούλας με ασθενοφόρο του ΕΚΑΒ στις 6/6/2016 ώρα 12 μμ σε συγχυτική κατάσταση. Το συγγενικό του περιβάλλον αναφέρει την έναρξη πυρετού, κεφαλαλγίας και μυαλγιών 24 ώρες πριν την εισαγωγή του με χαρακτηριστική επιδείνωση της κεφαλαλγίας τις τελευταίες 12 ώρες καθώς και του αποπροσανατολισμού. Στο ιστορικό του αναφέρεται επίσης ότι ολοκλήρωσε την στρατιωτική του θητεία πριν από 3 ημέρες.

#### ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ : X

ΟΝΟΜΑ: X

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ : X

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : 25/7/1993

ΗΛΙΚΙΑ: 23

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ :ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: ΑΝΕΡΓΟΣ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : ΑΓΑΜΟΣ

ΘΡΗΣΚΕΥΜΑ: Χ.Ο

ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ : ΙΚΑ

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : ΑΘΗΝΑ

ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ : ΑΘΗΝΑ, ΑΤΤΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : X

ΤΗΛΕΦΩΝΟ : X

## ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Θερμοκρασία : 39,8  
Σφίξεις : 100/min  
Αρτηριακή Πίεση : 130/80 mmHg  
Αναπνοές : 30 αναπνοές/min  
Χροιά δέρματος : -  
Εξάνθημα : Ναι Πετεχειώδες  
Οιδήματα : Όχι  
Κενώσεις : Όχι  
Ενούρηση : Όχι  
Έμετοι : Όχι  
Κατακλίσεις : Όχι  
Δίαιτα : Ελαφριά  
Μεταγγίσεις : Όχι  
Διάγνωση Εισαγωγής : Υποψία Οξείας Βακτηριακής Μηνιγγίτιδας

## ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Βάρος : 82  
Χρόνια Νοσήματα : Όχι  
Φάρμακα : Όχι  
Αλλεργίες : Όχι  
Στομίες : Όχι  
Αντίληψη : Συγχυτικός  
Κινητικότητα: Μειωμένη

Μετά από την λήψη του νοσηλευτικού ιστορικού και την πραγματοποίηση της κλινικής εξέτασης από τον εφημερεύοντα ιατρό, βρέθηκαν θετικές οι δοκιμασίες Kernig και Brudzinski και σε συνδυασμό με τον υψηλό πυρετό, την μετωπιαία κεφαλαλγία και την ύπαρξη πορφυρικού εξανθήματος στα κάτω άκρα, τέθηκε η υποψία βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Στην συνέχεια γίνεται λήψη αίματος για γενική, καλλιέργεια και βιοχημικά και αμέσως μετά λαμβάνει χώρα η διενέργεια Οσφουονωτιαίας Παρακέντησης για την εξέταση του ENY. Άμεσα εφαρμόζεται η μακροσκοπική, η μικροσκοπική και η βιοχημική εξέταση του ENY.

Τα αποτελέσματα της άμεσης ανάλυσης του ENY δείχνουν :

- 1) Αυξημένη πίεση εξόδου
- 2) Χροιά : Θολρότητα
- 3) Χρώμα : Αιμορραγικό
- 4) Λευκά αιμοσφαίρια :1750 cells/mm<sup>3</sup> με 95% πολυμορφοπύρηνα
- 5) Πρωτεΐνη: 100 mg/dL με φυσιολογική τιμή : 15-45 mg/dL
- 6) Γλυκόζη : 20 mg/ dL με φυσιολογική τιμή : 40-80 mg/ DL Λόγος γλυκόζης ENY/ ορού : < 0,4 με φυσιολογικό το 0,6
- 7) Λεύκωμα : 168 mg/dL με φυσιολογική τιμή <45 mg/ DL
- 8) Γαλακτικό Οξύ : 6mmol/L με φυσιολογική τιμή <4,2mmol/ L.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
<p><b>Πυρετός 39° C λόγω μικροβιαμίας</b></p>	<p>Να επανέλθει και να διατηρηθεί η θερμοκρασία του σώματος στα φυσιολογικά της επίπεδα.</p> <p>Να ανακουφιστεί ο ασθενής από τον πυρετό</p> <p>Να γίνει προαγωγή της άνεσης του ασθενούς</p> <p>Να γίνει άμεση πρόληψη πιθανών επιπλοκών.</p>	<p>Να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιπυρετική αγωγή σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>Να γίνει μέτρηση, υπολογισμός και διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών του, λαμβάνοντας υπόψη τον ιδρώτα ως μηχανισμό εξισορρόπησης της θερμοκρασίας αλλά και της απώλειας υγρών.</p> <p>Εφαρμογή τρίωρης θερμομέτρησης και καταγραφή στην Νοσηλευτική Λογοδοσία.</p> <p>Συχνή μέτρηση και καταγραφή των συνολικών ζωτικών σημείων του ασθενούς</p> <p>Να ληφθούν μέτρα για την προαγωγή της άνεσης του.</p>	<p>Χορηγήθηκαν ισχυρά αντιπυρετικά και αναλγητικά σκευάσματα ενδοφλεβίως σύμφωνα με την ιατρική οδηγία : Aprotel Max IV 1X3</p> <p>Εξασφαλίστηκε η άμεση ψύξη του σώματος μέσω: αφαίρεσης ενδυμάτων, ψύξης του χώρου με κλιματισμό, τοποθέτησης ψυχρών επιθεμάτων στην βουβωνική χώρα, στον αυχένα και στις μασχάλες.</p> <p>Λήφθηκαν τα Ζωτικά Σημεία μετά από 1 ώρα: Θ=38,2° C ΑΠ=125/72mmHg Σφίξεις=85/min</p> <p>Διαπιστώθηκαν υδατοηλεκτρολυτικά ελλείμματα και με σκοπό την αποκατάστασή τους τέθηκε N/S 1000cc με 2KCL+2NaCl+1/2 Mg 1x2 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία. Παράλληλα χορηγήθηκαν υγρά peros.</p>	<p>Μετά την χορήγηση Aprotel Max IV και την εφαρμογή των μέτρων ψύξης του σώματος, ο πυρετός υποχώρησε.</p> <p>Το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών ήρθε σε ισορροπία μετά από 1 24ωρο.</p> <p>Δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές και ο ασθενής νιώθει καλύτερα.</p>



Τέθηκε ρινικός  
καθετήρας στα 2L  
προς ανακούφιση  
του ασθενούς από  
την δυσφορία.

Εξασφαλίστηκε η  
ηρεμία στο θάλαμο  
και η αναπνευστική  
θέση στην κλίνη

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
<p><b>Ισχυρή Κεφαλαλγία λόγω μηνιγγικού ερεθισμού</b></p>	<p>Να ανακουφιστεί ο ασθενής από την κεφαλαλγία</p> <p>Να γίνει προαγωγή της άνεσής του</p> <p>Να γίνει πρόληψη τυχόν επιπλοκών</p>	<p>Να χορηγηθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με την ιατρική οδηγία</p> <p>Να ληφθούν μέτρα για την εξασφάλιση της ηρεμίας του ασθενούς και την ανάπαυση του.</p> <p>Να εφαρμοστούν μέτρα προστασίας από τυχόν τραυματισμούς. (προστατευτικά κιγκλιδώματα)</p>	<p>Χορηγήθηκαν ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>Ο ασθενής τοποθετήθηκε σε θάλαμο ήσυχο και δροσερό.</p> <p>Το μαξιλάρι και η κλίνη ρυθμίστηκαν σε αναπνευστική θέση-θέση ημί-Fowler</p> <p>Τοποθετήθηκαν προστατευτικά κάγκελα στην κλίνη προς αποφυγή πτώσης λόγω ζάλης</p>	<p>Μετά την χορήγηση αναλγητικών και την εξασφάλιση συνθηκών ηρεμίας η κεφαλαλγία του ασθενούς υποχώρησε.</p> <p>Ο ασθενής είναι σε θέση να κινηθεί χωρίς να παρουσιάζει αστάθεια</p> <p>Παρουσιάζει βελτίωση στην διάθεσή του και ενδιαφέρον να συζητήσει με τους οικείους του / δεν εμφανίζει δυσανεξία στο φως.</p> <p>Δεν παρουσιάστηκε κανένα ατύχημα-πτώση του ασθενούς.</p>

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΣΧΕΔΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΧΕΔΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
Μυαλγίες λόγω μηνιγγικού ερεθισμού	<p>Ελάττωση των μυϊκών πόνων του ασθενούς.</p> <p>Προαγωγή της άνεσης του.</p> <p>Αποκατάσταση της κινητικότητας του ασθενούς.</p>	<p>Χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>Εξασφάλιση κατάλληλων συνθηκών ηρεμίας</p> <p>Προγραμματισμός συνεδριών με φυσιοθεραπευτές για την αποκατάσταση της πλήρους κίνησης των επώδυνων και δύσκαμπτων μυών</p> <p>Εφαρμογή ανακουφιστικών μέτρων στα επώδυνα σημεία.</p>	<p>Χορηγήθηκαν σκευάσματα ακεταμινοφαίνης και ιβουπροφαίνης για την χαλάρωση των μυών.</p> <p>Εξασφαλίστηκε ένα ήρεμο περιβάλλον για τον ασθενή</p> <p>Πραγματοποιήθηκε συνεδρία με τον φυσιοθεραπευτή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και συμπληρωματική ψυχολογική υποστήριξη.</p> <p>Εφαρμόστηκαν θεραπευτικές μαλάξεις για την ανακούφιση της δυσκαμψίας.</p>	<p>Μετά την χορήγηση μυοχαλαρωτικών σκευασμάτων οι μυαλγίες υποχώρησαν.</p> <p>Ο ασθενής ύστερα από την ανάπαυση και την ψυχολογική υποστήριξη αισθάνεται πιο αισιόδοξος και σταδιακά αρχίζει να κινητοποιείται.</p> <p>Η συνεδρία με τον φυσιοθεραπευτή καθώς και τα ανακουφιστικά μέτρα αποκατέστησαν μερικώς την δυσκαμψία και τον πόνο.</p>

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΣΧΕΔΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΧΕΔΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
<p><b>Σύγχυση-Αποπροσανατολισμός</b></p>	<p>Να επέλθει ο ασθενής σε κατάσταση ηρεμίας και να νιώσει ασφαλής</p> <p>Να προσανατολιστεί στον χώρο και στον χρόνο</p> <p>Να προληφθούν τυχόν τραυματισμοί.</p>	<p>Χορήγηση ήπιας κατασταλτικής αγωγής σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες.</p> <p>Εφαρμογή μέτρων ψυχολογικής υποστήριξης και επικοινωνίας για τον σταδιακό προσανατολισμό του ασθενούς</p> <p>Εφαρμογή προστατευτικών μέτρων στον θάλαμο και στην κλίνη προς αποφυγή τραυματισμών.</p>	<p>Χορηγήθηκε μικρή δόση υπνωτικών-ηρεμιστικών σκευασμάτων έτσι ώστε να επιτευχθεί ηρεμία σε δόσεις που δεν θα οδηγήσουν σε καταστολή (για την δυνατότητα συνεχούς αξιολόγησης της νευρολογικής κατάστασης του ασθενούς).</p> <p>Εφαρμόστηκαν μέσα για την αποτελεσματική επικοινωνία με τον ασθενή μέσω χρήσης απλών λέξεων και σύντομων ερωτήσεων προς αποφυγή επιπλέον σύγχυσης.</p> <p>Τοποθετήθηκαν προστατευτικά κάγκελα στην κλίνη και ασφαλίστηκε το δωμάτιο του ασθενή για την αποτροπή εξαφάνισης του σε περίπτωση σύγχυσης.</p>	<p>Ύστερα από την χορήγηση των Υπνωτικών-Ηρεμιστικών σκευασμάτων ο ασθενής επήρθε σε κατάσταση ηρεμίας</p> <p>Ύστερα από την επικοινωνία με τον νοσηλευτή και το συγγενικό του περιβάλλον προσανατολίστηκε στον χώρο και στον χρόνο.</p> <p>Δεν αναφέρθηκαν ατυχήματα κατά την διάρκεια του επεισοδίου.</p>

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΙ ΣΚΟΠΟΙ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΣΧΕΔΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΧΕΔΙΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
<p><b>Δυσκοιλιότητα-Κοιλιακή Διάταση</b></p>	<p>Να αποκατασταθεί η φυσιολογική λειτουργία του εντέρου του ασθενούς.</p> <p>Να ανακουφιστεί ο ασθενής από τα επώδυνα συμπτώματα της κοιλιακής διάτασης και της δυσκοιλιότητας.</p> <p>Να προληφθούν τυχόν επιπλοκές.</p>	<p>Άμεση κινητοποίηση του ασθενή.</p> <p>Να λαμβάνει την κατάλληλη διαίτα (ελαφρά) με τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες</p> <p>Να λαμβάνει πολλά υγρά peros.</p> <p>Να χορηγηθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για την κινητοποίηση του εντέρου.</p> <p>Να εφαρμοστεί χαμηλός ή υψηλός υποκλυσμός αναλόγως του ύψους της στάσης των κοπράνων.</p> <p>Να εφαρμοστούν ειδικοί πρωκτικοί σωλήνες αερίων για την ανακούφιση της κοιλιακής διάτασης</p> <p>Εκπαίδευση του εντέρου του ασθενούς σε ένα σταθερό πρόγραμμα.</p>	<p>Ο ασθενής κινητοποιήθηκε πλήρως και βάδισε για αρκετή ώρα με την βοήθεια των νοσηλευτών και των συγγενών.</p> <p>Η διαίτα που έλαβε ήταν ελαφρά και περιείχε τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες . Λήφθηκαν πολλά υγρά peros.</p> <p>Ο ασθενής έλαβε μαζί με το μεσημεριανό του sir Duphalac 10cc 1x1 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>Δεν εφαρμόστηκε υποκλυσμός ούτε σωλήνας αερίων.</p>	<p>Έπειτα από την κινητοποίηση του ασθενούς, υποχώρησε αρκετά η κοιλιακή διάταση.</p> <p>Μετά την προσαρμογή της διαίτας και την λήψη του σιροπιού οι φυσιολογικές περισταλτικές κινήσεις του εντέρου του ασθενούς επανήλθαν πλήρως.</p> <p>Ο ασθενής ανακουφίστηκε από τα συμπτώματα της δυσκοιλιότητας και της διάτασης της κοιλίας και επανήλθε στις φυσιολογικές του συνήθειες.</p>

## ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2<sup>ο</sup>

Αγόρι 5 ετών προσήλθε, συνοδευόμενο από την μητέρα του, στα ΤΕΠ του Γ.Ν. Κυπαρισσίας στις 7/09/2016 και ώρα 6μμ. Η μητέρα του αναφέρει την έναρξη υψηλού πυρετού, διάρροιας και εμέτων προ τριών ημερών και το τελευταίο 24-ωρο λήθαργο και την εκδήλωση σπασμών. Έγινε λήψη ιστορικού του παιδιού όπου η μητέρα ανέφερε πρόσφατη λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.

### ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ : Χ

ΟΝΟΜΑ: Χ

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ : Χ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : 16/5/2011

ΗΛΙΚΙΑ: 5

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ :ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ: -

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : -

ΘΡΗΣΚΕΥΜΑ: Χ.Ο

ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ : ΙΚΑ

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : ΚΥΠΑΡΙΣΣΙΑ

ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ : ΚΥΠΑΡΙΣΣΙΑ, ΜΕΣΣΗΝΙΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ : Χ

ΤΗΛΕΦΩΝΟ : Χ

### ΠΑΡΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Θερμοκρασία : 38,7

Σφίξεις : 95/min

Αρτηριακή Πίεση : 110/70 mmHg

Αναπνοές : 30 αναπνοές/min

Χροιά δέρματος : φυσιολογική

Εξάνθημα : -

Οιδήματα : Όχι

Κενώσεις : Ναι

Ενούρηση : Όχι

Έμετοι : Ναι

### ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Βάρος : 20kg

Χρόνια Νοσήματα : Όχι

Φάρμακα : Όχι

Αλλεργίες : Όχι

Στομίες : Όχι

Αντίληψη : Ληθαργικός

Κινητικότητα: Μειωμένη

Κατακλίσεις : Όχι

Δίαιτα : Ελαφριά

Μεταγγίσεις : Όχι

Διάγνωση Εισαγωγής : Υποψία Οξείας Βακτηριακής Μηνιγγίτιδας

Μετά τη λήψη του νοσηλευτικού - ιατρικού ιστορικού, και την πραγματοποίηση της κλινικής εξέτασης από τον εφημερεύοντα ιατρό, διαπιστώθηκε πιθανός μηνιγγικός ερεθισμός λόγω λοίμωξης του ΚΝΣ. Έγινε λήψη αίματος για γενική εξέταση, καλλιέργεια αίματος και βιοχημικά ενώ, η διενέργεια ΟΝΠ απέτυχε καθώς διαπιστώθηκε επιδείνωση του επιπέδου συνείδησης. Μετά την πραγματοποίηση αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου (CT) διαπιστώθηκε επίσης αυξημένο εγκεφαλικό οίδημα. Με σκοπό την επείγουσα διενέργεια ΟΝΠ για την επικύρωση της διάγνωσης και την χορήγηση της κατάλληλης IV αντιβιοτικής θεραπείας έγινε αντιμετώπιση του εγκεφαλικού οιδήματος μέσω:

- Τοποθέτηση περιφερικής ενδοφλέβιας γραμμής
- Προετοιμασία σκευάσματος μαννιτόλης ( 20-30λ. ζέσταμα της μαννιτόλης για την ομογενοποίηση των κρυστάλλων)
- Εφαρμογή ειδικής συσκευής με φίλτρο
- Ρύθμιση ροής της μαννιτόλης
- Παρακολούθηση τυχόν επιπλοκών κατά την διάρκεια χορήγησής της

Μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης της μαννιτόλης έγινε επαναληπτική αξονική τομογραφία εγκεφάλου για την διαπίστωση της μείωσης του εγκεφαλικού οιδήματος. Αμέσως μετά πραγματοποιήθηκε Οσφουονωτιαία Παρακέντηση για την εξέταση του ΕΝΥ. Άμεσα εφαρμόστηκε η μακροσκοπική, η μικροσκοπική και η βιοχημική εξέταση του ΕΝΥ και τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

- 1) Αυξημένη πίεση εξόδου
- 2) Χροιά : Θολερότητα
- 3) Χρώμα : Ξανθοχρωματικό
- 4) Πρωτεΐνη: 89 mg/dL με φυσιολογική τιμή : 15-45 mg/dL
- 5) Γλυκόζη : 30 mg/ dL με φυσιολογική τιμή : 40-80 mg/ DL
- 6) Λόγος γλυκόζης ΕΝΥ/ ορού : < 0,2 με φυσιολογικό το 0,6
- 7) Λεύκωμα: 160 mg/Dl με φυσιολογική τιμή : <45 mg/dL
- 8) Γαλακτικό οξύ : 8mmol/L με φυσιολογική τιμή < 4,2mmol/L

Αξιολόγηση Ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εφαρμογή Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<p><b><u>Διάρροια</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να επανέλθουν οι κενώσεις σε φυσιολογική συχνότητα και σύσταση</li> <li>• Να ανακουφιστεί το παιδί από τις διαρροϊκές κενώσεις</li> <li>• Να επέλθει ισορροπία στο ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών</li> <li>• Να γίνει επαναφορά των φυσιολογικών περισταλτικών κινήσεων του εντέρου</li> <li>• Να γίνει προαγωγή της ανάπαυσης του παιδιού</li> <li>• Να γίνει πρόληψη πιθανών επιπλοκών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιδιαρροϊκή φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με την ιατρική οδηγία</li> <li>• Να ληφθεί δείγμα κοπράνων για καλλιέργεια</li> <li>• Να χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για την μείωση των κοιλιακών μυαλγιών</li> <li>• Να μετρηθεί και να υπολογισθεί το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών</li> <li>• Να γίνει η αναπλήρωση των υδατοηλεκτρολυτικών ελλειμμάτων μέσω της IV και per os χορήγησης υγρών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγήθηκε σιρόπι Ercefuryl 10cc 1x2 σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού</li> <li>• Λήφθηκε δείγμα κοπράνων για καλλιέργεια και στάλθηκε στο μικροβιολογικό εργαστήριο</li> <li>• Χορηγήθηκε σιρόπι Buscopan 10cc 1x3 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία</li> <li>• Έγινε μέτρηση και καταγραφή του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών το οποίο διαπιστώθηκε ως θετικό</li> <li>• Τέθηκε ορός Ringers 1000cc x 3</li> <li>• Έγινε εκτίμηση των εντερικών ήχων</li> <li>• Το παιδί τοποθετήθηκε σε αναπαυτική θέση καθώς έγινε και εξασφάλιση ενός ήσυχου περιβάλλοντος στον θάλαμο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετά την χορήγηση της αντιδιαρροϊκής φαρμακευτικής αγωγής επιτεύχθηκε η φυσιολογική λειτουργία του εντέρου και των κενώσεων, τόσο προς τη σύσταση όσο και στην συχνότητα</li> <li>• Η καλλιέργεια κοπράνων βγήκε αρνητική</li> <li>• Μετά την χορήγηση σπασμολυτικών φαρμάκων το παιδί ανακουφίστηκε από το κοιλιακό άλγος</li> <li>• Το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών μετά από δύο 24ωρα επήλθε στο φυσιολογικό</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"><li>• Να γίνεται συχνή παρακολούθηση και ακρόαση των εντερικών ήχων</li><li>• Να προαχθεί η άνεση και η ανάπαυση του παιδιού με την δημιουργία ενός κατάλληλου κλίματος μέσα στον θάλαμο</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Το παιδί παρουσίασε σημάδια βελτίωσης ως προς την ψυχολογική του κατάσταση</li></ul>
--	--	--	--	--



Αξιολόγηση Ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εφαρμογή Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<p><u>Πυρετός</u> <u>38,7°C</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να επανέλθει η θερμοκρασία του σώματος στα φυσιολογικά επίπεδα</li> <li>• Να ανακουφιστεί το παιδί από τον πυρετό</li> <li>• Να γίνει προαγωγή της άνεσης του παιδιού.</li> <li>• Να γίνει άμεση πρόληψη πιθανών επιπλοκών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να χορηγηθεί η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με την ιατρική οδηγία</li> <li>• Να γίνει μέτρηση, υπολογισμός και διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών του, λαμβάνοντας υπόψη τον ιδρώτα ως μηχανισμό εξισορρόπησης της θερμοκρασίας αλλά και απώλειας υγρών.</li> <li>• Εφαρμογή τρίωρης θερμομέτρησης και καταγραφή στην Νοσηλευτική Λογοδοσία</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγήθηκαν ισχυρά αντιπυρετικά και αναλγητικά σκευάσματα ενδοφλεβίως σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</li> <li>• Εξασφαλίστηκε η άμεση ψύξη του σώματος μέσω: αφαίρεσης ενδυμάτων, ψύξης του χώρου με κλιματισμό, τοποθέτησης ψυχρών επιθεμάτων ιδιαίτερα στην βουβωνική χώρα, στον αυχένα και στις μασχάλες.</li> <li>• Λήφθηκαν τα ζωτικά σημεία μετά από 1 ώρα : Θ=38°C ΑΠ=110/70mmHg Σφίξεις= 70/min</li> <li>• Αναπληρώθηκαν οι πιθανές υδατοηλεκτρολυ-τικές απώλειες με την χορήγηση ορού Ringer's ενδοφλεβίως και την χορήγηση υγρών per os.</li> <li>• Τοποθετήθηκε απλή μάσκα οξυγόνου για την ανακούφιση της δυσφορίας.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετά την χορήγηση Aprotel Max IV και την εφαρμογή των μέτρων ψύξης του σώματος, ο πυρετός υποχώρησε.</li> <li>• Δεν διαπιστώθηκε διαταραχή του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών ούτε αφυδάτωση του παιδιού</li> <li>• Το παιδί δεν εκδήλωσε επιπλοκές και νιώθει καλύτερα.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"><li>• Συχνή μέτρηση και καταγραφή των συνολικών ζωτικών σημείων του παιδιού.</li><li>• Να ληφθούν μέτρα για την προαγωγή της άνεσης του.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Εξασφαλίστηκε η ηρεμία στον θάλαμο και η αναπαιτική θέση στην κλίνη</li></ul>	
--	--	--	---	--

Αξιολόγηση Ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εφαρμογή Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<p><b><u>Εστιακοί</u></b>  <b><u>Νευρολογικοί</u></b>  <b><u>Σπασμοί</u></b>  <b><u>λόγω</u></b>  <b><u>μηνιγγικού</u></b>  <b><u>ερεθισμού</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να επιτευχθεί η μείωση των επιληπτικών σπασμών και η επανεμφάνισή τους</li> <li>• Να ανακουφιστεί το παιδί από τους σπασμούς</li> <li>• Να κατανοήσει το ίδιο το παιδί την κατάσταση καθώς και αμβλυνθούν οι φόβοι του</li> <li>• Να προληφθούν πιθανοί τραυματισμοί κατά την διάρκεια των κρίσεων</li> <li>• Να γίνει πρόληψη των περαιτέρω επιπλοκών</li> <li>• Να γίνει εκπαίδευση των γονέων για την αποτελεσματική διαχείριση των κρίσεων καθώς και ψυχολογική υποστήριξη αυτών και του παιδιού</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να χορηγηθεί η κατάλληλη αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με την ανάπτυξη του παιδιού και την έκταση της λοίμωξης σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες</li> <li>• Να δημιουργηθεί ένα ασφαλές και ήρεμο περιβάλλον για το παιδί</li> <li>• Να γίνει εκπαίδευση των γονέων από τον νοσηλευτή για την διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χορηγήθηκε IV Epanutin 250mg/5ml 1x2 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία</li> <li>• Τοποθετήθηκαν προστατευτικά κιγκλιδώματα στην κλίνη του παιδιού, καλύφθηκαν όλες οι αιχμηρές επιφάνειες προς αποφυγή τραυματισμού της κεφαλής</li> <li>• Εφαρμόστηκαν θεραπευτικές συνεδρίες με τον αρμόδιο ψυχολόγο του νοσοκομείου προς τους γονείς και το παιδί</li> <li>• Μειώθηκαν τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και τέθηκε χαμηλός φωτισμός προς αποφυγή εκδήλωσης ερεθισμού των εγκεφαλικών συζυγιών.</li> <li>• Εφαρμόστηκε με επιτυχία εκπαιδευτικό σεμινάριο για την διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων στους γονείς από το νοσηλευτικό προσωπικό</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετά τη χορήγηση της κατάλληλης αντιεπιληπτικής αγωγής επιτεύχθηκε έπειτα από τέσσερα 24ωρα η πλήρης απουσία των επιληπτικών σπασμών</li> <li>• Δεν αναφέρθηκαν τραυματισμοί και περαιτέρω επιπλοκές</li> <li>• Το παιδί εκδήλωσε βελτίωση της ψυχολογικής του κατάστασης και επέστρεψε στις καθημερινές του δραστηριότητές .</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να προγραμματιστούν θεραπευτικές συνεδρίες με ψυχολόγο του νοσοκομείου για την υποστήριξη τόσο των γονέων όσο και του παιδιού</li> <li>• Να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα υλικά για την αντιμετώπιση επειγόντων καταστάσεων (πχ εισρόφιση, τραυματισμός κεφαλής κλπ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εξασφαλίστηκε η σωστή λειτουργία της παροχής οξυγόνου καθώς και της συσκευής αναρρόφησης και ο άρτιος εξοπλισμός/ άμεση διαθεσιμότητα του καροτσιού των επειγόντων περιστατικών</li> </ul>	
--	--	---	---	--

Αξιολόγηση Ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εφαρμογή Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<p><b><u>Αναπνευστική Δυσχέρεια</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να διατηρηθεί επαρκής αερισμός και οξυγόνωση</li> <li>• Να διατηρηθεί ένα ουδέτερο θερμοκάν περιβάλλον</li> <li>• Να υπάρχει επαρκής οξυγόνωση και αιμάτωση των ιστών του παιδιού</li> <li>• Να υπάρξει αποτροπή υπότασης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να υπάρχει ο κατάλληλος εξοπλισμός αναπνευστικής υποστήριξης</li> <li>• Να υπάρχει συνεχής παρακολούθηση και καταγραφή των επιπέδων κορεσμού του παιδιού</li> <li>• Να τοποθετηθεί το παιδί σε κατάλληλη θέση</li> <li>• Να παραμένουν σταθερά τα επίπεδα ισοζυγίου του παιδιού</li> <li>• Να γίνει ακτινογραφία θώρακος προκειμένου να εκτιμηθεί η εξέλιξη πύκνωσης του θώρακα ή αν υπάρχει εισολκή θωρακικών τοιχωμάτων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Το παιδί τοποθετήθηκε σε θέσεις ωφέλιμες (fowler, ημί-fowler) όπου οι αναπνευστικές οδοί μένουν ανοιχτές, συνεχής αλλαγές θέσεων επί κλίνης.</li> <li>• Ετέθη μάσκα Venturi 6% στα 12lt</li> <li>• Έγιναν ακτινογραφίες θώρακος.</li> <li>• Έγινε συχνή λήψη αερίων αίματος</li> <li>• Έγινε μέτρηση κορεσμού με το παλμικό οξύμετρο</li> <li>• Εφαρμόστηκε παρακολούθηση του παιδιού για τυχόν μεταβολές του επιπέδου συνείδησης</li> <li>• Έγινε διατήρηση ισοζυγίου υγρών όπως προαναφέρθηκε στις διάρροιες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετά το πέρας 3 ημερών παρατηρήθηκε η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας του παιδιού</li> <li>• Οι ακτινογραφίες βγήκαν καθαρές (χωρίς παρουσία εισολκών των θωρακικών τοιχωμάτων και πύκνωσης θώρακος)</li> <li>• Τα αέρια αίματος από την τρίτη ημέρα ήταν στα φυσιολογικά επίπεδα</li> <li>• Ο κορεσμός επανήλθε στο 98%</li> <li>• Αφαιρέθηκε η μάσκα και το παιδί πλέον αναπνέει χωρίς υποστήριξη</li> </ul>

Αξιολόγηση Ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εφαρμογή Νοσηλευτικής Φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<b>Έμετοι</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να διακοπούν οι έμετοι και η γαστρεντερική λειτουργία να επανέλθει στο φυσιολογικό.</li> <li>• Να ανακουφιστεί το παιδί από τα επώδυνα χαρακτηριστικά των εμέτων</li> <li>• Να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές (εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, αφυδάτωση, ρήξη οισοφάγου)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Να είναι διαθέσιμος ο κατάλληλος εξοπλισμός παροχέτευσης και αναρρόφησης .</li> <li>• Να διακοπεί η σίτιση μέχρι να σταματήσουν οι έμετοι.</li> <li>• Να δοθεί κατάλληλη θέση στο παιδί προς αποφυγή επιπλοκών (ύπτια θέση με την κεφαλή στο πλάι ή σε καθιστή θέση με την κεφαλή προς τα εμπρός ανάμεσα στα κάτω άκρα)</li> <li>• Να παρέχεται υγιεινή του στόματος έπειτα από κάθε επεισόδιο</li> <li>• Να υπάρχουν διαθέσιμα υλικά για την τοποθέτηση ρινογαστρικού καθετήρα (Levin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Το παιδί τοποθετήθηκε σε θέσεις ωφέλιμες για την πρόληψη εισρόφησης</li> <li>• Έγινε επίδειξη και εκτίμηση των εμεσμάτων από τους γιατρούς</li> <li>• Χορηγήθηκε IV εμπλουτισμένος ορός των 100ml (N/S 0,9%) με amp Primperan 1x1 σύμφωνα με ιατρικές οδηγίες</li> <li>• Τοποθετήθηκε ρινογαστρικός καθετήρας (Levin) για την αποτελεσματική παροχέτευση του γαστρικού περιεχομένου.</li> <li>• Έγινε υπολογισμός του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών 24ώρου και διαπιστώθηκαν ήπιες υδατοηλεκτρολυτικές διαταραχές.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετά από ένα 24-ωρο επιτεύχθηκε η διακοπή των εμέτων μέσω τοποθέτησης καθετήρα Levin και χορήγηση W αντιεμετικής αγωγής IV.</li> <li>• Έγινε διακοπή αντιεμετικής αγωγής για την παρακολούθηση πιθανής εμφάνισης εμέτων</li> <li>• Έγινε αφαίρεση ρινογαστρικού καθετήρα (Levin) και έναρξη λήψης άφθονων υγρών per os.</li> <li>• Μετά το πέρας 3 ημερών με πλήρη απουσία εμέτων έγινε έναρξη ελαφριάς σιτίσεως του παιδιού per os.</li> <li>• Το ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών επήλθε σε ισορροπία.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"><li>• Να γίνει έλεγχος των εμεσμάτων για το χρώμα, την οσμή και την σύσταση.</li><li>• Να τεθεί μέτρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών και να αναπληρωθούν τυχόν ελλείματα.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Τέθηκε N/S 0,9% 1000cc 24ώρου εμπλουτισμένος με 2NaCl +2KCl+1/2 Mg.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Το παιδί αισθάνθηκε καλύτερα καθώς ανέκτησε τις δυνάμεις του και σταδιακά επέστρεψε στις καθημερινές του δραστηριότητες.</li></ul>
--	--	---	---	--

## 7.4 Μύθοι και Αλήθειες σχετικά με την Μηνιγγίτιδα:

- Μύθος: Τα τελευταία χρόνια έχουν αυξηθεί τα κρούσματα μηνιγγίτιδας.

Αλήθεια: Από τα στοιχεία του Εθνικού Κέντρου Αναφοράς Μηνιγγίτιδας (ΕΚΑΜ) τα τελευταία δέκα χρόνια παρατηρείται μείωση του αριθμού των δηλωθέντων κρουσμάτων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης με ετήσια επίπτωση 0,50 / 100000 πληθυσμού, δηλαδή είναι σχετικά σπάνια λοίμωξη, που όμως μπορεί να αποβεί θανατηφόρος ή να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών. Ενδεικτικά σε περιόδους επιδημίας, η επίπτωση της μηνιγγιτιδοκοκκικής νόσου κυμαίνεται από 10 – 1000 περιπτώσεις ανά 100000 .

- Μύθος: Κάθε άτομο που αποικίζεται με μηνιγγιτιδόκοκκο νοσεί.

Αλήθεια: Ο αποικισμός δημιουργεί ασυμπτωματική φορεία και οδηγεί σε φορεία σε ποσοστό 8% έως 20% του γενικού πληθυσμού . Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η φορεία αυξάνεται με την ηλικία και αποτελεί ένα τύπο ανοσοποιητικής διαδικασίας, που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προστατευτικών αντισωμάτων. Η ανάπτυξη μηνιγγίτιδας σε ένα άτομο είναι αποτέλεσμα σύνθετων μηχανισμών αλληλεπίδρασης παραγόντων από το ξενιστή, το περιβάλλον και το παθογόνο.

- Μύθος: Τα άτομα που νοσούν με μηνιγγίτιδα έχουν κάποιας μορφής ανοσοανεπάρκεια.

Αλήθεια: Η μηνιγγίτιδα σπάνια αποτελεί εκδήλωση ανοσολογικής διαταραχής. Η πλειοψηφία των ασθενών που νοσούν από μηνιγγίτιδα είναι ανοσοεπαρκή άτομα. Η αυξημένη συχνότητα της μηνιγγίτιδας τον πρώτο χρόνο της ζωής σχετίζεται με την ανεπαρκή ανάπτυξη των επίκτητων ανοσολογικών μηχανισμών, αλλά και την παράλληλη μείωση των μητρικών αντισωμάτων.

- Μύθος: Η κλινική διάγνωση της μηνιγγίτιδας είναι απλή και εύκολη για το γιατρό.

Αλήθεια: Η διάγνωση της μηνιγγίτιδας μπορεί να διαφύγει στα αρχικά στάδια της λοίμωξης και ιδιαίτερα στα νεογνά και βρέφη. Η μηνιγγίτιδα δεν έχει κάποιο παθογνωμονικό εύρημα και η αξιολόγηση του ασθενούς πρέπει να γίνεται με συνεκτίμηση όλων των συμπτωμάτων. Τα τυπικά συμπτώματα και σημεία εκδηλώνονται σε προχωρημένη φάση της λοίμωξης. Στις περιπτώσεις της μηνιγγιτιδοκοκκικής σηψαιμίας, η διαπίστωση και ενός αιμορραγικού στοιχείου στο δέρμα είναι καθοριστική για την έγκαιρη διάγνωση.

- Μύθος: Η χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής σε περίπτωση υποψίας για μηνιγγίτιδα είναι λάθος, γιατί δυσχεραίνεται η εργαστηριακή διάγνωση και δεν απομονώνεται στην καλλιέργεια το παθογόνο αίτιο.

Αλήθεια: Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η άμεση χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής και δεξαμεθαζόνης είναι επιβεβλημένη. Μία ή δύο δόσεις IV αντιβιοτικού δεν αρκούν για να



μεταβάλλουν τα ευρήματα του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Στην καλλιέργεια μπορεί να μην αναπτυχθεί ο μηνιγγιτιδόκοκκος, αλλά το όφελος από την έγκαιρη θεραπεία υπερτερεί.

• Μύθος: Η χορήγηση κορτικοειδών επιβαρύνει την πορεία και την έκβαση της μηνιγγίτιδας.

Αλήθεια: Μεγάλος αριθμός μελετών έχει γίνει σχετικά με το ρόλο της δεξαμεθαζόνης στην πρόληψη των απώτερων επιπλοκών της μηνιγγίτιδας. Η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης πριν τη χορήγηση της αντιμικροβιακής αγωγής και μια ώρα μετά φαίνεται ότι μειώνει τις κυτταροκίνες που επιδρούν βλαπτικά στα νευρικά κύτταρα. Στα παιδιά ανασκόπηση των στοιχείων των μελετών δείχνει ότι μειώνει τον κίνδυνο της νευροαισθητήριας βαρηκοΐας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Έτσι συμπεραίνεται ότι η εισαγωγή των συζευγμένων εμβολίων έναντι συγκεκριμένων παθογόνων και η εφαρμογή χημειοπροφυλακτικής αγωγής σε ομάδες υψηλού κινδύνου έχει επιφέρει τεράστια διαφοροποίηση τόσο στα επιδημιολογικά δεδομένα όσο και στα κλινικά χαρακτηριστικά της ίδιας της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Παρ' όλα αυτά οι παραπάνω επιτυχίες σημειώνονται μόνο σε ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, δημιουργώντας πάλι δυσμενείς συνθήκες για τις υποανάπτυκτες κοινωνίες. Παγκόσμια, η βακτηριακή μηνιγγίτιδα παραμένει μια ασθένεια με καταστροφικά ποσοστά προσβολής και μία ραγδαία επιδεινούμενη αντίσταση στα αντιβιοτικά, γεγονός που οδηγεί σε αποτυχημένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Συμπληρωματικά, η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τα εκάστοτε δεδομένα της τοπικής αντίστασης σε κάποιο φαρμακευτικό σκεύασμα και στις ιδιαιτερότητες των κλινικών υποομάδων.

Λαμβάνοντας υπόψη τα σημερινά δεδομένα, οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες για την πρόκληση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας συνεχίζουν να είναι ο πνευμονιόκοκκος (*S.Pneumoniae*) και ο μηνιγγιτιδόκοκκος (*N.Meningitis*). Παράλληλα η εξέταση του Εγκεφαλονωτιαίου Υγρού παραμένει μία καθοριστική εξέταση για την διάγνωση της βακτηριακής μηνιγγίτιδας καθώς έτσι επικυρώνεται η τελική διάγνωση, αναγνωρίζεται ο παθογόνος μικροοργανισμός και γίνεται έλεγχος της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά με κύριο σκοπό την προσαρμογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, η χρώση κατά Gram και η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) αποτελούν εξίσου σημαντικά εργαλεία στον καθορισμό του αιτιολογικού παράγοντα που όμως ακόμα έχουν περιθώρια τελειοποίησης ως προς την εγκυρότητα και την ευαισθησία των αποτελεσμάτων τους.

Σ' έναν κόσμο όπου η αντίσταση στα αντιβιοτικά όχι μόνο έχει εδραιωθεί αλλά παρουσιάζει και ταχεία αύξηση, η πραγματοποίηση καλλιεργειών σε συνδυασμό με ειδικά τεστ ευαισθησίας είναι η χρυσή τομή στην χορήγηση της κατάλληλης αντιμικροβιακής

θεραπείας και στην πλήρη εξουδετέρωση του παθογόνου παράγοντα. Παράλληλα, σημαντικότατο ρόλο παίζει και η ευρεία διαθεσιμότητα και τήρηση του προγράμματος εμβολιασμών για την αποτελεσματική διαχείριση αυτής της καλπάζουσας και καταστροφικής ασθένειας.

Τέλος, βασικός παράγοντας για την άρτια και αποτελεσματική αντιμετώπιση αλλά και πρόληψη της βακτηριακής μηνιγγίτιδας στην κοινότητα είναι ο νοσηλευτής. Οι πολλαπλοί ρόλοι του νοσηλευτή, τόσο στην πρωτογενή πρόληψη όσο και στα υπόλοιπα επίπεδα, είναι αδιαμφισβήτητης αξίας. Ο νοσηλευτής καλείται να είναι ικανός τόσο στο να προλαμβάνει πιθανά κρούσματα (μέσω της ενημέρωσης της κοινότητας) όσο και στο να αποκαταστήσει σε κάποιο βαθμό τα νευρολογικά ελλείμματα (που είναι πιθανό να προκύψουν ως δευτερεύουσες επιπλοκές σε ένα περιστατικό). Γι' αυτό και είναι ζωτικής σημασίας η κατάλληλη και συνεχιζόμενη εκπαίδευση του νοσηλευτικού προσωπικού, ώστε να είναι ικανό να ανταποκριθεί σε όλους τους παραπάνω ρόλους, για την μελλοντική επίτευξη κατασκευής ενός καλύτερου συστήματος υγειονομικής περίθαλψης που θα έχει ως κέντρο τον νοσηλευτή.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) [http://www.phed.auth.gr/etefaa/pluginfile.php/2030/mod\\_resource/content/1/%CE%9D%CE%95%CE%A5%CE%A1%CE%99%CE%9A%CE%9F%20%CE%A3%CE%A5%CE%A3%CE%A4%CE%97%CE%9C%CE%91.pdf](http://www.phed.auth.gr/etefaa/pluginfile.php/2030/mod_resource/content/1/%CE%9D%CE%95%CE%A5%CE%A1%CE%99%CE%9A%CE%9F%20%CE%A3%CE%A5%CE%A3%CE%A4%CE%97%CE%9C%CE%91.pdf) , 1/4/2016
- 2) Schunke M., Schulte E., Schumacher U., Voll M., Wesker K. Βασική Περιγραφική Ανατομική ΙΙΙ. Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, Αθήνα 2011. Νευροανατομία 1:172, 1:174,3:194
- 3) <http://www.teiath.gr/userfiles/akanellou/phys2%20fyll1%20kns.pdf> , 1/4/2016
- 4) Vander A. , Sherman J., Luciano D., Tsakopoulos M. Φυσιολογία του Ανθρώπου Μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού Ι. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, Αθήνα 2011. Κεφάλαιο 8:299
- 5) Fawcett DW: A textbook of histology. 11 th edition. Philadelphia: W.B. Sainders Co.:1986.
- 6) <http://www.who.int/topics/meningitis/en/> , 7/5/2016
- 7) S.Finger ,F.Boller ,K.L.Tyler :Handbook of Clinical Neurology Vol.95 Elsevier B.V 2010
- 8) Christodoulides M., Cutts R., Leinsbury A. Meningitis :Cellular and Molecular Basis CAB International 2013
- 9) Γιαμαρέλλου Ελενη και Συνεργατες.Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία.Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.Αθήνα 2009.Κεφάλαιο 26:453
- 10) Gild R: Epidemiology of bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1999 Sep;13(3):515-25
- 11) Wenger J.Br.:Bacterial meningitis in the United States 1986 :report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis study Group. J. Infect. Dis. 162:1316-1323,1990
- 12) Hansen EJ, Frisch CF, Johnston KH: Cell envelope proteins of Haemophilus influenzae type b: potential vaccinogen candidates. In S.H. Sell and P.F. Wright (eds), Haemophilus influenzae: epidemiology, immunology and prevention of disease. Elsevier, North-Holland Publishing Co, New York, 1982. Pp 197-206.
- 13) Hviid A, Melbye M: Impact of routine vaccination with a conjugate Haemophilus Influenzae type b vaccine. Vaccine 2004 Jan 2;22(3-4):378-82
- 14) Peltola H, Salo E, Saxen H:Incidence of Haemophilus Influenzae type b meningitis during 18 years of vaccine use:observational study using routine hospital data. BMJ.2005 Jan 1;330(7481):18-9.Epub 2004 Nov 25
- 15) Davison KL, Ramsay ME: The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. Arch Dis Child 2003;88;662-664
- 16) Adams WG, Deaver KA, Cochi SL, et all. Decline of childhood Haemophilus influenzae type b (Hib) disease in the Hib vaccine era. JAMA 1993;269:221-6

- 17) Tugwell P, Greenwood BM, Warrell DA: Pneumococcal meningitis : A clinical and laboratory study. *Q J Med* 45:583-601,1976.
- 18) Harrison' Principles of Internal Medecine edited by Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, and Larry Jameson, 15th ed, New York, NY, McGraw-Hill, 2001
- 19) Trotter CL, Ramsay ME, Kaczmarski EB. Meningococcal serogroupC conjugate vaccinationin England and Wales: Coverage and initial impact of the campain. *Common Dis Public Health* 2002;5;220-5
- 20) Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 2:B51-63.
- 21). Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9:285-98. )
- 22)<http://www.keelpno.gr/elgr/%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1%CE%B8%CE%AD%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1%CF%85%CE%B3%CE%B5%CE%AF%CE%B1%CF%82/%CE%BB%CE%BF%CE%B9%CE%BC%CF%8E%CE%B4%CE%B7%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1/%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1%CF%80%CE%BF%CF%85%CF%80%CF%81%CE%BF%CE%BB%CE%B1%CE%BC%CE%B2%CE%AC%CE%BD%CE%BF%CE%BD%CF%84%CE%B1%CE%B9%CE%BC%CE%B5%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CE%BB%CE%B9%CE%B1%CF%83%CE%BC%CF%8C/%CE%BC%CE%B7%CE%BD%CE%B9%CE%B3%CE%B3%CE%AF%CF%84%CE%B9%CE%B4%CE%B1.aspx> ,16/5/2016
- 23) Lemone P.,Burke K.,Bauldoff M.Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική:Κριτική Σκέψη κατα τη φροντίδα ασθενούς Π.Εκδόσεις Λαγός Δ.Έκδοση 5η,Αθήνα 2013.Κεφάλαιο 43:1787
- 24) Twyman RS,Robertson P,Thomas MG:Meningitis complicating spinal surgery.*Spine(Phila Pa 1976)*1996,21(6):763-765
- 25) DeFreitas DJ,MacCabe JP:Acinobacter baumannii meningitis: a rare complication of incidental durotomy.*J Spinal Disord Tech* 2004,17(2):115-116
- 26) Eismont FJ,Wiesen SW,Rothman RH:Treatment of dural tears associated with spinal surgery.*J Bone Joing Surg Am* 1981, 63(7):1132-1136
- 27) Buckwold FJ,Hand R,Hansebout RR:Hospital acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients.*J Neurosurg* 1977,46(4):494-500
- 28) Mombelli G,Klastersky J,Coppens L,Daneau D,Nubourgh Y:Gram-negative bacillary meningitis in neurosurgical patients.*J Neurosurg* 1983,59(4) 634-641
- 29) Greenwood D., Slack R., Peutherer J., Barer M. ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΜΟΣ Ι. Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, Αθήνα 2010. Κεφάλαιο 16, 23
- 30) Brouwer MC, Heckenberg SG, van Well GT, et al. SWAB Guidelines on Antibacterial Therapy of Patients with Bacterial Central Nervous System Infections. 2012.
- 31) McCullers JA, Tuomanen EI. Molecularpathogenesisofpneumococcalpneu- monia. *Front Biosci* 2001;6:D877-89.

- 32) Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of *Neisseria meningitidis*. *Microbes Infect* 2000;2:687-700.
- 33) Nassif X, Bourdoulous S, Eugene E, Couraud PO. How do extracellular pathogens cross the blood-brain barrier? *Trends Microbiol* 2002; 10:227-32; PMID:11973156; [http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X\(02\)02349-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0966-842X(02)02349-1)
- 34) Moxon ER, Vaughn KA. The type b capsular polysaccharide as a virulence determinant of *Haemophilus influenzae*: studies using clinical isolates and laboratory transformants. *J Infect Dis* 1981; 143:517-24; PMID: 6972419; <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/143.4.517>
- 35) Koedel U, Scheld WM, Pfister HW. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:721-36
- 36) Roca B, Pseudo JV, Gonzalez-Darder JM. Meningitis caused by *Enterococcus Gallinarum* after lumbar drainage of cerebrospinal fluid. *Eur J Intern Med* 2006;17:298-299)
- 37) van Deuren M, Brandzaeg P, Van der Meer JV. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol. Rev* 2000;13:144-166
- 38) Netsky MG, Shuangshoti (eds): *The choroid plexus in health and disease*. Charlottesville: University of Virginia Press; 1975: p 351.,
- 39) Plaut AG. The IgA 1 proteases of pathogenic bacteria. *Ann Rev Microbiol* 1983;37:603-22
- 40) Davison KL, Ramsay ME: The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. *Arch Dis Child* 2003;88:662-664
- 41) Joiner KA. Complement evasion by bacteria and parasites. *Ann Rev Microbiol* 1988;42:201-30.
- 42) Lew PD, Despont JP, Perrin LH, Aguado MT, Lambert PH, Waldvogel FA: Demonstration of a local exhaustion of complement components and an enzymatic degradation of immunoglobulins of local bacterial infections. *Clin Exp Immunol* 42:506-514, 1980
- 43) Pery M, Hasbun R. Changing epidemiology of bacterial meningitis, *Curr Infect Dis Rep* 2007 9:301-307
- 44) Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 2007, 31:3-14
- 45) Gardner P. Clinical Practice. Prevention of meningococcal disease. *N Eng J Med* 2006 355:1466-1473
- 46) Leib SL, Tauber MG. Pathogenesis of bacterial meningitis, *Infect Dis Clin North Am* 1999,13:527-548
- 47) Severi E, Hood DW, Thomas GH, Sialic acid utilization by bacterial pathogens. *Mikrobiology* 2007,153:2817-2822
- 48) Fearon DT. Regulation by membrane sialic acid of  $\beta$ 1 H-dependent decay dissociation of amplification C3 convertase of the alternative complement pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75: 1971-5.
- 49) Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol* 1967;34:207-17

- 50) Kim KS. Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nat Rev Neurosci* 2003, 4:376-385
- 51) Huang SH, Jong AU. Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood-brain barrier. *Cellular Microb* 2001 3:277-287
- 52) Tuomanen E. Entry of pathogens into the CNS. *FEMS Microbiol* 1996, 18:289-299
- 53) Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002 2:225-233
- 54) Nau R, Bruck W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci* 2002 25:38-45
- 55) Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, Zwinderman AH, Van der Poll T, van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:31-44.
- 56) Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:467-92.
- 57) Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011; 364:2016-25.
- 58) Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351:1849-59.
- 59) Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000; 31:578-85.
- 60) Pawelec G. Immunosenescence: impact in the young as well as the old? *Mech Ageing Dev* 1999; 108:1-7.
- 61) Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; 382:1525-33.
- 62) Hofinger D, Davis LE. Bacterial meningitis in older adults. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15:477-91.
- 63) Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1233-8.
- 64) Carton JA, Maradona JA, Nuno FJ, Fernandez-Alvarez R, Perez-Gonzalez F, Asensi V. Diabetes mellitus and bacteraemia: a comparative study between diabetic and non-diabetic patients. *Eur J Med* 1992; 1:281-7.
- 65) Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:510-3.
- 66) Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21-8.
- 67) Schut ES, Westendorp WF, de Gans J, et al. Hyperglycemia in bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2009; 9:57.

- 68) Smith SA, Poland GA. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S111-3.
- 69) Weisfelt M, de Gans J, Van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in alcoholic patients. *PLoS One* 2010;5:e9102.
- 70) Benca J, Lesnakova A, Holeckova K et al. Pneumococcal meningitis in community is frequent after craniocerebral trauma and in alcohol abusers. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28 Suppl 3:16-7.
- 71) Lucas MJ, Brouwer MC, Van der Ende A, van de Beek D. Endocarditis in adults with bacterial meningitis. *Circulation* 2013;127:2056-62.
- 72) Maschmeyer G, Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:193-7.
- 73) Guven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer* 2006;14:52-5.
- 74) Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2003;4:595-604.
- 75) Pruitt AA. CNS infections in patients with cancer. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:384-405.
- 76) Safdieh JE, Mead PA, Sepkowitz KA, Kiehn TE, Abrey LE. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology* 2008;70:943-7.
- 77) Lukes SA, Posner JB, Nielsen S, Armstrong D. Bacterial infections of the CNS in neutropenic patients. *Neurology* 1984;34:269-75.
- 78) Belvisi V, Del Borgo C, Morelli F, et al. Late onset invasive pneumococcal disease in a liver transplanted patient: beyond the Austrian syndrome. *Transpl Infect Dis* 2013;15:E111-4.
- 79) Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 2007;7:1209-14.
- 80) Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22:269-78.
- 81) Adriani KS, Brouwer MC, Van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in adults after splenectomy and hyposplenic states. *Mayo Clin Proc* 2013;88:571-8.
- 82) Domingo P, Suarez-Lozano I, Torres F, et al. Bacterial meningitis in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:582-7.
- 83) Scarborough M, Thwaites GE. The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol* 2008;7:637-48.
- 84) Petersen L, Andersen PK, Sorensen TI. Genetic influences on incidence and case-fatality of infectious disease. *PLoS One* 2010;5:e10603.
- 85) Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:519-37.
- 86) Adriani KS, van de Beek D, Brouwer MC, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis* 2007;45:e46-51.

- 87)Netter H F, Runge S.M, Greganti A. Παθολογία Βασικές Αρχές. Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης , Αθήνα 2009 , 79:597-598
- 88)van de Beek, D., de Gans, J., Spanjaard, L., Weisfelt, M., Reitsma, J.B. and Vermeulen, M. (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 351: 1849-1859.
- 89)Heckenberg, S.G., de Gans, J., Brouwer, M.C., Weisfelt, M., Piet, J.R., Spanjaard, L. et al. (2008) Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine* 87: 185-192.
- 90)Cabellos, C., Viladrich, P.F., Ariza, J., Maiques, J.M., Verdaguer, R. and Gudiol, F. (2008) Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect* 14: 3540.
- 91)Osborn K.S, Wraa C.E ,Watson A.B. Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική Ι : Προετοιμασία για τη νοσηλευτική πρακτική άσκηση. Εκδόσεις ΠΧ.Πασχαλίδης Αθήνα 2012 . 29:618
- 92)Dewit C.S .Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική : Εννοιες και πρακτική Ι. Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης . Αθήνα 2009. 23:809
- 93)Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the newborn period. In : Feigin RD Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: saunders, pp.439-465,1987
- 94)Schwartz MN, Dodge PR: Bacterial meningitis-a review of selected aspects: I. General clinical features, special problems, and unusual meningeal reactions mimicking bacterial meningitis. *N Engl J Med* 272:779-787, 1965.
- 95)Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13(3):579-594.
- 96)Bell W, McGuinness GA: Suppurative central nervous system infections in the neonate. *Semin Perinatol* 6: 1, 1982
- 97)Nelson Textbook of Pediatrics 15 th edition
- 98)Dodge PR, Davis H, Feigin RD, et al. Prospective evaluation of hearing impairment as sequelae of acute bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med* 311:869-874,1984
- 99) Ostrow PT, Moxon ER, Vernon N, Koepko R: Studies on the route of meningeal invasion following *Haemophilus influenzae* inoculation of infant rats. *Lab Invest* 40:678-685, 1979.
- 100) Woods CR. *Neisseria Meningitidis (Meningococcus)*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; p: 1164-1169.
- 101) Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108:1169-1174.
- 102) Finlay FO, Witherow H, Rudd PT. Latex agglutination testing in bacterial meningitis. *Arch Dis Child.* 1995;73:160-1.



- 103) Prober CG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF eds. Nelson textbook of pediatrics. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007; pp: 2512-2524.
- 104) Bryant PA, Li HY, Zaia A, Griffith J, Hogg G, Curtis N, Carapetis JR. Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2919-25.
- 105) Jatou K, Ninet B, Bille J, Greub G. False-negative PCR result due to gene polymorphism: the example of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:4590-1.
- 106) Diggle MA, Clarke SC. Molecular methods for the detection and characterization of *Neisseria meningitidis*. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006; 6:79-87.
- 107) Meningococcal Reference Unit, Gray SJ, Trotter CL, Ramsay ME, Guiver M, Fox AJ, Borrow R, Mallard RH, Kaczmarski EB. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol*. 2006; 55(Pt 7):887-96.
- 108) Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ, Kaczmarski EB. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2001; 39:1553-1558.
- 109) Tzanakaki G, Tsopanomichalou M, Kesanopoulos K, Matzourani R, Sioumalas M, Tabaki A, Kremastinou J. Simultaneous single-tube PCR assay for the detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11:386-90.
- 110) Fishman R.A. Cerebrospinal Fluids. In *Diseases of the Nervous System*. Philadelphia: Saunders, 1982.
- 111) Singer JI, Maur PR, Riley JP, et al: Management of central nervous system infections during an epidemic of enteroviral aseptic meningitis. *J Pediatr* 96:559, 1980.
- 112) Fegin RD, McCracken GH Jr, Klein JO: Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 11:785-814,1992
- 113) Beratis NG, Mavrommatis T, Hatiris I, Kavaliotis J, Tsagaropoulou-Stiga H, Syrogiannopoulos GA. Increased activity of lysosomal acid hydrolases in the cell-free cerebrospinal fluid of bacterial meningitis. *Pediatr Res* 1997; 128: 806-812
- 114) Davson, H. *Physiology of the Cerebrospinal fluid*. London: Churchill Livingstone, 1970.
- 115) Hasbun R., Abrahams J, Jekel J, Quagliarello V.J. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *NEJM* 2001q 345:1727-1733
- 116) Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Paediatric Clin, N.Am.*2005,52:795-810.
- 117) Negrini B, Kelleher KJ, Wald ER. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000,105: 316-9.

- 118) Graham AK, Murdoch DR. Association between cerebrospinal fluid pleocytosis and enteroviral meningitis. *J Clin Microbiol* 2005, 43: 1491.
- 119) Lipton JD, Schafermeyer RW. Evolving concepts in pediatric bacterial meningitis-Part I: Pathophysiology and diagnosis. *Ann Emerg Med* 1993, 22: 1602-15.
- 120) Panteliadis C. Infections of the Central Nervous System. In: Panteliadis C, Korinthenberg R. *Paediatric Neurology*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 2005: 646-63.
- 121) Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998;24(8):888-9.
- 122) Muller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):396-404.
- 123) Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonin. A new marker for bacterial infections. *An ESP Pediatr* 2001;54(1):69-73.14 .
- 124) Dandana P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6): 1605-8
- 125) 1. American Public Health Association. *Control of communicable diseases manual*, 19<sup>th</sup> edition. Heymann DL ed. 2008; p. 414-426
- 126) Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R, Hessler F, Frosch M, Vogel U. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis* 2005; 191:1263-71.
- 127) Cartwright KA, Stuart JM, Jones DM, Noah ND. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect* 1987; 99: 591–601
- 128) Stephens, D. S. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999; 353: 941–942.
- 129) Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease--population biology and evolution. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 2:B64-70.
- 130) Kremastinou J, Tzanakaki G, Levidiotou S, Markou F, Themeli E, Voyiatzi A, Psoma E, Theodoridou M, Blackwell CC. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in northern Greece. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 39:23-29.
- 131) De Wals P, Bouckaert A. Methods for estimating the duration of bacterial carriage. *Int J Epidemiol*. 1985; 14:628-34.
- 132) Kremastinou J, Tzanakaki G, Pagalis A, Theodoridou M, Weir DM, Blackwell CC. Detection of IgG and IgM to meningococcal outer membrane proteins in relation to carriage of *Neisseria meningitidis* or *Neisseria lactamica*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 24:73–78.
- 133) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/> , 20/7/2016
- 134) Anderson MS, Glode MP, Smith AL. Meningococcal infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL eds. *Textbook of Pediatric*

- 135) Royal College of Paediatrics and Child Health. Manual of childhood infections, 3<sup>rd</sup> edition. Sharland M ed. Oxford University Press 2011; p: 628-636.
- 136) CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book). Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011.
- 137) Stanhope M, Lancaster J. Κοινωνική Νοσηλευτική. BROKEN HILL PUBLISHERS, 2<sup>η</sup> ελληνική έκδοση, LTD Nicosia Cyprus 2016. 26:743
- 138) Λεγάκης Ι. Νικόλαος, Χαλεβελάκης Γ., Περόγαμβρος Α. Αντιμικροβιακά φάρμακα και κλινική προσέγγιση των λοιμώξεων. Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, Αθήνα 2008. 57:561-562
- 139) American Academy Of Pediatrics. Comittee on Infectious Diseases. Red Book. Elk Groove Village(IL) : American academy of pediatrics:2003
- 140) CDC. Prevention and control of meningococcal disease. 1. *MMWR* 2005; 54 (RR-7):1–17.
- 141) Tunkel A, Scheld M. Acute meningitis In: Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th edition. Philadelphia, PA Elsevier/ Churchil Livingston. 2005: 1083-1126.
- 142) MacNeil J, Cohn A. Meningococcal disease. In: Roush SW, McIntyre L, Baldy LM eds. CDC. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. (5<sup>th</sup> ed) Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, 2011.
- 143) Broome CV. The carrier state: Neisseria meningitidis. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (suppl. A):25-34
- 144) Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA, et al. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of Neisseria meningitidis from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1740-1.
- 145) Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaire RE, A'ashi J, Hightower AW, Broome CV, Music SI. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampin in eradicating pharyngeal carriage of group A Neisseria meningitidis. *Lancet* 1988; 2:1239-42.
- 146) Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward eliminating Haemophilus influenzae type b disease among infants and children—United States, 1998–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:234
- 147) Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21<sup>st</sup> century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:302–17.
- 148) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187– 95.
- 149) Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485–9.
- 150) Kaplan SL, Mason Jr EO, Wald ER, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004;113:443–9.

- 151) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- 152) Pneumococcal Vaccination for Cochlear Implant Candidates and Recipients. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:1–2.
- 153) Meningococcal Disease and College Students. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:11–20.
- 154) Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S285–92.
- 155) Rennels M, King Jr J, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:429–35.
- 156) Paoletti LC, Madoff LC. Vaccines to prevent neonatal GBS infection. *Semin Neonatol* 2002;7:315–23.
- 157) Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med.* 1969;129(6):1385–95
- 158) Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med.* 1969;129(6):1367–84.
- 159) Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections. 2. Field trial of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969–70. *Bull World Health Organ.* 1971;45(3):279–82
- 160) Biselli R, Fattorossi A, Matricardi PM, Nisini R, Stroffolini T, D'Amelio R. Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. *Vaccine.* 1993;11(5):578–81.
- 161) Greenwood BM, Hassan-King M, Whittle HC. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *Br Med J.* 1978;1(6123):1317–9.
- 162) Rosenstein N, Levine O, Taylor JP, Evans D, Plikaytis BD, Wenger JD, et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA.* 1998;279(6):435–9.
- 163) Miller MA, Wenger J, Rosenstein N, Perkins B. Evaluation of meningococcal meningitis vaccination strategies for the meningitis belt in Africa. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(12):1051–9.
- 164) Saliou P, Stoeckel P, Lafaye A, Rey JL, Renaudet J. [Controlled tests of anti-meningococcal polysaccharide A vaccine in the African Sahel area (Upper Volta and Mali)]. *Dev Biol Stand.* 1978;41:97–108.
- 165) Ismail A, Harris S, Granoff D. Serum group a anticapsular antibodies in a Sudanese population immunized with meningococcal polysaccharide vaccine during a group A epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(8):748–55.
- 166) Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2000;181(2):761–4.

167) Shao Z, Li W, Ren J, Liang X, Xu L, Diao B, et al. Identification of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C clone from Anhui province, China. *Lancet*. 2006;367(9508): 419–23.

168) Highlights of Prescribing Information. Available from: [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_menhibrix.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_menhibrix.pdf) (accessed 2013 November 2).

169) Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, et al. Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15(11):1694–8.

170) JCVI interim position statement on use of Bexsero meningococcal B vaccine in the UK, July 2013. Available from:

[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/224896/JCVI\\_interim\\_statement\\_on\\_meningococcal\\_B\\_vaccination\\_for\\_web.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224896/JCVI_interim_statement_on_meningococcal_B_vaccination_for_web.pdf) , 3/8/2016

171) Goldblatt D, Borrow R, Miller E. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *J Infect Dis*. 2002;185(3):397–400.

172) Choo S, Zuckerman J, Goilav C, Hatzmann E, Everard J, Finn A. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A z C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine*. 2000; 18(24):2686–92.

173) Fairley CK, Begg N, Borrow R, Fox AJ, Jones DM, Cartwright K. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants. *J Infect Dis*. 1996;174(6):1360–3.

174) MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(21):2795–801.

175) Kshirsagar N, Mur N, Thatte U, Gogtay N, Viviani S, Preziosi MP, et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*. 2007;25(Suppl 1):A101–7.

176) Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann*. 1991;14(2):195–207; discussion 8– 10

177) Wong S, Lennon D, Jackson C, Stewart J, Reid S, Crengle S, et al. New zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine in children aged 16–24 months. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):345–50.

178) Guidelines for the early clinical and public health management of meningococcal disease in Australia – revised edition 2007. Communicable Diseases Network Australia; 2007. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-pubs-other-mening-2007.htm>

179) Frosi G, Biolchi A, Sapio ML, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*. 2013;31(43):4968–74

180) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):244-256.

- 181) Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med*. 1997; 337(14):970-976
- 182) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices. 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*. 2007;56(31):794-795.
- 183) Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003;361(9375):2139-2148.
- 184) Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults [published correction appears in *Eur J Neurol*. 2008;15(8):880]. *Eur J Neurol*. 2008;15(7):649-659.
- 185) Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-1284.
- 186) Køster-Rasmussen R, Korshin A, Meyer CN. Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *J Infect*. 2008;57(6):449-454.
- 187) Saez-Llorens X, McCracken GH. Antimicrobial and anti-inflammatory treatment of bacterial meningitis. *Inf Dis Clin North Am* 1999 13:619-36
- 188) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998, 13:619
- 189) van de Beek, D., J. de Gans, A. R. Tunkel, and E. F. Wijdicks. 2006. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N. Engl. J. Med*. 354: 44–53.
- 190) Beer, R., P. Lackner, B. Pfausler, and E. Schmutzhard. 2008. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J. Neurol*. 255: 1617–1624.
- 191) 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.
- 192) van de Beek, D., J. M. Drake, and A. R. Tunkel. 2010. Nosocomial bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med*. 362:146–154.
- 193) Conen, A., L. N. Walti, A. Merlo, U. Fluckiger, M. Battegay, and A. Tram-puz. 2008. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11- year period. *Clin. Infect. Dis*. 47:73–82.
- 194) Kulkarni, A. V., J. M. Drake, and M. Lamberti-Pasculli. 2001. Cerebrospi- nal fluid shunt infection: a prospective study of risk factors. *J. Neurosurg*. 94:195–201.
- 195) McClelland, S., III, and W. A. Hall. 2007. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin. Infect. Dis*. 45:55–59.
- 196) Vinchon, M., and P. Dhellemmes. 2006. Cerebrospinal fluid shunt in- fection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv. Syst*. 22:692– 697.

- 197) Luaces, C. C., J. J. Garcia Garcia, M. J. Roca, and C. L. Latorre Otin. 1997. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr.* 86:26–29.
- 198) Oppenheim, B. A. 1997. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clin. Infect. Dis.* 24(Suppl. 1):S98–S101.
- 199) Rosenstein, N. E., S. A. Stocker, T. Popovic, F. C. Tenover, and B. A. Perkins. 2000. Antimicrobial resistance of *Neisseria meningitidis* in the United States, 1997. The Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team. *Clin. Infect. Dis.* 30:212–213.
- 200) Latorre, C., A. Gene, T. Juncosa, C. Munoz, and A. Gonzalez-Cuevas. 2000. *Neisseria meningitidis*: evolution of penicillin resistance and phenotype in a children's hospital in Barcelona, Spain. *Acta Paediatr.* 89: 661–665.
- 201) 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.
- 202) Whitney, C. G., M. M. Farley, J. Hadler, L. H. Harrison, C. Lexau, A. Reingold, L. Lefkowitz, P. R. Cieslak, M. Cetron, E. R. Zell, J. H. Jorgensen, and A. Schuchat. 2000. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N. Engl. J. Med.* 343:1917– 1924.
- 203) Weisfelt, M., J. de Gans, and D. van de Beek. 2007. Bacterial meningitis: a review of effective pharmacotherapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 8:1493– 1504.
- 204) Mattie, H., K. Stuert, R. Nau, and J. T. van Dissel. 2005. Pharmacodynamics of antibiotics with respect to bacterial killing of and release of lipoteichoic acid by *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 56:154–159.
- 205) Mook-Kanamori, B. B., M. S. Rouse, C. I. Kang, D. van de Beek, J. M. Steckelberg, and R. Patel. 2009. Daptomycin in experimental murine pneumococcal meningitis. *BMC Infect. Dis.* 9:50.
- 206) Jacobs, M. R. 2003. Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22:S109–S119.
- 207) Latorre, C., V. Pineda, T. Juncosa, C. Munoz, A. Dominguez, R. Bou, D. Fontanals, I. Sanfeliu, I. Pons, N. Margall, F. Sanchez, R. Pericas, and E. Lobera. 2000. *Haemophilus influenzae meningitis* in Catalonia, Spain: epidemiology and bacteriologic characteristics. *Clin. Microbiol. Infect.* 6:279– 282.
- 208) Morrissey, I., K. Maher, L. Williams, J. Shackcloth, D. Felmingham, and R. Reynolds. 2008. Non-susceptibility trends among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections in the UK and Ireland, 1999–2007. *J. Antimicrob. Chemother.* 62(Suppl. 2):ii97–ii103.
- 209) Clauss, H. E., and B. Lorber. 2008. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 10:300–306.
- 210) Mylonakis, E., E. L. Hohmann, and S. B. Calderwood. 1998. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 77:313–336.
- 211) Mourtzoukou, E. G., G. Pappas, G. Peppas, and M. E. Falagas. 2008. Vaccination of asplenic or hyposplenic adults. *Br. J. Surg.* 95:273–280.

- 212) Mitja, O., C. Pigrau, I. Ruiz, X. Vidal, B. Almirante, A. M. Planes, I. Molina, D. Rodriguez, and A. Pahissa. 2009. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.* 64:416–423.
- 213) Fernandez, M., M. E. Hickman, and C. J. Baker. 1998. Antimicrobial susceptibilities of group B streptococci isolated between 1992 and 1996 from patients with bacteremia or meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:1517–1519.
- 214) Heath, P. T., N. K. N. Yusoff, and C. J. Baker. 2003. Neonatal meningitis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 88:F173–F178
- 215) Schuchat, A. 1998. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin. Microbiol. Rev.* 11:497–513.
- 216) Gales, A. C., R. N. Jones, and H. S. Sader. 2006. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin. Microbiol. Infect.* 12:315–321.
- 217) Kim, B. N., A. Y. Peleg, T. P. Lodise, J. Lipman, J. Li, R. Nation, and D. L. Paterson. 2009. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect. Dis.* 9:245–255.
- 218) Scheld WM, Dacey RC, Winn HR, Welsh JE, Jane JA, Sande MA. Cerebrospinal fluid outflow resistance in rabbits with experimental meningitis: alterations with penicillin and methylprednisolone. *J Clin Invest* 1980;66: 243-53.
- 219) Tauber MG, Khayam-Bashi H, Sande MA. Effects of ampicillin and corticosteroids on brain water content, cerebrospinal fluid pressure, and cerebrospinal fluid lactate levels in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1985;151:528-34.
- 220) Syrogiannopoulos GA, Olsen KD, Reisch JS, McCracken GH Jr. Dexamethasone in the treatment of *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1987;155:213-9. (Erratum, *J Infect Dis* 1987;155:1359)
- 221) Mustafa MM, Ramilo O, Mertsola J, et al. Modulation of inflammation and cachectin activity in relation to treatment of experimental *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *J Infect Dis* 1989;160:818-25.
- 222) de Gans J, van de Beek. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Eng J Med* 2002, 347:1549-56
- 223) McIntyre PB, Berkey CS, King SM. Dexamethasone in adjunctive therapy in bacterial meningitis : a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *JAMA* 1997;278:925-31
- 224) Martinez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A et al . Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2002. 49:507-13
- 225) Wald ER, Kaplan SL, Mason JR, EO et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Meningitis Study Group Pediatrics* 1995;95:21
- 226) Paris MM, Friedland IR, Ehrett S. Effect of interleukin-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor in animal models of infection. *J Infect Dis* 1995. 171:161



- 227) Bifrare YD, Kummer J, Joss P, Tauber MG, Leib SL. Brain-derived neurotropic factor protects against multiple forms of brain injury in bacterial meningitis. *J Infect Dis* 2005. 191:40-5
- 228) Moller K, Larsen FS, Bie P, Skinhoj P. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis- how strong is the evidence? *Scand J Infect Dis* 2001. 33:13-26
- 229) Feigin RD, Dodge PR. Bacterial meningitis: Newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediatr Clin North Am.* 1976; 23:541-556.
- 230) Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001, 344: 1378-88.
- 231) Heckenberg SG, de Gans J, Brouwer MC, Weisfelt M, Piet JR, Spanjaard L, van der Ende A, van de Beek D. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87:185-92.
- 232) Kutz JW, Simon LM, Chennupati SK, Giannoni CM, Manolidis S. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:941-5.
- 233) Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15:169-83.
- 234) Winkelstein A, Songster CL, Caras TS, Berman HH, West WL. Fulminant meningococemia and disseminated intravascular coagulation. *Arch Intern Med*. 1969; 124:55-59.
- 235) Varon J, Chen K, Sternbach GL (1998). «Rupert Waterhouse and Carl Friderichsen: adrenal apoplexy». *J Emerg Med* **16** (4): 643-7.
- 236) Agraharkar M, Fahlen M, Siddiqui M, Rajaraman S. Waterhouse-Friderichsen syndrome and bilateral renal cortical necrosis in meningococcal sepsis. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36:396-400.
- 237) Σαχίνη-Καρδάση Α, Πάνου Μ. Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική :Νοσηλευτικές Διαδικασίες ΙΙΙ. Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ. Β' Έκδοση, Αθήνα 1997. Κεφάλαιο 5.4 :264-266.