

Souhrn

Infekční záněty CNS zůstávají onemocněními s vysokou morbiditou a mortalitou. Z tohoto důvodu je nutné zdokonalit současné diagnostické a terapeutické postupy či případně zavést nové metody diagnostiky a léčby. Tento vývoj je podmíněn dokonalejším poznáním patofyziologických mechanismů, které provázejí tyto závažné infekce.

V disertační práci byly předloženy výsledky 4 klinických a 1 experimentální studie. Cílem provedených studií bylo prohloubení znalostí o imunopatofyziologii infekční meningitidy (IM) pomocí sledování změn parametrů buněčné imunity, koncentrací cytokinů i endogenní endokrinní odpovědi při infekčních zánětech CNS. Dalším záměrem této práce bylo posoudit možnost využití některého z vyšetřovaných parametrů jako biomarkeru v diferenciální diagnostice IM.

Výsledky provedených klinických studií potvrdily, že imunitní odpověď je při akutně probíhající bakteriální (BM) i aseptické (AM) meningitidě kompartmentalizovaná do CNS. Hlavní změny probíhají v intratekálním prostoru, nicméně i v periferní krvi byly dokumentovány významné alterace některých parametrů přirozené a adaptivní imunity.

Co se týče významných zjištění v případě imunitní odpovědi při IM, přinesly naše studie tyto výsledky:

- U pacientů s BM jsme kromě potvrzení očekávané převahy neutrofilů v likvoru prokázali přítomnost aktivovaných makrofágů, jejichž úroveň aktivace souvisí s příznivou prognózou onemocnění.
- Kompartmentalizace zánětlivé odpovědi v likvoru při BM charakterizovaná vysokými koncentracemi zánětlivých cytokinů a chemokinů, zejména IL-6, IL-8, TNF- α a IL-1 β , překvapivě nekoreluje s tíží průběhu onemocnění.
- Pomocí srovnání koncentrací cytokinů v krvi od pacientů s meningokokovou meningitidou a výsledků studie v experimentálním *in vitro* modelu se nám podařilo prokázat, že na intenzitě cytokinové produkce při infekci jedním z nejčastějších bakteriálních původců BM, *N. meningitidis*, se kromě virulence patogenu významně podílí i hostitelské faktory.
- Na rozdíl od produkce cytokinů, endogenní endokrinní odpověď dokumentovaná zvýšenou hladinou sérového a zejména intratekálního kortizolu souvisí s tíží průběhu BM stanovené pomocí skóre APACHE II, SOFA a GCS.

- Koncentrace intratekálního kortizolu jsou při AM výrazně nižší než u pacientů s BM a podařilo se prokázat jeho vysokou senzitivitu i specifitu v odlišení obou typů infekčních zánětů CNS.
- Úroveň koncentrace kortizolu v likvoru souvisí i s etiologií AM, když nejvyšší koncentrace byly zaznamenány u pacientů s klíšťovou meningitidou.
- Uvedená prioritní zjištění týkající se kortizolu by v budoucnu mohla vést k využití tohoto biomarkeru v diagnostice neuroinfekcí a také k bližšímu objasnění patofyziologického významu kortizolu v CNS, což je důležité i s ohledem na přetrvávající diskuze o účinnosti adjuvantní terapie glukokortikoidy při IM.
- Významné rozdíly v zastoupení lymfocytárních subpopulací a zvýšené produkci IFN- γ v intratekálním kompartmentu závisejí na virové či borreliové etiologii AM.
- Oproti AM nejsou při akutním průběhu BM lymfocyty výrazněji zastoupeny v intratekálním prostoru, nicméně výrazné alterace lymfocytárních subpopulací byly prokázány v periferní krvi. K jejich úpravě dochází pomaleji u meningitid gram pozitivní etiologie při srovnání s gram negativními meningitidami