

**CSECSEMŐ- ÉS GYERMEKKORI  
ENCEPHALITISEK EPIDEMIOLÓGIAI,  
KLINIKAI ÉS RADIOLÓGIAI JELLEMZŐINEK  
HATÁSA A KIMENETELRE**

**Doktori (PhD) értekezés**

**Dr. Liptai Zoltán**

**Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Pécs, 2011**

**Doktori Iskola vezetője:** Prof. Dr. Komoly Sámuel  
**Programvezető:** Prof. Dr. Janszky József  
**Témavezető:** Dr. Fogarasi András

## TARTALOM

<b>RÖVIDÍTÉSEK</b>	5
<b>1. BEVEZETÉS</b>	8
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS</b>	8
2.1. Az encephalitis meghatározása	8
2.2. Patomechanizmus	9
2.3. Kórokozók	13
2.4. Incidencia	15
2.5. Tünetek	16
2.6. Kiegészítő vizsgálatok	18
2.6.1. EEG	18
2.6.2. Képalkotó vizsgálatok	19
2.6.3. Laboratóriumi vizsgálatok	22
2.6.3.1. Vér	22
2.6.3.2. Liquor	22
2.6.4. Mikrobiológiai vizsgálatok	23
2.7. Az encephalitis diagnózisa	26
2.8. Terápia	27
2.8.1. Kóroki kezelés	27
2.8.2. Tüneti kezelés	30
2.9. Megelőzés	30
2.10. Szövődmények	30
2.11. Kimenetel	30
2.11.1. Teljes gyógyulás	31
2.11.2. Maradványtünetek	31
2.11.3. Relapszus	34
2.11.4. Halálozás	35
<b>3. CÉLKITŰZÉSEK</b>	36
<b>4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK</b>	36
4.1. Betegek	36
4.2. Módszerek	37
4.2.1. A klinikai adatok rögzítése	37

4.2.2. Laboratóriumi jellemzők értékelése	41
4.2.3. Mikrobiológiai vizsgálatok interpretálása	41
4.2.4. Elektrofiziológiai vizsgálat	42
4.2.5. Képpalkotó vizsgálatok eredményeinek elemzése	43
4.2.6. Statisztikai elemzés	43
<b>5. EREDMÉNYEK</b>	44
5.1. Epidemiológiai és demográfiai adatok	44
5.2. Diagnózisok	46
5.2.1. Diagnózisok a (feltételezett) patomechanizmus szerint	46
5.2.2. Klinikai diagnózisok	46
5.2.3. Kóroki diagnózisok	47
5.2.4. Speciális, ritka kórképek	49
5.3. Klinikai kép	49
5.3.1. Prodroma	49
5.3.2. Tünettan	50
5.4. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei	52
5.5. Mikrobiológiai vizsgálatok eredményei	55
5.6. EEG vizsgálatok eredményei	55
5.7. Képpalkotó vizsgálatok eredményei	59
5.7.1. UH	59
5.7.2. CT	59
5.7.3. MRI	60
5.8. Terápia	68
5.8.1. Oki kezelés	68
5.8.1.1. Acyclovir	68
5.8.1.2. Foscarnet	69
5.8.1.3. Clarithromycin	69
5.8.1.4. Ampicillin	69
5.8.1.5. Toxoplasma ellenes kezelés	69
5.8.1.6. Nagy dózisú metilprednizolon lökésterápia	69
5.8.1.7. Plazmaferézis	70
5.8.1.8. Nagy dózisú iv. immunglobulin (IVIG) terápia	70
5.8.2. Tüneti kezelés	70
5.8.2.1. Koponyaűri nyomáscsökkentés	70

5.8.2.1.1. Mannitol, furosemid	71
5.8.2.1.2. Dekompresszív craniectomia	71
5.8.2.2. Antikonvulzív kezelés	71
5.8.2.3. Gépi lélegeztetés	71
5.8.2.4. Egyéb	72
5.9. Szövődmények, kísérő betegségek	72
5.9.1. Intracranialis nyomásfokozódás	72
5.9.2. Légzési elégtelenség	72
5.10. Kimenetel	73
5.10.1. Teljes gyógyulás	74
5.10.2. Maradványtünetek	74
5.10.2.1. Motoros diszfunkció	75
5.10.2.2. Kognitív diszfunkció	76
5.10.2.3. Epilepszia	77
5.10.2.4. Halmozott sérülés	79
5.10.3. Relapszus	80
5.10.4. Halálozás	82
5.10.5. A kedvezőtlen kimenetel prediktorai	83
6. MEGBESZÉLÉS	84
7. A DOLGOZATBAN TÁRGYALT LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS ÚJDONSÁGOK ÖSSZEFOGLALÁSA, JELENTŐSÉGE	97
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	100
9. IRODALOM	102
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK	120
10.1. A dolgozat alapjául szolgáló saját közlemények	120
10.1.1. Folyóirat-cikkek	120
10.1.2. Kongresszusi absztraktok	122
10.2. Egyéb, jelentősebb közlemények	123
10.2.1. Folyóirat cikkek	123
10.2.2. Kongresszusi absztraktok	124

## RÖVIDÍTÉSEK

<b>ADEM</b>	akut disszeminált encephalomyelitis
<b>AERRPS</b>	akut encephalitis repetitív refrakter parciális rohamokkal (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures)
<b>AHEM</b>	akut haemorrhagiás encephalomyelitis
<b>AHLE</b>	akut haemorrhagiás leukoencephalitis
<b>AIDS</b>	szerzett immunhiány tünetegyüttes (acquired immunodeficiency syndrome)
<b>b.o.</b>	bal oldalon, bal oldali
<b>BSL</b>	bilateralis striatalis laesio
<b>CI</b>	konfidencia intervallum
<b>CML</b>	krónikus myeloid leukaemia
<b>CMV</b>	cytomegalovírus
<b>CRP</b>	C-reaktív protein
<b>CT</b>	számítógépes rétegvizsgálat (computer tomographia)
<b>DESC</b>	devastating epileptic encephalopathy in school-aged children
<b>DPT</b>	diphtheria-pertussis-tetanus oltás
<b>DWI</b>	diffúzió súlyozott képek (diffusion weighted images)
<b>EBV</b>	Epstein-Barr vírus
<b>EEG</b>	elektroencephalogram
<b>ELISA</b>	enzyme-linked immunosorbent assay
<b>EV</b>	enterovírus
<b>FDG</b>	fluoro-deoxiglukóz
<b>FLAIR</b>	fluid attenuation inversion recovery
<b>Fvs</b>	fehérvérsejtszám
<b>GAD</b>	glutaminsav (glutamic acid) dekarboxiláz
<b>HAART</b>	igen aktív antiretroviralis kezelés (highly active antiretroviral therapy)
<b>HHV6</b>	humán herpes vírus 6
<b>HHV7</b>	humán herpes vírus 7
<b>HIV</b>	humán immundeficiencia vírus
<b>HS</b>	hippocampalis sclerosis
<b>HSE</b>	herpes simplex encephalitis

<b>HSV</b>	herpes simplex vírus
<b>HSV1</b>	herpes simplex vírus 1
<b>HSV2</b>	herpes simplex vírus 2
<b>IE</b>	infekciós encephalitis
<b>IFT</b>	immunfluoreszcens teszt
<b>IgA</b>	immunglobulin A
<b>IgG</b>	immunglobulin G
<b>IgM</b>	immunglobulin M
<b>IL6</b>	interleukin 6
<b>IPV</b>	inaktivált poliovírus vakcina
<b>IQ</b>	intelligencia kvóciens
<b>iv.</b>	intravénás
<b>IVIG</b>	intravénás immunglobulin
<b>JCV</b>	JC vírus
<b>JE</b>	japán encephalitis
<b>JEV</b>	japán encephalitis vírus
<b>j.o.</b>	jobb oldalon, jobb oldali
<b>KE</b>	kullancsencephalitis
<b>KEV</b>	kullancsencephalitis vírus
<b>KKR</b>	komplementkötési reakció
<b>LCM</b>	lymphocytás choriomeningitis vírus
<b>LE</b>	limbikus encephalitis
<b>L.monocytogenes</b>	Listeria monocytogenes
<b>MDEM</b>	többfázisú disszeminált encephalomyelitis (multiphasic disseminated encephalomyelitis)
<b>MERS</b>	enyhe encephalitis/encephalopathia reverzibilis splenium laesióval (mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion)
<b>mko.</b>	mindkét oldalon, mindkét oldali
<b>MMR</b>	morbilli-rubeola-mumps (oltás)
<b>MMRV</b>	morbilli-rubeola-mumps-varicella (oltás)
<b>M. pn.</b>	Mycoplasma pneumoniae
<b>M. tbc.</b>	Mycobacterium tuberculosis
<b>MR</b>	mágneses rezonancia

<b>MRI</b>	mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)
<b>MTLE</b>	mesialis temporalis lebeny epilepszia
<b>n.é.</b>	normál érték
<b>NMDA</b>	N-metil-d-aszpartát
<b>NS</b>	nem szignifikáns
<b>OR</b>	esélyhányados (odds ratio)
<b>p</b>	szignifikancia
<b>PCR</b>	polimeráz láncreakció
<b>PLED</b>	periodikus lateralizált epileptiform kisülések
<b>PD</b>	proton denzitású
<b>PE</b>	postencephalitises epilepszia
<b>PET</b>	pozitron emissziós tomográfia
<b>PIV</b>	parainfluenzavírus
<b>PLED</b>	periodikus lateralizált epileptiform kisülések (periodic lateralized epileptiform discharges)
<b>PML</b>	progresszív multifokális leukoencephalopathia
<b>PQ</b>	performációs intelligencia kvóciens
<b>RSV</b>	respiratory syncytial virus
<b>sIL2R</b>	szolubilis interleukin 2 receptor
<b>SLE</b>	systemás lupus erythematodes
<b>SM</b>	sclerosis multiplex
<b>SPECT</b>	single photon emission computed tomography
<b>SSPE</b>	szubakut szklerotizáló panencephalitis
<b>sTNFR1</b>	szolubilis tumor nekrozis faktor receptor 1
<b>T. gondii</b>	Toxoplasma gondii
<b>UH</b>	ultrahang
<b>VGKC</b>	feszültségfüggő kálium csatorna
<b>VZV</b>	varicella-zoster vírus
<b>VQ</b>	verbális intelligencia kvóciens
<b>We</b>	véresejtsüllyedés
<b>WNV</b>	West Nile vírus (nyugat-nílusi láz vírus)

## 1. BEVEZETÉS

Az encephalitis az agyi parenchyma gyulladós folyamata<sup>1</sup>, mely klinikailag észlelhető neurológiai diszfunkcióval jár<sup>2</sup>. A kórisme leginkább a klinikai képen alapul, és olyan korszerű vizsgáló eljárások segítik, mint az MRI vagy a modern mikrobiológiai diagnosztika: elsősorban a szerológiai vizsgálatok és az elmúlt 1,5-2 évtizedben elterjedt PCR. Mindezek nem helyettesíthetik azonban a tapasztalt klinikust, akinek ezek eredménye nélkül, a beteg érkezésekor döntenie kell a terápiáról, és meg kell terveznie a kivizsgálás racionális menetét.

A nemzetközi szakirodalom encephalitis témában megjelent közleményei döntően a neurológiában kevésbé jártas infektológusoktól vagy az infektológiai, mikrobiológiai területen gyakorlatlanabb neurológusoktól származnak. Az ország vezető infektológiai kórházának gyermekneurológusaként munkámban az általam ellátott betegek adatait mindkét szempontból, gyermek-neuroinfektológusként kívántam feldolgozni.

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1. Az encephalitis meghatározása

Az encephalitis az agyi parenchyma gyulladós folyamata<sup>1</sup>, mely klinikailag észlelhető neurológiai diszfunkcióval jár<sup>2,3</sup>, leggyakrabban infektív ágensek, többnyire vírusok okozzák<sup>4</sup>. A neurológiai diszfunkció négy csoportba sorolható<sup>5</sup>:

1. kognitív diszfunkció: pl. heveny memóriazavar, beszédzavar
2. magatartás-változás: dezorientáció, hallucináció, pszichózis, személyiség-változás, agitáció
3. gócjel: anomia, dysphasia, hemiparesis, stb.
4. görcsök.

Marks és mtsai meghatározása – „akut lázas betegség az agyi parenchyma érintettségének jeleivel (gócjel, zavartság, kóma) és mononukleáris túlsúlyú liquor-sejtszaporulattal, normális liquor-cukorral”<sup>6</sup> – több ponton nem állja meg a helyét: a kórlefolyás sokszor nem akut, nem mindig jár lázzal, s nem ritka a normális liquor.

A mindennapi gyakorlatban legjobban Roos definíciója használható: az encephalitis láz, fejfájás és tudatzavar tünetegyüttese, melyhez társulhat fokális neurológiai deficit és/vagy újonnan kialakult görcsök<sup>7</sup>.

Az encephalitis elkülönítendő az encephalopathiától, melyben az agyi diszfunkció oka nem közvetlen strukturális, gyulladós folyamat, hanem intoxikáció,



szisztémás szervi (pl. máj, pancreas) elégtelenség, extracerebrális gyulladással  
folyamat okozta anyagcserezavar<sup>3,5</sup>. Klinikailag a két entitás között sokszor átfedés  
van. Mivel patológiai vizsgálat az esetek többségében – szerencsére – nem történik,  
egyedül a liquor normális vagy kóros volta alapján tesznek különbséget, ami  
nem helyes, mivel a parenchyma gyulladása sem feltétlenül jár a liquor  
cerebrospinalis összetételének megváltozásával.

## 2.2. Patomechanizmus

Az agyi parenchyma gyulladása létrejöhet

1. közvetlen fertőzés következtében (infekciós encephalitis, IE)
2. posztinfekciós, immunmediált folyamatként (akut disszeminált  
encephalomyelitis, ADEM)
3. paraneopláziás tünetegyüttesként<sup>7</sup>
4. ritkán egyéb immunfolyamat eredményeként<sup>8,9,10</sup>.

Bár a klinikai kép a legtöbb esetben nagyon hasonló, a fenti  
patomechanizmusokat a terápia szempontjából fontos elkülöníteni<sup>11</sup>.

A neuroinfekciók patomechanizmusa a kórokozó és a gazdasejtek komplex  
interakciójának eredménye. A virális betegségek a vírus behatolásával és  
extraneurális szövetekben (bőr, conjunctiva, légúti, gastrointestinalis, genitális  
nyálkahártya) való replikációjával kezdődnek. Ezen szövetek lokális védekező  
mechanizmusai döntő szerepet játszanak abban, hogy a vírus képes-e a humán  
szövetekbe hatolni<sup>12,13</sup>. A vírus a gazdasejthez tapad, majd abba behatol, és  
szintetikus rendszereivel saját nukleinsavait és fehérjéit termelteti. Az érett  
víruspartikulák nagy mennyiségben szabadulnak ki a gazdasejtekből, és  
fertőzőképes virionokként elárasztják a nyirokrendszert és a perifériás keringést<sup>14</sup>.

A legtöbb vírus az általános szisztémás fertőzés idején hematogén úton jut el a  
központi idegrendszerhez, ahol a plexus chorioideuson vagy a vascularis  
endotheliumon keresztül hatol át a vér-agy gáton<sup>13,14,15</sup>. A központi idegrendszeri  
infekció nagyjában függ a viraemia mértékétől és időtartamától, mely viszont a vírus  
szisztémás replikációs készségét és azt a képességét tükrözi, hogy hogyan tudja  
elkerülni a gazdasejtek védekező mechanizmusait<sup>14</sup>. Néhány vírus (rabies vírus,  
egyedül herpes vírusok) elsősorban neurális úton éri el a központi idegrendszert<sup>13,15</sup>. A  
HSV1 pl. a primer infekciót követően retrográd axoplazmás flow útján a trigeminalis  
ganglionokat, a bulbus olfactorius, a HSV2 a sacralis ganglionokat, a VZV az  
érzőideg ganglionokat kolonizálja, itt perzisztál, s innen axonális terjedés révén

visszatérő bőr-, ill. nyálkahártya-infekciók keletkezhetnek vagy ritkán e vírusok a központi idegrendszerbe hatolhatnak<sup>7,16</sup>.

Speciális az arbovírusok terjedési módja: ízeltlábúak (kullancs, szúnyog) inokulálják a bőrbe, ahonnan lokális replikáció után a véráramba kerülnek, s ha elég nagy a vírusmennyiség, elárasztják és megfertőzik a központi idegrendszert: először a cerebralis kapilláris endotéliumot, majd a neuronokat. A vírus terjedhet a plexus chorioideusról a kamrai liquoron át az ependymába, majd neuronról neuronra a dendriteken ill. az axonokon keresztül. Az arbovírus encephalitis típusosan szürkeállományi, gyakran érinti az agytörzset és a thalamicus magvakat. A japán encephalitis vírus, a West Nile vírus, a keleti lóencephalitis vírus különösen vonzódik a basalis ganglionokhoz<sup>7</sup>.

Az encephalitist okozó mikroorganizmusok többsége bárkinél, néhány kórokozó - egyes herpes vírusok (különösen VZV, CMV, EBV, HHV6), JCV, Toxoplasma – főleg sérült immunitású betegeknél képes központi idegrendszeri fertőzést okozni<sup>7</sup>.

A vírusok közvetlenül, az idegsejtek károsítása útján és/vagy a gazdaszervezet immunmechanizmusainak idegsejt működést befolyásoló hatása révén vezetnek neurológiai tünetekhez<sup>13,15</sup>. A neurológiai tünetek spektruma, súlyossága olyan tényezőktől függ, mint a vírus neurovirulenciája (központi idegrendszeri betegséget okozó képesség), neurotropizmusa (a vírus képessége arra, hogy specifikus központi idegrendszeri sejtcsoportokat megfertőzzön, pl. JCV: oligodendrocyták, HSV: temporalis lebeny, arbovírusok: agytörzs, thalamicus magvak neuronjai) és a gazdaszervezet immunválasza<sup>14</sup>.

Az IE tehát az idegsejtek direkt infekciója perivascularis gyulladással, beszűrődéssel, neuron destrukcióval, neuronophagiával, szöveti nekrozissal<sup>2</sup>, reaktív gliosisal<sup>5</sup>, melyekhez olykor vasculitis is társul<sup>5,17</sup>. Bizonyos vírusok, mint a HSV a neuronok lyticus infekciójához és az agy haemorrhagiás nekrozisához, lágyulásához, az architectura destrukciójához vezetnek<sup>14,16</sup>. Mások, pl. a La Crosse vírus (az USA-ban az egyik leggyakoribb gyermekkori arbovírus infekció kórokozója<sup>18</sup>) csak minimális sejtkárosodást okoznak<sup>14</sup>. A JC vírus, a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) kórokozója szelektíven támadja meg az oligodendrocytákat, s vezet demyelinisatiohoz<sup>19,20,21,22,23</sup>.

A toxoplasma encephalitis sérült immunitású betegeknél többnyire a mély szürkeállományt, a hátsó szarv vagy a lebenyek szürke-fehérállományi határát érintő multiplex, nekrotizáló laesiókkal jár, ill. AIDS-betegekben néha diffúz, nekrozissal

nem járó gyulladást okoz<sup>24</sup>. Az immungyengeség ugyanis primer infekciót követően a szövetekben látens formában jelen lévő toxoplasma cysták reaktivációjához, a bradyzoit formák kibocsátásához vezethet<sup>25</sup>.

Az esetek többségében a parenchyma gyulladásához meningealis részvétel is társul, ezért gyakran a meningoencephalitis kifejezést részesítik előnyben<sup>3,5</sup>.

Bizonyos vírusok nem fertőzik meg közvetlenül az idegrendszert, hanem a kiváltott immunfolyamatok vezetnek betegséghez (**ADEM**). Az USA-ban ilyen az encephalitisek 10-15 %-a<sup>2,14</sup>. Bár a patomechanizmus nem pontosan tisztázott, igen valószínű az immunmechanizmus, mivel ADEM esetekben általában nem sikerül zajló infekciót kimutatni (pl. vírusizolálással), ill. gyakran több hét is eltelik a megelőző infekció és a neurológiai tünetek megjelenése között<sup>26</sup>.

- A *posztinfekciós teória* szerint egy direkt neurotrop patogén (pl. herpes- vagy morbillivírus) gyulladást indít be, mely központi idegrendszeri szövetkárosodáshoz és barrierzavarhoz vezet. A sérült barrieren keresztül központi idegrendszeri autoantigének kerülnek a keringésbe. Elérve a szisztémás nyirokszerveket, megszűnik a tolerancia velük szemben, és autoreaktív, encephalitogen T-sejt válasz jön létre. Ezen aktivált T sejtek bejutnak a központi idegrendszerbe és ott gyulladást hoznak létre.
- A *molekuláris mimikri* elmélete szerint szerkezeti vagy részleges aminosav szekvencia homológia áll fenn a kórokozó vagy vakcina és a beteg mielinfehérjéi, epitópjai között. Ez nem teszi lehetővé, hogy az immunrendszer a kórokozót idegennek tartsa és eliminálja, de azt sem, hogy sajátként ismerje föl, és tolerálja. Antigen-prezentáló sejtek a kórokozót az inokuláció helyéhez viszik, és a T-sejteket, azok pedig az antigen-specifikus B sejteket aktiválják. E T és B sejtek belépnek a központi idegrendszerbe, ahol homológ mielin fehérje (pl. mielin bázikus protein - MBP, myelin oligodendrocyta glycoprotein - MOG, proteolipid protein - PLP) hatására lokális antigen-prezentáló sejtek (pl. microglia) által reaktiválódnak, és gyulladást indítanak az idegennek észlelt mielin-antigének ellen. Így lesz a kezdetben fiziológiás immunválaszból az inokuláció helyétől távoli, pusztító autoimmunitás. Az autoreaktív T sejtek központi idegrendszeri demyelinisatiohoz vezetnek<sup>26,27,28</sup>.

Egyes posztvakcinációs esetekben a vakcina központi idegrendszeri szövet tartalma közvetlenül lehet felelős az ADEM-ért. E posztvakcinációs ADEM prototípusa a ma már nem használt, ún. „Semple” rabies vakcina, mely kecske vagy

nyúl központi idegrendszeri szövetén készült. A humán diploid sejt kultúrán készült vakcina nem okoz ADEM-et<sup>27</sup>.

ADEM-ben az idegsejtek nem érintettek, de a fehérállományban kiterjedt perivenulás T-sejtes és makrofág-infiltrátumok vannak, következményes perivenulás gyulladással demyelinisatióval<sup>2,29</sup>.

Az MRI birtokában ma ADEM-nek nevezett kórképre korábban az alábbi elnevezéseket használták<sup>29,30</sup>: posztinfekciós/posztvakcinációs encephalomyelitis, posztinfekciós multifokális encephalitis, akut perivascularis myelinoclasia, perivenosus encephalitis, disszeminált vasculomyelinopathia, akut demyelinisációs encephalomyelitis, hyperergiás encephalomyelitis, posztvakcinációs perivenosus encephalitis, posztencephalitis demyelinisatio

Immunmechanizmussal alakul ki a **limbic encephalitis (LE)**<sup>31</sup> is. A kezdetben csak daganatos felnőtteken észlelt betegséget paraneoplasziás tünetegyüttesnek tartották, melynek alapja bizonyos tumorantigének immunológiai hasonlósága az idegrendszer sejtjeihez, ill. az emiatt létrejövő, gyulladást eredményező keresztreakció<sup>32</sup>. A LE-t az elmúlt évek során egyre több gyermeknél is leírták, akiknek mind nagyobb hányadában sikerül kimutatni specifikus antineuronális antitesteket: pl. anti-Hu, anti-Ma2, anti-GAD, anti-VGKC. A gyermekkori esetek többsége nem paraneoplasziás<sup>33</sup>, és felnőttkorban is egyre több nem-paraneoplasziás esetet írnak le<sup>8</sup>. Szövettanilag elsősorban a szürkeállomány eltérései jellemzik: gyulladással perivascularis lymphocita-infiltrációval, neuronvesztéssel, reaktív gliosisal, perivascularis lymphocyták párnaképződéssel a limbikus területeken, különösen a hippocampus és az amygdala piramissejt rétegében<sup>8,32,34,35</sup>.

A Kawasaki betegség csecsemő- és kora gyermekkorban elhúzódó lázzal, bőr- és nyálkahártya tünetekkel, nyirokcsomó-duzzanattal, vasculitissel járó, részleteiben nem teljesen ismert etiológiájú, immunpatomechanizmusú betegség<sup>9,10</sup>. Klinikai megjelenésében infekciós betegségekre, akár meningitisre, encephalitisre is hasonlít, és a betegek 39-70 %-ának van (mononukleáris dominanciájú) pleiocytosisa, 17-40 %-ának emelkedett a liquor fehérje szintje<sup>9,10</sup>. Korematsu és munkatársai 10 betegből valamennyinek enyhe tudatzavara és irritabilitása volt, s liquorukban a szérumhoz képest emelkedett arányban voltak kimutathatók egyes citokinek (IL6, sTNFR1, sIL2R), utalva a központi idegrendszerben zajló gyulladással folyamatra<sup>9</sup>.

### 2.3. Kórokozók

Az IE-t leggyakrabban vírusok, ritkábban más mikroorganizmusok is okozzák. Ezek spektruma a védőoltások elterjedése miatt jelentősen megváltozott: a fejlett országokban minimálisra csökkent a mumpsz-, morbilli-, rubeolavírus, és csökkenőben van a VZV encephalitisek száma is<sup>11</sup>. A kórokozó függ a földrajzi területtől; egész más Európában, Ázsiában, Amerikában, de egy földrészen belül is függ az éghajlattól, a kórokozót közvetítő vektorok (kullancsok, szúnyogok) előfordulásától, az alkalmazott védőoltásoktól<sup>1</sup>.

Az **IE kórokozói** a következők<sup>3,36-40</sup>:

- **Vírusok**
  - **DNS vírusok:** herpeszvírusok (HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6), adenovírusok, parvovírus B19, JC vírus
  - **RNS vírusok:** influenza A, entero-, polio-, morbilli-, rubeola-, mumpsz-, rabies-, arbovírusok (pl. KEV, JEV, WNV, La Crosse encephalitis vírus, St. Louis encephalitis vírus, keleti, nyugati és venezuelai lóencephalitis vírus), reovírusok (pl. Colorado kullancsláz vírus), retrovírus (HIV), arenavírusok (pl. LCM vírus)
- **Baktériumok**
  - **Gennykeltők:** a purulens meningitist okozó valamennyi baktérium
  - **Nem gennykeltők:** Mycobacterium tuberculosis (M.tbc), Mycoplasma pneumoniae (M.pn.), Listeria monocytogenes, Borrelia burgdorferi (Lyme kór), Tropheryma whipplei (Whipple kór), Bartonella henselae (macskakarmolási láz), leptospira, brucella, legionella, Salmonella typhi, nocardia, actinomyces, Treponema pallidum
  - **Rickettsiák:** Rickettsia rickettsii (Sziklás hegységi foltos láz), Rickettsia typhi (endémiás typhus), Rickettsia prowazekii (epidémiás typhus), Coxiella burnetii (Q-láz), Ehrlichia chaffeensis (humán monocytás ehrlichiosis)
- **Gombák:** cryptococcus, coccidioidomyces, histoplasma, észak-amerikai blastomyces, candida, aspergillus
- **Paraziták:** trypanosoma, Toxoplasma gondii, Naegleria fowleri, Echinococcus granulosus, schistosoma, plasmodium

HSV állhat Európában az esetek 10-19 %-ának háttérében<sup>41-44</sup>, az újszülött- és kora csecsemőkori HSE-t döntően HSV2 primer infekció<sup>16,45-47</sup>, 3-6 hónapos kor után

latens HSV1 reaktivációja<sup>7,14,45-49</sup> okozza. A VZV részvétele 5-31 %<sup>1,41,42,44</sup>, KEV-é 9-29 % (a 29 % szlovéniai gyermek beteganyagból származik)<sup>1,44</sup>, EV-oké 7-13 %<sup>1,43</sup>, RSV-é 7%<sup>1</sup>, influenza vírusé 5 %<sup>1</sup>, rotavírusé 3 %<sup>1</sup>, EBV-é 0,5-2%<sup>1,44</sup>, HHV6-é, PIV-é, morbilli- és norovírusé 1-1 %<sup>1</sup>.

Bár az **ADEM** esetek többségét nem identifikált (felső légúti, enterális) vírusinfekciók előzik meg<sup>27,50-54</sup>, az alábbiak trigger szerepe merült fel<sup>1,29,50,51,53-73</sup>:

- **Vírusok**

- herpeszvírusok: HSV, VZV, EBV, CMV, HHV6, azaz pl. a közismerten vérzéses-necroticus IE-szel járó HSV képes az immunrendszer triggerelésével ADEM-et is okozni. Ez gyermekkorban különösen neuroinvazív HSE után, annak relapszusaként jelentkezhet<sup>54,57</sup>.
- morbillivírus: ez volt a leggyakoribb: minden ezredik kanyaró szövődményeként ADEM alakult ki. A vakcináció elterjedése óta az ADEM incidenciája jelentősen lecsökkent.
- rubeolavírus, mely szintén gyakori trigger volt a védőoltás előtt
- mumpsz-, influenza A és B, parainfluenza vírus (PIV)
- enterovírusok, coronavírusok, hepatitis A, B, C vírus
- HIV
- dengue vírus
- régebben: variola és vaccinia vírus

- **Baktériumok**

- **Gennykeltők:** alfa-hemolizáló streptococcus, campylobacter
- **Nem gennykeltők:** mycoplasma, chlamydia, legionella, leptospira, borrelia, Rickettsia rickettsii (Sziklás hegységi foltos láz)

- **Protozoon:** Plasmodium vivax

- **Vakcinák:** Ma az ADEM esetek kevesebb, mint 5 %-áért felelősek<sup>50,29,74,75</sup>.

ADEM kialakulásának kockázata a legtöbb védőoltás esetében 0,1-0,2/100.000<sup>28</sup>, mely nagyságrendekkel elmarad a természetes fertőzések ADEM-rizikójától.

- **rabies:** amióta az oltóanyag nem vírussal fertőzött központi idegrendszeri szövetből készül, az ADEM előfordulása számottevően lecsökkent<sup>50</sup>. A korábban használt Semple (idegszövetet tartalmazó) vakcina volt az egyetlen, mely bizonyítottan triggerelte az ADEM-et<sup>29</sup>, s minden 600. oltás ADEM-hez vezetett<sup>76</sup>.

- **japán encephalitis** elleni oltás korábban ugyancsak idegen (egér) agyszöveten készült, s előfordult utána ADEM<sup>29,50,77</sup>.
- **egyéb oltások** utáni ADEM esetekről szórványos közlések jelentek meg: influenza<sup>29</sup>, morbilli<sup>28,29,50,54,59</sup>, mumpsz<sup>29,78</sup>, varicella<sup>29</sup>, MMRV<sup>26</sup>, DPT<sup>29,50,59</sup>, tetanus<sup>55,79,80</sup>, pertussis<sup>54,81</sup>, feketehimlő<sup>29,50</sup>, hepatitis B<sup>29,52,55</sup>, pneumococcus<sup>29,26</sup>.

## 2.4. Incidencia

Az encephalitis incidenciája jelentősebb földrajzi különbségek nélkül 1,9-7,4/100.000 lakos/év<sup>1,2,4,82-85</sup>. Gyermekekben, különösen csecsemőkorban és 8-9 éves korban gyakoribb<sup>1</sup>: akár 16/100.000/év<sup>2</sup> is lehet. A statisztikák erősen szórnak, a gyakoriság a kiválasztott életkori tartománytól is függ. Finn adatok szerint felnőttekben 1,4<sup>86</sup>, 1 hónapos és 16 éves kor közötti gyermekeken 8,8, 1 év alattiaknál 16,7<sup>87</sup>, egy másik tanulmány szerint az 1 hónapos-15 éves korosztályban az encephalitis incidenciája 10,5/100.000/év volt<sup>88</sup>. Szlovén adatok 13 év átlagában 1 hónapos és 15 éves kor között 6,7/100.000/évben határozták meg a gyakoriságot<sup>44</sup>.

Érdekes, hogy Magyarországon 2009-ben összesen 132 encephalitis esetet jelentettek be, ez 1,27/100.000 lakos/év incidenciának felel meg<sup>89</sup>. Az Országos Epidemiológiai Központ Járványügyi Osztályának közlése szerint a jelen dolgozat vizsgálati időszakát képező 12 év (1998-2009) alatt Magyarországon 1555 (átlagosan 130/év) esetet jelentettek, ebből 381 volt 19 (kullancsencephalitis) ill. 18 év (egyéb encephalitis) alatti (átlagosan 32/év), sajnos az életkori csoportok meghatározása itt sem egységes. Az azonban látható, hogy a nemzetközi incidenciadatokhoz képest Magyarország alulreprezentált: ennek nem megfelelő fertőző beteg-bejelentési fegyelem, ill. az enyhe esetek egyéb kórképként való kórismézése állhat a háttérben.

Az (ADEM) gyakoriságával kapcsolatosan csak külföldi adatokra támaszkodhatunk. Ezek szerint 20 éves kor alatt az ADEM incidenciája 0,4, a 0-4 éves korcsoportban 0,6, és 5-től 9 éves korig a leggyakoribb: 0,8/100.000/év. Mindez az USA-ban az akut encephalitis 10-15 %-át<sup>26</sup>, míg brit adatok szerint az összes encephalitis 21<sup>42</sup>, Svédországban 4<sup>1</sup>, Ausztráliában 2 %-át adja<sup>4</sup>. Az ADEM incidenciája a kanyaró elleni oltás, ill. a rekombináns fehérjéket tartalmazó rabies vakcina bevezetése óta lecsökkent<sup>28,50</sup>.

## 2.5. Tünetek

Az IE-t az esetek jelentős részében jellegtelen általános, nem idegrendszeri tünetek – prodroma – vezetnek be, melyek a vírusinvázió, a szövetekben zajló replikáció és a viraemia következtében alakulnak ki. Ilyen tünetek a rossz közérzet, étvágytalanság, hidegrázás, hányinger, hányás, hasfájás, hasmenés, fejfájás, köhögés, kiütések, ízületi ill. izomfájdalom<sup>14</sup>. EV-okra, KEV-ra jellemző a kétfázisú zajlás: a prodromát néhány napos láztalanság, panaszmentesség követi, majd újabb lázkiugrással együtt jelennek meg a neurológiai tünetek<sup>5,44,90-93</sup>. A prodroma esetleges sajátosságai (pl. a kiütések varicella vagy exanthema subitum esetén, hydrophobia rabies esetén, vérzékenység haemorrhagiás lázban) segíthetnek a kórokozó azonosításában<sup>5</sup>.

ADEM esetében a nemzetközi szakirodalom nem prodromát, hanem az immunmechanizmust beindító megelőző infekciót vagy (ha az igen ritka trigger védőoltásokat is beszámítjuk) megelőző eseményt említ, mely az esetek kb. felében-3/4-ében<sup>27,29,50,52,54,55,74,75,94,95,96</sup>, vagy még magasabb arányban fordul elő<sup>26,29,97</sup>. A neurológiai tünetek a megelőző infekciót/vakcinát 2-30 nap latenciával<sup>27,29,50,54,94</sup>, kiütéses fertőző betegségek esetén azt általában 1 héten belül követik<sup>50</sup>.

Klinikailag a prodroma és a megelőző infekció nem különböztethető meg.

Az encephalitis típusosan láz, fejfájás és tudatzavar ill. magatartásváltozás („mental change”) triász, melyet újonnan kialakult görcsök és gócjelk is kísérhetnek<sup>1,11</sup>. A tudatzavar kezdetben sokszor enyhe (letargia), később soporrá, konfúzióvá, kómává progrediálhat<sup>2,41</sup>. Encephalopathia (≥24 óráig tartó tudatzavar, magatartás/személyiségváltozás, akut kognitív diszfunkció) az esetek döntő többségében fennáll<sup>1,11</sup>. Az encephalopathia ADEM esetén diagnosztikus feltétel: hiánya – de az egyéb klinikai tünetek és radiológiai eltérések teljesülése - esetén klinikailag izolált szindrómáról (CIS) lehet szó<sup>29,98</sup>.

Láz az összes encephalitis 81<sup>1</sup>, ADEM esetek 38-63 %-ában fordul elő<sup>52,80,94,95</sup>.

Meningealis érintettség, tarkókörtöttség gyakori<sup>5,11,41</sup>, még ADEM esetek negyedében-harmadában is előfordul<sup>29,50,52,55,80,95</sup>.

Görcsök az esetek 15-60 %-ában<sup>1,14,41,99,100</sup> kísérik az akut szakot, finn tapasztalatok szerint 86 %-uk generalizált, 14 %-uk fokális<sup>41</sup>. A konvulziók különösen gyakoriak influenza, rotavírus, EBV, HSV (itt 40-85 %-ban!<sup>14,101-105</sup>), JEV és más flavivírusok (lóencephalitis, St. Louis, West Nile vírus) kóroki szerepe esetén<sup>14,106,108</sup>, de fellépnek EV encephalitis során is<sup>14,108</sup>, KEV és VZV encephalitisben azonban



csak ritkán<sup>1,109</sup>. Gyakoriságuk ADEM-ben is 11-50 %<sup>29,52,55,80,94,95,97,110,111</sup>, az esetek 10 %-ában status epilepticus alakul ki<sup>80</sup>.

Motoros diszfunkció (bénulás, extrapiramidális mozgászavar, tremor) 23,6%-ban alakul ki<sup>1</sup>, részben mellső szarvi motoneuron károsodás okán, elsősorban WNV és nonpolio EV okozta encephalitisben<sup>14</sup>. Az izomtónus lehet spasztikusan fokozott vagy csökkent<sup>41</sup>, a reflexek lehetnek túl élénkek, vagy renyhék, illetve ki is eshetnek<sup>14,41</sup>. Babinski jel pozitívitás a betegek egyharmadát jellemzi<sup>41</sup>.

Ataxia a betegek 16-56 %-ában észlelhető<sup>1,41</sup>.

Agyidegtünetek, beszédzavar gyakorisága 10-10 % körüli vagy alacsonyabb<sup>1,41</sup>.

Góctünet a betegek többségében előfordul<sup>1,2,11,14</sup>, különösen HSV, EBV, M.pn., VZV, EV encephalitis esetén<sup>1</sup>.

Érintett lehet a vegetatív idegrendszer, a hypothalamus: utóbbi diabetes insipidusban vagy inappropriate ADH szekréció szindrómában (SIADHS) nyilvánulhat meg<sup>5</sup>.

Intracranialis nyomásfokozódás jelei; pupilla eltérések, légzészavar, posturalis zavar pontos gyakorisága nem ismert<sup>14</sup>, HSE-ben a papilla-oedeméé 14 %<sup>101</sup>.

Bizonyos kórokozók jellemző neurológiai tünetegyütteshez vezetnek. HSV1 pl. lassan progrediáló lázat, féloldali vagy generalizált fejfájást, magatartásváltozást, fokális görcsöket, góctüneteket, CMV - szinte csak immunkompromittáltaknál - diffúz encephalitist, zavartságot, psychomotoros meglassulást, agyidegtüneteket okoz, gyakran retinitisszel<sup>7,11</sup>. HHV6-ra jellemző lehet a HSE-re emlékeztető fokális vagy multifokális tünetegyüttes<sup>7</sup>, KE-re a kétfázisú lázmenet, majd paresisek és egyéb góctünetek<sup>109</sup>, WNV-re influenzaszerű prodroma után kialakuló tremor, néha egyéb parkinsonszerű tünetek, olykor akut flaccid paralysis, polio-szerű kép<sup>7</sup>. A JCV – immunkompromittált betegen - hetek alatt progrediálva vezet a góctünetekkel, személyiségváltozással, súlyosbodó kognitív zavarral járó PML-hoz<sup>19-22,112-115</sup>.

**ADEM**-re a vírusinfekció vagy - jóval ritkábban - védőoltás után 30 napon belül kialakuló fokális-multifokális neurológiai tünetek és encephalopathia együttese jellemző<sup>29</sup>. A lokalizáció függvényében változatos góctünetek diagnosztikus kritériumnak tekinthetők, bár eszméletlen vagy altatott betegnél nem mindig észlelhetők. Érinthetik valamennyi agyideget, a beszédet (lassú, elkenet vagy aphasia), a piramis és az extrapiramidális, az érző idegpályákat, a cerebellumot, az agytörzset, a gerincvelőt<sup>29,50,52,53,55,74,75,80,94,95,110,111</sup>, sőt, ritkán a perifériás idegrendszert is: ilyenkor ADEM és Guillain-Barré szindróma együtt fordul elő<sup>29,50,53</sup>.

Az **AERRPS**-ről 1989-ben Fukuyama és mtsai számoltak be először<sup>116</sup>, majd Sakuma és munkacsoportja 2001-ben (japánul) javasolta az AERRPS elnevezést, a következő diagnosztikai kritériumokkal<sup>117</sup>:

- $\geq 2$  hétig tartó akut szak
- az akut szaktól a rekonvaleszcenciáig húzódó folyamatos, egymáshoz hasonló partialis rohamok
- gyakori, sokszor status epilepticusba torkolló görcsök
- terápiaerezisztencia: a rohamok csak magas dózisu barbituratra reagálnak
- specifikus etiológia kizárása

Angol nyelvű közlemény sokáig nem, majd a 2000-es évek elejétől több is megjelent<sup>118,119,120</sup>.

Jellemző az elhúzódó, heteken-hónapokon át tartó lázas állapot, anaemia, magas se-ferritin: krónikus systemás gyulladás jelei, továbbá emelkedett liquor-sejtszám. Leláztalanodás után az EEG is javul. AERRPS betegek agyában gyulladásos sejtes beszűródést mutattak ki<sup>118</sup>. A képalkotó vizsgálatok nem-specifikus eltéréseket mutathatnak: enyhe atrophia, egy betegnél fokális corticalis halmozás. Az akut fázisban magas dózisu barbiturát készítmények jönnek szóba akár gépi lélegeztetéssel, opcionálisan szteroid lökésterápia, IVIG, hypothermia<sup>118</sup>.

## **2.6. Kiegészítő vizsgálatok**

Bár az encephalitis diagnosztikájának nincs megfelelően randomizált, kontrollált tanulmányban bizonyított értékű protokollja<sup>11</sup>, a gondos anamnézis-felvétel és fizikai vizsgálat után gyanú esetén a következő vizsgálatok elvégzése célszerű:

### **2.6.1. EEG**

Az EEG az agyi diszfunkció igen érzékeny indikátora, az esetek 90 %-ában már korán, a képalkotó vizsgálati eltérések megjelenése előtt kórossá válik<sup>1,3,11</sup>, ezért encephalitis gyanúja esetén elvégzése feltétlenül indokolt<sup>36</sup>. Jellemző az epizodikus vagy folyamatos, fokális vagy generalizált lassú (theta és/vagy delta) aktivitás, epileptiform kisülésekkel vagy azok nélkül<sup>1</sup>. A háttértevékenység az esetek legalább 2/3-ában kóros, 51 %-ban fordulnak elő fokális lassulások, ritkábban tüskék ill. tüske-lassúhullám csoportok, valamint lassúhullám paroxysmusok<sup>41</sup>. Az akut szak EEG eltéréseinek súlyossága többnyire nem korrelál a betegség kiterjedtségével, de a gyorsan javuló EEG jó prognosztikai jel<sup>3,11</sup>. Az EEG általában lassabban normalizálódik, mint a klinikai kép<sup>3</sup>.

Az EEG ritkán kórok-specifikus de HSE esetek >80 %-ában már az első napokban, 5 nap után pedig minden betegben, újszülöttekben is kóros: generalizált vagy fokális, elsősorban temporalis, fronto-temporalis meglassulást mutat<sup>3,4,11,14,36,45,102,103,105,121</sup>, a temporalis régióban gyakran túske-hullám mintával<sup>49</sup>. 2-14 nappal a kórkép kezdete után a betegek harmadában-felében megjelennek a periodikus lateralizált epileptiform kisülések (PLED-ek)<sup>11,36,46,47,102,103,122</sup>. A PLED fokális, döntően temporalis (újszülöttkorban sokszor extratemporalis) meredek hullámok ill. spike-ok, polyspike-ok sorozata, melyeket mindig magas, lassú hullám követ; periodikusan vagy közel-periodikusan, 0,3-5 másodpercenként, újszülött korban akár fél másodpercenként ismétlődik, s az újszülött koron túl legalább a regisztrátum 20 %-át kiteszi<sup>3,46,47,123</sup>. Leggyakrabban az 5. és 10. nap között látható<sup>3</sup>. Előfordul burst-suppression minta is<sup>16</sup>. Az EEG 3 hónappal a HSE után a betegek 2/3-ában normalizálódhat, de az EEG változása a klinikai kép alakulásával nem mutat összefüggést<sup>46,47,103</sup>.

Rhombencephalitisben a beteg állapotához képest aránytalanul szerény EEG-jelek láthatók: diffúz lassú aktivitás intermittáló, ritmusos delta tevékenységgel<sup>3,11</sup>.

Cerebellitisben az EEG általában normális<sup>3</sup>.

ADEM-ben a háttértevékenység ugyancsak diffúzan, de az esetek 10-36 %-ában fokálisan lassult, 2-14 %-ban fokális tüskék is jelen lehetnek<sup>52,54,55,94</sup>. Az eltérések nem specifikusak, ADEM és IE elkülönítését nem segítik<sup>53</sup>.

### **2.6.2. Képkalkotó vizsgálatok**

Encephalitis gyanúja esetén a képkalkotás az egyik elsőként elvégzendő diagnosztikai ill. differenciáldiagnosztikai lépés<sup>36</sup>. A választandó eljárás az MRI, mely már a korai szakban is sokkal szenzitívebb, mint a CT<sup>3,11,124,125</sup>. Fokális deficit tünetek, fokális görcsök, súlyos vagy romló klinikai állapot esetén feltétlenül elvégzendő<sup>124</sup>! Nagyon hasznos egyéb állapotok elkülönítésében is, melyek encephalitishez hasonló klinikai képpel járnak<sup>11</sup>.

Rutinszerűen készítendő T1 és T2 súlyozott, valamint FLAIR felvételek: utóbbiak érzékenyen mutatnak rá a korai szak egészen enyhe elváltozásaira is. A gradiens echo képek segítenek a vérzéses komponensek detektálásában<sup>3</sup>. A diffúzió súlyozott képek (DWI) áttörést hoztak az igen korai jelek detektálásában, a citotoxikus és a vazogén oedema, valamint a régi és az új laesiók elkülönítésében<sup>3,11,125</sup>.

Korlátokkal ugyan, de a látott eltérések egy-egy mikroorganizmus oki szerepét is felvethetik:

**HSV**-etiológia esetén jellemző az egy vagy kétoldali temporalis ill. az orbito-frontalis terület, ritkán a parieto-occipitalis régió érintettsége<sup>14,46,47,105,126,127</sup>. CT-n kontrasztanyag-halmozó hypodensitasok, térfoglaló hatás, oedema, vérzés jelei láthatók<sup>49,102</sup>. Az MRI itt is érzékenyebb, legtöbbször az első tünetek észlelésekor már kóros, de a következő napokban csaknem minden esetben azzá válik<sup>102,103,105,121,126,127</sup>. Barrierzavar, oedema, nekrosis látható a temporalis lebeny(ek)ben elsősorban corticalisan, T2/FLAIR jelfokozódás, gátolt diffúzió, kontrasztanyag halmozás a medialis és inferior temporalis struktúrákban, melyek az insuláig érhetnek, valamint a gyrus cinguliban. A basalis ganglionok, az agytörzs és cerebellum érintettsége igen ritka<sup>7,11,14,46,47</sup>. FLAIR és DWI képek a hagyományos szekvenciák által nem detektált elváltozásokat is kimutatják<sup>46,47</sup>.

Gyerekekben és csecsemőkben sokkal több az extratemporalis patológia, mint felnőttekben<sup>46,47</sup>. HSV1 inkább temporalis, HSV2 inkább fronto-parietalis érintettséget okoz<sup>16</sup>. Újszülöttkorban gyakran diffúz meningoencephalitis, oedema, később atrophia, cisztikus encephalomalacia látható<sup>14,16</sup>. HSE choreoathetosis által dominált relapszusában érdekes módon nincs basalis ganglion patológia<sup>104</sup>. Előfordulnak hetekkel vagy hónapokkal a betegség kezdete után kialakuló, klinikai tünetekkel nem járó, reverzibilis fehérállományi laesiók, melyek pontos patomechanizmusa nem ismert, de valószínűleg inkább immunmechanizmus okozza<sup>128</sup>.

**VZV** encephalitisben az MRI (az esetek kb. 3/4-ében) normális vagy ADEM-nek felel meg<sup>14,129</sup>. **CMV** encephalitisre jellemző a diffúz fehérállományi jelfokozódás, a ventriculitis (ependymalis halmozás)<sup>3</sup>. **EBV** encephalitisben érintettek lehetnek a basalis ganglionok és a thalamusok<sup>130</sup>. **KEV** gyakran okoz egy vagy kétoldali, reverzibilis thalamus- ill. basalis ganglion-laesiót<sup>90,109,131</sup>. **JEV**-ra a thalamus kétoldali, gyakran haemorrhagiás elváltozása jellemző, de érintettek lehetnek a féltekék, a basalis ganglionok, az agytörzs, a kisagy és a gerincvelő is<sup>132-135</sup>. **WNV** fertőzés az agytörzset, a substantia nigrát és a gerincvelőt involválja<sup>14</sup>, halmozhatnak a leptomeninxek, a periventricularis területek<sup>136</sup>. **EV**-ok MRI sajátosságairól nincs átfogó kép. Egy 1998-as tajvani EV71 járvány során 20 encephalitiszes gyermekből 15-nek volt MRI eltérése, melyek jellemzően involválták a medulla oblongata és a pons hátsó részét, a mesencephalont, a nucleus dentatust és néhány esetben a nyaki gerincvelő mellső szarvait, a thalamust, a putameneket<sup>137,138</sup>. Polio- és

coxsackie-vírus encephalitisben érintett lehet a mesencephalon és a gerincvelői mellső szarv<sup>3</sup>. **JCV** okozta PML-ra fokális, multifokális, összefolyó, de éles határú, kontrasztanyagot nem vagy minimálisan halmozó, nem vagy kissé térfoglaló hatású, T2/FLAIR képeken jelfokozott laesiók jellemzők, melyek közül DWI-n az újabbak magas, a régiek alacsony jelet adnak. Az elváltozások jelen lehetnek a parieto-occipitalis, ritkábban a frontalis vagy a temporalis subcorticalis, de néha a mélyebb fehérállományban, a capsula internában, ritkán az agytörzsben, a kisagyban, a thalamusban vagy a basalis ganglionokban<sup>19,22,53,114,115,139,140</sup>. **Toxoplasmosisra** jellemzők a gyűrűszerűen halmozó képletek, főleg a basalis ganglionok területén<sup>3</sup>.

**ADEM** első 2-3 napján az MRI normális lehet<sup>50,141</sup>, később 100 %-ban kóros<sup>26</sup>. Jellemzően fokális ill. multifokális, a T2, PD ill. FLAIR felvételeken fokozott jelintenzitású, szabálytalan alakú, elmosódott szélű, általában kétoldali, de aszimmetrikus, számukat és kiterjedésüket tekintve igen variábilis laesiók láthatók<sup>26,29,52-54,94,110</sup>. A fehérállomány az esetek kb. 90 %-ában involvált<sup>52,95</sup>, elsősorban (61-93 %) a subcorticalis<sup>52,94,95,97</sup>, ritkábban (19-60 %) a periventricularis rész<sup>26,52,55,80,94,95,97</sup>. A corpus callosumot a laesiók a betegek 7-29 %-ában érintik<sup>52,55,80,94</sup>. Gyakoriak a corticalis (akár 80 %)<sup>94</sup>, a thalamicus (27-41 %)<sup>52,94,95,97</sup> és a basalis ganglion-eltérések (17-55 %)<sup>52,55,80,94,95,97</sup>. Az agytörzs 17-65, a cerebellum 27-45, a myelon 9-45 %-ban érintett<sup>26,52,55,74,75,80,94,95,97,110</sup>. A spinalis involváció típusosan multiszegmentális és foltos halmozást mutat<sup>94</sup>. Előfordulhat kiterjedt perifokális oedema<sup>142</sup>, és 6-26 %-ban leírtak tumefaktív laesiókat<sup>52,53,55,74,75,94</sup> is. Gadolinium adása után gyűrűszerű, nodularis, amorf, gyralis vagy foltos halmozás alakulhat ki az esetek 7-48 %-ában, de ez nem feltétlenül érinti valamennyi laesiót<sup>26,29,52,53,55,74,75,80,94,96,110</sup>. Elengedhetetlen a radiológiai követés, melynek során 3-6 hónap elteltével ADEM-ben az elváltozások teljes resolúciója 7-75, részleges resolúciója az esetek 25-75 %-ában látható<sup>52,80,94-96,142</sup>. Új laesiók tünetmentes betegen való kialakulása SM várható megjelenésére utal<sup>28,53,80</sup>.

**LE**-ben az MRI lehet normális, de általában T2/FLAIR jelfokozódás látható a temporalis lebenyben<sup>31,32</sup>, főleg a temporo-medialis struktúrákban: a hippocampusban és az amygdalákban<sup>143</sup>, néha a hypothalamusban, a ventralis striatumban<sup>32,144</sup>. Annak ellenére, hogy akut gyulladás zajlik, nincs mindig kontrasztanyag-halmozás<sup>32</sup>. Később atrophia alakul ki<sup>34,145</sup>.

**Funkcionális képkeltő vizsgálatok** közül a SPECT HSE-ben temporalis hyperperfúziót mutathat, mely gyakran a klinikai gyógyulás után is kóros. Elsősorban

LE-től való elkülönítésben lehet szerepe<sup>36</sup>. Szöveti hyperfusiót mutathat olyankor is, amikor a strukturális képalkotó vizsgálat még normális<sup>3</sup>. FDG-PET-tel kapcsolatban egyedi közlések vagy kisszámú beteganyagok jelentek meg. Általában hypermetabolizmus jellemző, de lehetnek hypometabolikus területek is: nincsenek olyan stabil jellemzők, melyek elkülönítenék az encephalitist más kórállapotoktól, ezért nem rutin vizsgálat<sup>11</sup>.

### **2.6.3. Laboratóriumi vizsgálatok**

#### **2.6.3.1. Vér**

A vérkép segíthet virális és bakteriális eredet elkülönítésében; lymphocytosis vírusencephalitis mellett szól. A We érték vírusencephalitisben általában normális<sup>3</sup>.

#### **2.6.3.2. Liquor**

A liquor vizsgálatát encephalitis gyanúja esetén mindig el kell végezni<sup>11,36</sup>. Ha a lumbálpunkció ellenjavallt (képalkotó vizsgálat intracranialis nyomásfokozódásra utal, a beteg konvulzív status epilepticusban vagy közvetlenül generalizált roham után van, ill. véralvadási zavar vagy súlyos thrombopenia esetén), a kontraindikáció megszűntéig halasztandó<sup>36</sup>. A liquort a lebocsátás után lehetőleg 30 percen belül vizsgálni kell, mielőtt a sejtszámot és a cukor koncentrációt befolyásoló degradációs ill. lyticus folyamatok beindulnának<sup>36,146</sup>.

A liquor-sejtszám mind IE, mind ADEM esetek több, mint felében enyhén emelkedett, de 500/μL-nél általában nem magasabb<sup>1,11,14,36,41,52,74,75,94,95,110</sup>. A betegség első 48 órájában gyakori a granulocyták túlsúlya, később lymphocyta predominancia jellemző<sup>11,14</sup>, mely HSE esetén hónapokig-évekig fennmaradhat<sup>147</sup>. A 48 órán túl perzisztáló granulocyta túlsúly inkább bakteriális vagy primer amoebás (*Naegleria fowlerii*) meningoencephalitisre, olykor ADEM-re vagy akut haemorrhagiás leukoencephalitisre (AHLE: az ADEM egy súlyos változata) utal, de WNV, ritkán EV (különösen echo 9) és keleti lóencephalitisben is előfordul<sup>11,36</sup>. Eosinophil sejtek jelenléte helminthek, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Rickettsia rickettsii*, *Coccidioides immitis*, *Toxoplasma gondii* okozta betegségekre jellemző. Könnyen összekeverhetők granulocytákkal, főleg ha automata számlálja<sup>11,146</sup>.

Nem traumás lumbálpunkcióból származó vörösvértetek akut encephalitiszes betegek ~20 %-ának liquorában megtalálhatók, főleg HSE-ben és AHLE-ben<sup>36,11</sup>.

A liquor cukortartalom általában normális<sup>14,94</sup>. Alacsony liquor-cukor vírusokra nem jellemző, inkább *Listeria*, *M.tbc*, gombák, protozoonok oki szerepére utalhat<sup>11</sup>,

de néha alacsony lehet pl. keleti loencephalitisben, LCM vírus, mumpszvírus okozta encephalitisben ill. HSE késői szakában<sup>36,14</sup>.

A liquor-fehérje a betegek legalább egynegyedében enyhén vagy közepes mértékben emelkedett<sup>1,11,41</sup>, egy svéd gyermek beteganyagán átlagosan 0,65 g/l (0,52-2,36) volt<sup>1</sup>. ADEM-ben a betegek harmadában-felében enyhén vagy közepesen magasabb a liquor-fehérje<sup>29,52,74,75,94,110</sup>.

A liquor-összfehérje helyett informatívabb az albumin hányados (liquor/szérum vagy szérum/liquor albumin,  $Q_{alb}$ ), melyet az egyéb fehérje összetevők nem befolyásolnak, és mely normális összfehérje mellett is jelezheti a vér-agy gát diszfunkcióját. Ez azonban inkább bakteriális, tbc-s, gombás meningitisekre jellemző, mint encephalitisekre<sup>146</sup>.

Az IgG/albumin index (Link index: liquor/szérum IgG hányados/ $Q_{alb}$ ) az esetek 25-50 %-ában emelkedett, s a kóros értékek valószínűsége 1-2 héttel a betegség kezdete után nő<sup>146</sup>. Kimutatták azt is, hogy a magasabb IgG/albumin indexnek a kedvezőtlen kimenetel szempontjából prediktív értéke lehet<sup>148</sup>. Az intrathecalis IgG szintézis igazolásának megbízhatóbb, szenzitívebb és specifikusabb, ám technikailag bonyolultabb módszere az oligoklonális IgG sávok kimutatása izoelektromos fókuszálással<sup>146</sup>. A szérumban jelen nem lévő, legalább két liquor IgG sáv IE esetek <5 %-ában<sup>146</sup>, gyermekkori ADEM esetek 0-29 %-ában mutatható ki, legtöbbször csak átmeneti jelleggel<sup>27-29,50,54,55,95</sup>.

Nem szabad elfelejteni, hogy a normális liquorkép nem zárja ki az encephalitist. Normális a liquor a vírusencephalitisek 10%-ában<sup>11</sup>, még HSE esetek 5-15 %-ában<sup>14</sup> és ADEM esetek 24-75 %-ában is<sup>52,96</sup>. Immunkompromittált betegeknél ugyancsak gyakran hiányzik a liquorban a gyulladásszerű reakció<sup>36</sup>.

#### **2.6.4. Mikrobiológiai vizsgálatok**

Az encephalitist okozó több száz mikroorganizmus mindegyikét célzó vizsgálat végzése lehetetlen és fölösleges. A vizsgálandó kórokozók körét racionálisan a legkisebbre kell szűkíteni. Ebben segíthetnek olyan epidemiológiai adatok, mint az évszak, a megbetegedés földrajzi helye, az egyes mikroorganizmusok prevalenciája az adott populációban és az adott helyen, utazási anamnézis, szabadidős, illetve szakmai/tanulmányi tevékenység ismerete, rovar-kontaktus, állatkontaktus, vakcinációs státusz, immunstátusz, a neurológiai és az egyéb klinikai tünetek. Néha jelen vannak a kórokozó specifikus központi idegrendszeri tropizmusára jellemző klinikai tünetek, pl. temporális rohamok HSE-ben, petyhüdt bénulás KE-ben vagy EV

encephalitisben. Más szervek érintettsége (pl. kiütés, légúti tünetek, májérintettség) is utalhat egy-egy kórokozóra vagy kórokozók szűkebb csoportjára<sup>11</sup>.

Biztos mikrobiológiai diagnózishoz szükséges a kórokozó kimutatása központi idegrendszeri mintából: liquorból vagy – egyre ritkábban – agyszövetből. A központi idegrendszeren kívüli mintából (garat, orr, vér, széklet) végzett vizsgálat csak valószínűsíti a kórokozót<sup>1</sup>, nem feltétlenül bizonyít direkt neuroinváziót, a mikroorganizmus oki szerepét, ezért azt csak az adott epidemiológiai, klinikai és egyéb diagnosztikai eredmények kontextusában lehet értékelni<sup>11</sup>. A nyak bőréből, hajhagymából, corneából vett biopsziás mintából végzett antigénvizsgálat és/vagy PCR rabiesben diagnosztikus értékű<sup>11,146</sup>. Ugyacsak fontos lehet a fertőzött állat agyának vizsgálata, vagy a beteg nyálából végzett PCR. Bartonellosisban (macskakarmolási láz) nyirokcsomó punktatum PCR vizsgálata lehet informatív<sup>11</sup>.

Vírusok, nem gennykeltő baktériumok és paraziták kimutatásának egyik alapvető módszere a specifikus ellenanyagok kimutatásán alapuló **szerológiai vizsgálat**, melynek értékelése nagy körültekintést és tapasztalatot igényel mind a klinikus, mind a mikrobiológus részéről. Egyes kórokozók a savóban detektált specifikus IgM alapján diagnosztizálhatók: pl. japán encephalitis<sup>134,149</sup>, KEV<sup>90,92,93</sup>, WNV, primer VZV fertőzés<sup>11</sup>. A szerokonverzió (a vérminta szeronegatívából szeropozitívává válása) detektálása sokszor időigényes, de a retrospektív diagnózishoz nagyon fontos. Célszerű a felvételkor vett mintákat a konvaleszcens mintákkal együtt, párban vizsgálni<sup>11</sup>. HSE esetén pl. a specifikus ellenanyagok a betegség 8-12. napja körül jelennek meg, 2-4 hétig emelkednek, majd 1-3 hónapig perzisztálnak<sup>7</sup>. Ép vér-agy gát esetén 20 alatti szérum/liquor antitest arány HSV és más vírus okozta neuroinfekcióra diagnosztikus értékű<sup>5,7,49,150</sup>, de ez általában csak a betegség 2. hetétől<sup>147</sup> és csak az esetek 80 %-ában látható<sup>49</sup>. Bizonyos vírusok (pl. VZV, rubeola, WNV és más flavivírusok) oki szerepe esetén liquor-IgM is detektálható, ami diagnosztikus értékű, mert az IgM nem jut át a vér-agy gáton<sup>11</sup>. Az intrathecalis IgG szintézis kimutatására számolhatók az antitest hányados, az IgG hányados, valamint ezek aránya, az antitest index<sup>146</sup>.

Kimutatható lehet a kórokozó **antigénje** is, pl. rotavírus vagy adenovírus esetében a székletből, adenovírus, cryptococcus, aspergillus esetén liquorból<sup>1,146</sup>.

Az elmúlt 20 évben váltak a rutin diagnosztika részévé a nukleinsav amplifikációs tesztek (**polimeráz láncreakció: PCR**). A liquor PCR vizsgálata a gyors diagnosztika referencia standardjává vált, mely a HSE kórismézésében



kiváltotta az agybiopsziát<sup>5,16,46,47,105,151,152</sup>. HSE esetén – a tünetek megjelenésétől számított 3-10. napon - szenzitivitása 90-96, specificitása 95-100 %<sup>14,49,153,154</sup>. A betegség első 3 napján csak az esetek 76 %-ában pozitív, ezért a HSE diagnózisát elvetni és az antivirális kezelést abbahagyni csak 72 órán túl vett minta PCR negativitása alapján szabad<sup>46,47,105,155</sup>. Bármely kórokozó PCR-rel való kimutathatósága a betegség kezdetétől számított 3. és 10. nap között a legvalószínűbb<sup>155</sup>. Korai PCR negativitás esetén, ha a HSE gyanúja továbbra is fennáll, néhány nap múlva a vizsgálat ismétlése javasolt<sup>11</sup>. Fals negatív lehet a PCR akkor is, ha a liquorban hemoglobin vagy más inhibitorok vannak<sup>11,46,47,49</sup>. A PCR újszülöttkori HSE esetén a vérben is, később már inkább csak a liquorban pozitív<sup>157</sup>. A PCR gyermekkorban az antivirális terápia után is több hétig, újszülöttkori HSE esetén még hosszabb ideig pozitív maradhat<sup>158,46,47,49</sup>.

A PCR a HSV-n kívül sikerrel használható, VZV, CMV, EBV, HHV6, HHV7, EV, adenovírus, JCV, parvovírus B19, RSV, HIV, toxoplasma liquorban való detektálására<sup>3,11,39,146</sup>, KEV, WNV, JEV, M.pn. kimutatására azonban alacsonyabb szenzitivitása miatt kevésbé alkalmas<sup>11,92,159</sup>. A PCR pozitívítás valószínűsége nagyban függ a vizsgálat időzítésétől: leginkább a tünetek megjelenését követő egy héten belül várható, amikor a vírus átmenetileg bekerül a liquortérbe. A második héten a valószínűsége alacsonyabb, ezután pedig csak ritkán mutatható ki a vírusnukleinsav<sup>153,160</sup>.

Steiner és mtsai valamint Granerod és mtsai 2010-es közleményeik szerint a maximális diagnosztikai érzékenység érdekében érdemes a két módszert (PCR és szerológia) együtt alkalmazni<sup>5,42</sup>.

Egyre inkább teret nyer a **multiplex PCR**, és a jövő útja lehet a **microarray** technika, melyekkel egyszerre több mikroorganizmus vizsgálható<sup>3,5,161,162</sup>.

A **vírusizolálás** munka- és időigényes, de megbízható eljárását 1952-ben vezették be a diagnosztikba<sup>84</sup>. A vírusokat liquorból, agyszövetből, garatváladékból és székletből 4 különböző sejtvonalon (afrikai zöld majom sejtek, „Vero” sejtek, humán amnion hámsejtek és humán embrionális fibroblastok) tenyésztik. A sejtenyészetten kiváltott citopatogén hatást naponta ellenőrzik, és pozitív esetben a vírust neutralizációs vagy immunfluoreszcens teszttel azonosítják. A vírusizolálás kisgyermek liquorából EV etiológia esetén gyakran, egyéb kórok esetén <5 %-ban pozitív<sup>3,5,163,164</sup>. Sikeres izolálás HSE-es újszülöttek 30-50 %-ban, idősebbek 1 %-ban várható<sup>16,46,47,102</sup>. A viszonylag ritka találati arány és a korszerűbb vizsgálatok

elérhetősége okán ma már nem rutin eljárás<sup>11,165</sup>. Bár korábban a diagnosztika arany standardja volt, a PCR vizsgálatok egyre inkább kiszorították<sup>5</sup>.

Bakteriális vagy gomba etiológia gyanúja esetén természetesen elengedhetetlen a **tenyésztéses** vizsgálat, bár sok szóba jövő baktérium (pl. M.pn., Bartonella, Rickettsia) rutinszerűen nem tenyészthető<sup>11</sup>.

**Agybiopsziára** és a mintából való antigén vagy nukleinsav kimutatásra a liquor PCR általában igen erős érzékenysége folytán már csak kivételesen van szükség. Ilyen lehet pl. egy acyclovir terápia ellenére romló encephalitis vagy egy diffúz toxoplasma-encephalitis<sup>11,146,5</sup>. A biopszia képkötő-vezérelt, nem elokvens területen végzendő és a kivett anyagnak legalább 1 cm<sup>3</sup>-nyinek kell lennie. Ezt a mintát kell úgy elosztani, hogy jusson belőle fénymikroszkópos és elektronmikroszkópos szövettani, immuncitokémiai, fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) vizsgálatra, vírusizolálásra, PCR-re és direkt immunfluoreszcens vizsgálatra<sup>5,11</sup>. A PCR és a FISH rendkívül érzékenyek, de a detektált genom ugyanúgy tartozhat inaktív, latens állapotban lévő, mint aktívan replikálódó mikroorganizmushoz<sup>5</sup>.

**Összefoglalva**, a javasolható rutin mikrobiológiai vizsgálatok encephalitis esetén: minden betegnél vérből és liquorból HSV1 és HSV2 PCR, VZV PCR, EV PCR, klinikai gyanú esetén HHV6 PCR, M.pn. PCR, liquorból vírusizolálás. Zajló vagy megelőző légúti infekció esetén torokváladékból direkt IFT RSV, influenzavírus irányába, majd ebből a mintából is vírusizolálás, zajló vagy megelőző gastroenteritis esetén székletből rotavírus, adenovírus antigén kimutatása, norovírus-PCR, majd székletből vírusizolálás javasolt. Egyidejűleg savópárok szerológiai vizsgálata is indokolt, kivéve, ha már az első mintából kiderült a kórokozó<sup>1</sup>.

## **2.7. Az encephalitis diagnózisa**

A szövettani vizsgálatot leszámítva (melyre szerencsére csak kevés esetben kerül sor) megfelelő biológiai marker hiányában az encephalitis diagnózisa az anamnézisen, a **klinikai képen és a kiegészítő vizsgálatokon** (EEG, képkötés, liquor) nyugszik<sup>1</sup>. Rantala és mtsai 1991-ben az encephalitis kórismézéséhez infekció kapcsán vagy az azt követő 4 héten belül kialakuló legalább egy tünetet tartottak szükségesnek az alábbiakból: tudatzavar, mentális állapotváltozás, motoros vagy szenzoros funkciózavar - feltéve, ha azt más ok (pl. lázgörcs, Reye szindróma, purulens meningitis, anyagcserezavar) nem magyarázza<sup>41</sup>.

Lee és mtsai 2007-ben bővítették a kört: az encephalitis diagnosztikus kritériumai az agyi parenchyma diszfunkciójára utaló legalább 1 tünet – tudatzavar,

személyiség- ill. magatartásváltozás, görcs, paresis, ataxia, stb. - mellett legalább 2 az alábbiakból: láz ( $\geq 38$  C° rectalis hő), kóros liquor ( $>5$  fvs/ $\mu$ l és/vagy feh. $>0,4$  g/l), de negatív bakteriológiai eredmény, vírusinfekció mikrobiológiai bizonyítéka, encephalitisre utaló EEG ill. képalkotó vizsgálati (CT/MRI) eltérések<sup>124</sup>.

Fowler és mtsai<sup>1</sup> talán még engedékenyebbek voltak: az encephalitis diagnózisához nélkülözhetetlenek az agyi diszfunkció olyan jeleit tartották, mint

- encephalopathia ( $\geq 24$  óráig tartó tudatzavar, személyiség-/magatartásváltozás) vagy encephalitisnek megfelelő kóros EEG
- plusz legalább 1 az alábbiakból: encephalitisnek megfelelő képalkotó vizsgálati eltérés, gócjel, görcs(ök)
- és legalább 1 gyulladáshoz vezető jel az alábbiak közül: láz, pleiocytosis (liquor-fvs  $\geq 6$ / $\mu$ l), emelkedett gyulladáshoz vezető laboratóriumi értékek, pl. Fvs, CRP, ill.
- ha egyéb okok (pl. purulens meningitis, anyagcserezavar) kizárhatók.

Valószínűleg az összegyűlt EEG és képalkotó vizsgálati tapasztalat tette lehetővé, hogy a liquor eltérés, a tartós tudatzavar kikerültek az obligát feltételek közül, bár ma is sok szerző említi encephalopathiaként azt az encephalitist, mely nem jár kóros liquorral.

## 2.8. Terápia

Az encephalitisnek megfelelően randomizált, kontrollált tanulmányban bizonyított terápia sémája nincs<sup>11</sup>. Oki kezelés viszonylag ritkán, tüneti terápia csaknem minden esetben szóba jön. Az azonnali korrekt diagnózis, majd az alkalmazott oki és/vagy tüneti terápia drámaian befolyásolhatja a túlélést és a maradványtüneteket<sup>3</sup>. Akut encephalitiszes beteget olyan kórházban célszerű kezelni, ahol intenzív ellátás is rendelkezésre áll<sup>3</sup>, melynek átlagos időtartama 9-12 nap<sup>1,41</sup>. A betegek elkülönítése néhány kivétellel (erősen immunkompromittált, rabieses, kiütéses, haemorrhagiás lázban szenvedő encephalitiszes beteg) nem szükséges<sup>3</sup>.

### 2.8.1. Kóroki kezelés

Kóroki kezelés az alábbi esetekben jön szóba:

**HSV** oki szerepe vagy már annak klinikai, elektrofiziológiai, radiológiai gyanúja esetén **acyclovir** i.v. adása indokolt 3x10 mg/kg/die adagban 14-21 napig<sup>11,16,46,47,105,152,155</sup>. Ép immunitású felnőttek 14, míg immunkompromittáltak legalább 21 napos kezelését javasolják<sup>3,5</sup>. 10 nap vagy annál rövidebb tartamú kezelés növeli a ritka relapszusok kockázatát<sup>166</sup>. Újszülöttekben magasabb, 3x20 mg/kg-os napi dózis kisebb halálozást, jobb kimenetelt eredményez<sup>167,168,169</sup>. Az

acyclovir szelektíven gátolja mind a HSV1, mind a HSV2 DNS-szintézisét, replikációját<sup>49</sup>, egyértelműen csökkentve mind a halálozást, mind a maradványtünetek kockázatát<sup>46,47</sup>. Acyclovir rezisztencia immunszupprimáltak 5-15 %-ában,  $\geq 7$  nap terápia után alakul ki<sup>170,171,172</sup>, ép immunitásúaknál igen ritka<sup>169</sup>. Ilyenkor 3x60 mg/kg/die foscarnet iv. adása ajánlott 14-21 napig<sup>7,169,172</sup>. Azon ritka esetekben, ha a beteg az acyclovirt mellékhatások miatt nem tolerálja, vidarabin adható<sup>3</sup>. Az acyclovir terápiát minden, HSE-re csak kicsit is gyanús esetben a magas halálozásra és morbiditásra való tekintettel mielőbb el kell kezdeni, és legalább addig kell folytatni, míg a HSV kóroki szerepét a klinikai, a radiológiai kép vagy a vírusdiagnosztikai vizsgálatok meg nem cáfolják<sup>11,36</sup>. Így az encephalitiszes betegek többsége részesül rövidebb-hosszabb ideig acyclovir kezelésben<sup>43</sup>.

**VZV** encephalitisben az acyclovir kedvező hatása nem ennyire egyértelmű, azt egyetlen randomizált, kontrollált tanulmány sem bizonyította, ennek ellenére – kis számú esetközlések alapján – adása javasolható, 3x10-15 mg/kg/die adagban, 10-14 napig. Alternatívája lehet a ganciclovir 3x10 mg/kg/die adagban, min. 14 napig<sup>3,7,11</sup>.

**CMV** encephalitisben – mely elsősorban immunkompromittáltak betegsége - 2-3 hétig folytatott ganciclovir (2x5 mg/kg/die) és foscarnet (3x60 mg/kg/die) kombinált adása javasolt, amit ma még pontosan meg nem határozott időtartamú, kisebb dózisú fenntartó terápiának kell követni (ganciclovir 5 mg/kg/die + foscarnet 60-120 mg/kg/die)<sup>5,7,11</sup>. Elengedhetetlen az immunstátusz javítása, pl. az immunszuppresszió csökkentése, vagy az AIDS betegeknél alkalmazott igen aktív antiretrovirális kezelés (HAART) révén<sup>11,23</sup>.

**EBV** oki szerepe esetén egyes szerzők szerint<sup>7</sup> acyclovir adható (i.v. 3x10 mg/kg/die), mások<sup>11</sup> szerint hatása kétséges.

**HHV6** encephalitis ép immunitásúaknál antivirális terápiát nem igényel, immunkompromittált betegnek HHV6-A esetén foscarnet, HHV6-B esetén foscarnet vagy ganciclovir adható<sup>7,11</sup>.

**EV** encephalitis esetén pleconaril jótékony hatása nem bizonyított<sup>3,5</sup>.

**Influenza vírus** encephalitisben oseltamivir adása mérlegelhető, bár az influenza vírus a liquorból általában nem mutatható ki<sup>11</sup>.

**Morbillivírus** oki szerepe esetén ribavirin mérlegelhető, SSPE-ben intrathecalis/intraventricularis adása megfontolandó<sup>11</sup>.

**Ehrlichiosis**ban doxycyclin 2x100 mg/d adása szükséges<sup>7,11</sup>.

**Mycoplasma pneumoniae** okozta encephalitisben a maradványtünetek nagy gyakorisága miatt makrolid antibiotikum, elsősorban azithromycin, esetleg doxycyclin vagy ciprofloxacin adása mérlegelendő, bár a patogenezisben direkt neuroinvázió, immunmechanizmus ill. thromboemboliás esemény egyaránt szóbajön<sup>173</sup>.

**ADEM** betegek esetében oki terápiának tekinthető a nagy dóziszú (20-30 mg/kg/die) metilprednizolon lökésterápia, bár hatását kettős vak, randomizált, kontrollált tanulmányban nem bizonyították<sup>7,27,29,50</sup>. A betegek nagy része kap iv. szteroidot, sokszor csak 3-5 napig<sup>96</sup>. Más szerzők 5 napos magas dóziszú kezelés után 2-6 hetes, fokozatosan leépített per os alkalmazásra térnek át<sup>52,55,80,95</sup>. A metilprednizolon csökkenti a gyulladást, az oedemát, javítja a vér-agy gát működését, talán down-regulálja a központi idegrendszeri immunaktivációt, azaz az autoreaktív T és B sejteket<sup>26,50</sup>. A legkorábbi közlésben még ACTH-t használtak<sup>174</sup>, később beszámoltak prednizon, corticotropin vagy dexamethason sikeres adásáról felnőtt és gyermek betegen is. A szteroid leállítása után sokak visszaestek, visszaadása után ismét javultak<sup>29</sup>. Egyetlen metilprednizolon-dexamethason összehasonlítás volt: a metilprednizolon csoport funkcionális kimenetele szignifikánsan jobb volt, így ma elsősorban ez a választandó szer<sup>54</sup>. Három hétnél rövidebb ideig tartó leépítés esetén a relapszus rizikója megnő<sup>55,95</sup>.

Ha a beteg állapota a szteroid ellenére nem javul, plazmaferézis végzése jön szóba. Ennek hatását rendkívül nehéz megítélni, mert többnyire a legsúlyosabb állapotú, szteroiddal, esetleg ciklofoszfamiddal kezelt betegeknél alkalmazták<sup>29,50,175</sup>. 2007-ig mindössze 6 gyermekkori esetet közöltek, akikből 4 teljesen, 1 maradvánnyal gyógyult, 1 kimenetele nem ismert<sup>29,176</sup>. Feltehetőleg annál hatásosabb, minél korábban adják, de van példa teljes gyógyulásra az 5. héten kezdett terápia esetén is<sup>175,176</sup>. Bonyolultsága (intenzív osztályos háttér, készülék- ill. centrális véna-igény) okán valószínűleg továbbra is elsősorban szteroidra nem reagáló esetek rescue terápiája marad<sup>29,175</sup>.

A plazmaferézis alternatívája az intravénás immunglobulin (IVIG). 5 nap alatt bejuttatott 2 g/kg összedag feltehetőleg down-regulálja a központi idegrendszeri immunaktivációt, azaz az autoreaktív T és B sejteket<sup>26,29</sup>. Hatása kevésbé meggyőző, ezért csak akkor javasolják, ha a plazmaferézis kontraindikált vagy nem kivitelezhető<sup>50</sup>. Sajnos IVIG hatását sem bizonyítják megfelelő kontrollált tanulmányok, csak egyedi közlések érhetők el, melyekben a szteroid eredményessége elmaradt, vagy rekuráló ADEM epizód alakult ki<sup>29</sup>.

Gyermek beteganyagban nem bizonyították ciklofoszfamid, azathioprin vagy más citosztatikus szer eredményességét<sup>29</sup>.

### 2.8.2. Tüneti kezelés

Nagy dózisú **szteroid** néhány napig történő adása IE-ben általában nem hatásos, ezért erősen megkérdőjelezhető. Bizonyos helyzetekben - pl. kifejezett térfoglaló hatás HSE esetén - a koponyaűri nyomás csökkentése céljából szóba jöhet<sup>3</sup>. Ugyancsak leírták életmentő hatását IE-ben progrediáló tudatzavar esetén, mely a kimenetel egyik legfontosabb prediktora<sup>177</sup>. A szteroidok szerepe akut encephalitisben jelenleg is folyó klinikai vizsgálat tárgya<sup>5</sup>.

A **koponyaűri nyomás csökkentésére** mannitol adható, gépi hyperventilatio végezhető<sup>50</sup>.

**Sebészi dekompreszióra** lehet szükség konzervatív kezelésre nem javuló ödéma, fenyegető beékelődés esetén<sup>5</sup>. Ez több esetben javította HSE kimenetelét<sup>178</sup>.

**Görcscsillapításra** iv. phenytoin<sup>3</sup> vagy más antikonvulzív szerek használhatók.

Figyelni és szükség esetén támogatni kell a **légzést** és **keringést**, a **folyadékháztartást**, el kell kerülni a mélyvénás **thrombosis**t, disszeminált intravaszkuláris koagulációt (**DIC**), **aspirációs pneumoniát**, **másodlagos** – légúti, húgyúti - **bakteriális fertőzéseket**, **gastrointestinalis vérzést**<sup>3</sup>.

### 2.9. Megelőzés

A morbilli-mumpsz-rubeola oltás elterjedésével ezen vírusok által okozott encephalitisek elkerülhetőek lettek. További néhány vírus okozta megbetegedés előzhető meg védőoltással, így a kullancsencephalitis, a VZV-encephalitis, a rotavírus encephalopathia, a rabies, a japán encephalitis<sup>5</sup>.

### 2.10. Szövődmények

Akut encephalitis neurológiai szövődménye lehet agyi artériás vascularis inzultus, agyi vénás thrombosis, inappropriate ADH szekréció szindróma (SIADHS)<sup>3</sup>.

### 2.11. Kimenetel

A prognózis függ a kórokozó virulenciájától, a beteg immunstátuszától és attól, van-e mód specifikus antimikrobás terápiára<sup>14</sup>. Az előzetes infekció ADEM-ben is befolyásolja a kimenetelt: jellegtelen vírusinfekció után a kedvező kimenetel (teljes gyógyulás és minimális maradványtünetek) előfordulása 70, varicella után 54, rubeola után 43%<sup>51</sup>.

### 2.11.1. Teljes gyógyulás

Maradvány nélkül vagy minimális maradvánnyal gyógyul a betegek 69-90 %-a<sup>43,100</sup>. A teljes gyógyulás 6-12 hónapot is igénybe vehet<sup>179</sup>. Kezeletlen ADEM betegek 50-81 %-a gyógyul teljesen<sup>28,29,52,55,80,97</sup>, ill. kedvező kimenetel (tünetmentes vagy enyhe, a mindennapi életet nem befolyásoló maradvány tünetek) érhető el a betegek 89 %-ában, különösen ha a lesiók volumene kicsi, kevésbé, ha kiterjedt, legkevésbé, ha az elváltozások haemorrhagiásak (AHEM)<sup>54</sup>.

### 2.11.2. Maradványtünetek

Rantala és mtsai 1991-es, 73 gyermek beteget feldolgozó anyagában a maradványtünetek gyakorisága 34 % volt, de ezek többsége enyhe volt. A kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb volt azonban az encephalitisen átesett gyermekek IQ-ja és PQ-ja, de nem volt érdemi eltérés a VQ értékek között<sup>41</sup>. Rautonen 462 gyermek betege 7 %-ában, csecsemőknél 5-ször gyakrabban fordult elő súlyos maradványtünet<sup>100</sup>.

Fowler és mtsai gyermek anyagán a betegek többségének (60%) a kórházból való távozáskor még voltak panaszai, tünetei: fejfájás, fáradékonyság, enyhe kognitív zavarok, koncentrációs zavarok, memóriazavar, melyek egy része hónapokig fennállt<sup>1</sup>. A maradandó deficit - legtöbbször személyiségváltozás és kognitív zavarok - aránya 54-60 %, melyeknek kb. 2/3-a középsúlyos vagy súlyos volt<sup>1,179</sup>. Maradandó hemiparesis gyakorisága 12, ataxiáé 11, beszédzavaré 5, epilepsziáé 7 % volt, ezek azonban függtek a kórokozótól is. A felvételnél fokális tüneteket mutató betegek 82 %-ának volt maradványtünete távozáskor, szemben a fokális eltérést nem mutatókkal, akik közül csak 42 %-nak. Görcs nem volt prediktív maradványtünetre, pleiocytosis, kóros képalkotó vizsgálati eredmény viszont igen<sup>1</sup>.

Vial és mtsai jóval kisebb számú (32 gyermek) anyagában az összes maradványtünet gyakorisága 28 %, ebből 16 % volt súlyos, 6-6 % pedig enyhe ill. középsúlyos<sup>43</sup>.

Ishikawa és mtsai 256 gyermekből álló anyagában a maradványkép előfordulása 24 % volt<sup>180</sup>, míg Ilias és mtsai 1,5-5,3 éves követés során a betegek 25 %-ában találtak enyhe, illetve középsúlyos tüneteket<sup>181</sup>.

Valószínűbb a kedvezőtlen kimenetel HSV ill. M.pn. etiológia esetén<sup>100,173</sup>. A kedvezőtlen kimenetel további prediktorai: gócjel, status epilepticus a prezentációs tünetek között<sup>182-185</sup>), fiatal életkor<sup>186</sup>, romló tendenciát mutató EEG-kép<sup>100</sup>, súlyos vér-agy gát zavar (magas liquor-fehérje ill. alacsony albumin hányados<sup>186</sup>, a

képalkotó vizsgálat kóros lelete<sup>183</sup>, súlyos tudatzavar, alacsony Glasgow kóma score<sup>100,102</sup>, intenzív ellátás igénye, görcs az akut szakban, mely utóbbi elsősorban postencephalitiszes epilepsziára hajlamosít<sup>179</sup>.

Epilepszia kialakulása központi idegrendszeri infekciók 3-7 %-a<sup>6</sup>, gyermekkorban 1-5 %-a után várható<sup>124</sup>. Megfordítva: epilepsziások 1-5 %-ának az anamnézisében szerepel lezajlott neuroinfekció<sup>99</sup>.

Annegers és mtsai 1988-as tanulmányában nagyszámú, vegyes (gyermek + felnőtt) anyagban az első provokálatlan görcs előfordulása encephalitis után 5 éven belül 10 % volt. Azon betegeknek, akiknek az akut szakban volt görcsrohamuk, 5 éven belül 17 %-ában, 20 év alatt 22 %-ában, az akut szakban nem görcsölőknek pedig 5 ill. 10 %-ában fordult elő legalább egy provokálatlan roham, melyet csaknem minden esetben továbbiak követtek. A görcsök többsége fokális kezdetű volt<sup>99</sup>.

Lee és mtsai gyermek beteganyagán (n=330) encephalitis után 6±4,6 év követés alatt a betegek 16 %-a lett epilepsziás, ezek közel 80 %-a fél éven belül, 95 %-uk pedig 3 éven belül<sup>124</sup>. Az akut szakban görcsölőknek 1 év alatt 29, 2 év alatt 30, 5 éven belül 33 %-ában fejlődött ki epilepszia, míg az akut szakban nem görcsölő gyermekeknek 5 év alatt csak 1 %-ában<sup>124</sup>.

Postencephalitiszes epilepszia (PE) ill. annak nehéz kezelhetősége szempontjából prediktívek az akut szak görcsei, különösen az ismételt, a nehezen uralható rohamok, a SE<sup>124,184,187,188</sup>, a súlyos tudatzavar<sup>124,184,187</sup>, az akut szak fokális neurológiai tünetei<sup>124</sup>, a neurológiai állapotromlás a felvételt követően<sup>124</sup>, egyes EEG eltérések, mint a fokális vagy diffúz, mérsékelt ill. súlyos funkciózavar<sup>124</sup>, az epilepsziás kisülések<sup>184,188</sup>, a súlyos, kiterjedt corticalis károsodásra utaló low-voltage ( $\leq 20 \mu V$  feszültségű háttértevékenység)<sup>187</sup>, a képalkotó vizsgálatok kóros eltérései, különösen a corticalis ill. subcorticalis patológia<sup>124,187</sup>, valamint a HSV vagy JEV etiológia<sup>124,188</sup>. HSV encephalitisből gyógyultak 24-87 %-ában alakul ki PE<sup>48,102,119,122</sup>.

Ahogy csecsemő- és kisdedkori görcsökkel, prolongált lázas konvulziókkal, úgy az anamnézisben szereplő vírus encephalitissel is összefüggésbe hozható a mesialis temporalis lebeny epilepsziát (MTLE) okozó hippocampalis sclerosis (HS)<sup>189,190</sup>. 4 évesnél fiatalabbak encephalitis után a HS, míg 4 évesnél idősebbekben a neocorticalis károsodás talaján kialakuló epilepszia gyakoribb. Így a 4 év alatti, HS csoportban egyes szerzők szerint sikeresebbnek tűnik az epilepszia miatt végzett anterior temporalis lobectomia<sup>6,191</sup>, míg mások szerint a 4 év alattiaknak is kiterjedt, többgócú elváltozásaik voltak. Valószínű, hogy az akut szakban előforduló status



epilepticus mindkét temporalis lebeny, a hippocampusok és az extratemporalis corticalis struktúrák károsodását is okozza<sup>189,190</sup>.

PE-ban a rohamok 70-80 %-ban parciálisak<sup>99</sup>, elsősorban temporálisak<sup>189,190,192</sup>, de a betegek jelentős részében extratemporalis lokalizáció is kimutatható. A betegek 79 %-ában rezisztens fokális rohamok jelentkeznek, gyakran szekunder generalizációval, az esetek 86 %-ában aura jelenségekkel. A limbikus-mesiotemporalis struktúrák károsodása esetén epigastralis, olfactoros szenzáció, déja vu, félelemérzés, a ritkább neocorticalis laesio esetén auditoros, szomatoszenzoros, szédülésszerű, extratemporalis érintettség esetén pedig vizuális, szomatoszenzoros aura jellemző<sup>6,189,190</sup>. A kialakult laesio mesio-temporalis vagy neocorticalis volta leginkább az aura alapján dönthető el<sup>6</sup>. Fiatalabb életkor a neuroinfekció idején és a PE hosszabb latenciával való megjelenése egyoldali, míg későbbi életkorban zajló neuroinfekció és rövid latencia kétoldali MTLE-t valószínűsít. Neocorticalis epilepszia fiatal korban zajló neuroinfekció után, rövid latenciával várható<sup>193</sup>.

A PE gyakran katasztrofális, sebészi kezelése sem eredményez javulást<sup>189,190</sup>.

Trinka és mtsai 42 betegből álló PE anyagában minden beteg encephalitisre súlyos volt, a kórok 10 esetben HSV, 3-ban VZV, 2-ben morbilli, 1-1 esetben pedig mumpsz, coxsackie-B4 ill. parainfluenzavírus volt. Az akut szakban a betegek 79 %-ának volt SE-a vagy ismételt görcsei, 76 %-nak súlyos tudatzavara, 62 %-ban alakult ki mély kóma<sup>189,190</sup>.

Az epilepszia kialakulásának latenciája az akut szaktól számítva átlagosan 9,6 hónap, a betegek 3/4-énél azonban 0: az akut szak rohammentes periódus nélkül megy át a PE-ba. Rövidebb latencia esetén a PE prognózisa kedvezőtlenebb<sup>190,193</sup>.

Az MRI Trinka és mtsai anyagában 18 %-ban normális volt vagy enyhe atrophiát mutatott, 31 %-ban temporalis lebeny (18 % egyoldali, 13 % kétoldali) patológia, 5 %-ban bithalamicus és basalis ganglion laesio, 51 %-ban pedig különböző temporalis és extratemporalis elváltozások kombinációja mutatható ki. Volumetria 14-ből 12 esetben mutatott egy vagy kétoldali amygdalo-hippocampalis atrophiát. Bár az MRI gyakran egyoldali mesio-temporalis sclerosist mutat, a rohamszemiológia és az EEG többszörös epileptogén gócot igazol<sup>189,190</sup>.

A PE-s betegek 87%-nak volt mentális deficitje: az átlagos globális IQ 86, a VQ 85, a PQ 88 volt. Memóriazavar a betegek 79 %-ban volt kimutatható<sup>189,190</sup>.

A PE-s betegek 32-57 %-ánál végeztek sebészeti beavatkozást<sup>6,189,190</sup>, mely egyoldali temporalis lebeny epilepszia esetén szignifikánsan javította a kimenetelt, míg kétoldali temporalis, extratemporalis ill. multifokális patológia vagy generalizált epilepszia esetén nem módosította azt<sup>189,190</sup>. Más szerzők szerint a terápiaerezisztens PE-t legtöbbször nem lehet műteni, mivel az encephalitis diffúzan érinti az agyat<sup>124</sup>.

Gyulladásos mechanizmusok szerepe az epileptogenezisben közismert. Ezek gyakorlati megnyilvánulása pl. szteroidok és ACTH sikeres alkalmazása egyes terápiaerezisztens epilepsziákban (pl. West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner szindróma). Proinflammatorikus citokinek emelkedett szintjét mutatták ki terápiaerezisztens epilepsziások agyszövetében, vagy magasabb Fvs számot, C-reaktív proteint ill. liquor sejtszámot frissen diagnosztizált epilepsziásoknál<sup>194</sup>.

**ADEM** esetében a maradványtünetek gyakorisága 17-43 %<sup>52,94,95</sup>, valószínűbb kanyaró indukálta esetekben<sup>27</sup>, kiterjedt ill. bithalamicus laesio esetén<sup>96</sup>. Motoros diszfunkció 4-40 %-ban<sup>50,54,55,74,75,80</sup>, kognitív és/vagy magatartászavar a vizsgáló módszer alaposságától függően 4-50 %-ban<sup>26,29,50,54,55,80,195,196</sup> fordul elő, valószínűbben a fiatalabb korban elszenvedett ADEM után<sup>29</sup>. További maradványtünetek: hólyag diszfunkció 11 %<sup>94</sup>, látáscsökkenés 4-27 %<sup>50,54,55</sup>, epilepszia 5-20 %<sup>50,54,55,94,97</sup>. A halmozott sérülés kockázata 9 %<sup>80</sup>.

### 2.11.3. Relapszus

A relapszus **IE**-re általában nem jellemző, HSV encephalitisben azonban ismert az elsősorban csecsemőkorban, a betegség 4-5. hetében előforduló, extrapyramidalis mozgászavarral; choreoathetosiszal, nyelvöltögetéssel, orofaciális dyskinesióval járó, nagy valószínűséggel immunmediált tünetegyüttes<sup>46,47,104,105,169</sup>. Ritkán előfordulhat más tünetekkel járó központi idegrendszeri vírusreaktiváció is. Ebben az esetben a HSV a liquorból vagy központi idegrendszeri szövetből ismét kimutatható, új MRI eltérések alakulnak ki, és az acyclovir terápias hatású<sup>16,49,105,158</sup>.

**ADEM** lezajlása után az esetek 8-30 %-ában alakul ki újabb demyelinisációs esemény<sup>29,54,74,75,95,111,197</sup>. Ez lehet<sup>98</sup>:

1) **rekurráló ADEM**: az ADEM diagnosztikus kritériumainak megfelelő új demyelinisációs esemény, mely az előző epizód után  $\geq 3$  hónappal ill. a szteroid kezelés befejezése után  $\geq 1$  hónappal jelentkezik, és sem klinikailag, sem radiológiailag nem érint új területet, de MRI-n az eredeti laesiók megnagyobbodhatnak.

2) **többfázisú** (multifázisos) **ADEM (MDEM)**: az ADEM diagnosztikus kritériumainak megfelelő új demyelinisatiós esemény, mely az előző epizód után  $\geq 3$  hónappal ill. a szteroid kezelés befejezése után  $\geq 1$  hónappal jelentkezik, és mind klinikailag, mind radiológiailag a központi idegrendszer új (az előző epizód során nem involvált) területeit érinti. Az MRI új laesiókat mutat, miközben a régiók teljes vagy részleges remisszióban vannak. Utána az MR-laesiók részben vagy teljesen megszűnnek.

3) Újabb, encephalopathiával nem járó epizódok **sclerosis multiplex** kialakulására utalnak, melyben az MR patológia a lezajlott epizódok után is mutathat progressziót. Sclerosis multiplex az ADEM esetek 8 %-a után alakul ki, míg encephalopathiával nem járó első demyelinisatiós esemény, az ú.n. klinikailag izolált szindróma (CIS: ide tartozik a myelitis transversa, az opticus neuritis, az agytörzsi, cerebellaris vagy hemispherialis diszfunkció) után ennek valószínűsége 46 %<sup>111</sup>.

Ha a visszaesés az epizód kezdetétől számított 3 hónapon, ill. a szteroid terápia leépítését követő 4 héten belül jelentkezik, nem új epizódnak, hanem az előző esemény fellángolásának tekintendő<sup>28,54,98</sup>.

#### **2.11.4. Halálozás**

Az encephalitis letalitása 1 és 12 % között van<sup>4,41,42,44,82-85,100,180,198,199</sup>. Ezen irodalmi adatok többnyire IE és ADEM eseteket egyaránt magában foglaló betegcsoportokra vonatkoznak. Granerod és mtsai 2010-es közleményében a neurotuberculosis is az encephalitisek közé sorolja, ennek halálozása pedig 30 %<sup>42</sup>. Csecsemőkorban a letalitás általában lényegesen magasabb<sup>100</sup>. Az ADEM halálozása ugyancsak erősen szór: 0 és 25 % közötti értékeket közöltek<sup>26-28,50,52,54,95,97,142,200,201</sup>. A magasabb értékekért elsősorban a kanyaró indukálta<sup>27,52,54,142</sup> ill. az akut haemorrhagiás encephalomyelitis<sup>54</sup> esetek voltak felelősek.

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

Célkitűzésem az encephalitis klinikai, laboratóriumi, elektrofiziológiai, radiológiai és mikrobiológiai jellemzőinek pontos leírása, egymással való összevetése, azok prognosztikai értékének megállapítása volt.

Dolgozatomban az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

- Milyen a gyermekkori encephalitis gyakorisága és kimenetele az ország vezető infektológiai kórházában?
- Milyen az IE, és milyen az ADEM gyakorisága?
- Milyen az encephalitis súlyosság szerinti megoszlása és halálozása?
- Milyen különbségek vannak az infekciós és a posztinfekciós encephalitis klinikai képe és kimenetele között?
- Milyen arányban született mikrobiológiai diagnózis a vizsgált beteganyagban?
- Milyen a kórokozók megoszlása?
- Különbözik-e a klinikai, elektrofiziológiai és radiológiai kép ill. a kimenetel a kórokozók függvényében?
- Hogyan befolyásolja a kimenetelt a klinikai, elektrofiziológiai és a radiológiai kép?
- Milyenek az adataink a nemzetközi eredményekhez viszonyítva?

### 4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

#### 4.1. Betegek

A vizsgálatot a Fővárosi Szent László, majd 2007. júl.1-től az Egyesített Szent István és Szent László Kórház (a továbbiakban az egyszerűség kedvéért Szent László Kórház) Gyermekgyógyászati, Gyermekintenzív, Gyermekhematológiai és Csontvelőtranszplantációs Osztályain ill. Gyermekneurológiai Szakrendelőjében (a felvétel dátuma szerint) 1998. jan. 1. és 2009. dec. 31. között encephalitis diagnózissal ellátott 0-18 éves gyermekek adatainak feldolgozásával végeztem.

Mivel az encephalitis diagnózisa összetett, az anamnézis és a klinikai kép mellett kiegészítő vizsgálatokon (EEG, képalkotás, liquorvizsgálat) is alapul<sup>1</sup>, azt sokszor nem azonnal, hanem napok, hetek múlva, olykor a beteg gyógyulását követően sikerült megállapítani. A kórismézéshez több szerző<sup>1,124</sup> által használt kritériumokat együttesen alkalmaztam, ha klinikailag vagy a szükséges vizsgálatokkal

ki lehetett zárni a hasonló képhez vezető egyéb kórállapotok (pl. lázgörcs, Reye szindróma, purulens meningitis, anyagcserezavarok) lehetőségét<sup>1,41</sup>.

**Encephalitist** állapítottam meg, ha a betegnél észlelhető volt az agyi parenchyma diszfunkciójára utaló **legalább 1 tünet az alábbiak közül:**

- encephalopathia: tudatzavar, személyiség- vagy magatartás-változás
- görcs
- paresis
- ataxia,

**valamint legalább 2 az alábbiakból:**

- láz, hőemelkedés ( $\geq 38$  C° rect.)
- kóros liquorlet ( $>5$  fvs/ $\mu$ l és/vagy feh. $>0,4$  g/l), de kórokozó baktérium tenyésztéssel nem igazolható
- aktuális vírusinfekció mikrobiológiai bizonyítéka a vér és a liquor szerológiai ill. PCR vizsgálata, széklet, garatváladék ill. liquor szövetkultúrán történő tenyésztése során
- kóros EEG encephalitisre utaló eltérésekkel
- kóros CT ill. MRI encephalitisre utaló eltérésekkel.

## 4.2. Módszerek

### 4.2.1. A klinikai adatok rögzítése

Valamennyi beteg anamnézisének személyesen vettem föl, a betegek többségénél a neurológiai szakvizsgálatot már az akut szakban magam végeztem. Ha távollétemben az első vizsgálatot más végezte, mielőbb a beteget magam is megvizsgáltam, a talált eltéréseket feljegyeztem, összevettem az első ellátó neurológus vagy gyermekgyógyász leletével, akikkel szükség esetén konzultáltam. A betegek epidemiológiai, klinikai adataira, a kiegészítő vizsgálatok eredményeire vonatkozó információkat meghatározott szempontok szerint rendszerezve kezdettől rögzítettem, a betegeket hazaadásuk után ameddig lehetett, követtem. Ez magába foglalta a szükségessé váló kiegészítő vizsgálatok elvégzését ill. elvégeztetését, a kialakult szövödmények ill. maradványkép kórismézését, kezelését.

Dolgozatomban a betegek alábbi adatait rögzítettem:

- **életkor** a neurológiai tünetek kialakulásakor
- **nem**

• **diagnosztikus késés:** a neurológiai tünetek kialakulásától a diagnózis megállapításáig eltelt idő

• **klinikai diagnózis** az érintett idegrendszeri struktúrákra jellemző klinikai és/vagy radiológiai tünetek szerint:

- encephalitis
- meningoencephalitis
- encephalomyelitis
- meningoencephalo-myelitis
- cerebellitis
- rhombencephalitis
- limbikus encephalitis
- encephalitis+polyradiculoneuritis

• **kóroki diagnózis**

• **speciális kórképek** (részben átfedésben az előzőekkel):

- progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)
- akut encephalitis repetitív refrakter partialis rohamokkal (AERRPS)
- devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)
- bilateralis striatalis laesio (BSL)
- mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)

• **prodroma:** az az akut, nem idegrendszeri tünetegyüttes, mely nagy valószínűséggel az IE kórokára vezethető vissza, ill. amelynek kórokozója beindítja az ADEM-hez vezető immunmechanizmust. Bár ADEM esetében a szakirodalom nem prodromát, hanem megelőző betegséget említ, a kettőt elkülöníteni csak retrospektíven, a patomechanizmus (IE vagy ADEM) ismeretében lehet. Így nem tettem különbséget; egységesen a prodroma kifejezést használtam.

• **latencia:** a prodroma kezdetétől a neurológiai tünetek megjelenéséig eltelt idő (negatív előjelű, ha a prodroma a neurológiai tünetek kialakulása után kezdődik)

• **panaszok és tünetek**, melyek közül az alábbiak igényelnek magyarázatot:

- **enyhe tudatzavar:** a beteg legrosszabb állapotában is tompa, külső ingerekre lassabban reagál, aluszékony, de ébreszthető, ilyenkor adekvátan kommunikál. Magára hagyva visszaalszik.

- **súlyos tudatzavar:** a beteg legrosszabb állapotában nem, vagy csak igen rövid időre és erős, ismételt ingerekkel ébreszthető, ez esetben kommunikációja minimális vagy hiányzik, és magára hagyva azonnal visszaalszik. Kóma ill. szopor tartozik ide.
  - **nyugtalanság, agitáció:** a fizikai diszkomfort ill. az adott helyzetben nyilvánvaló pszichés stresszhez képest aránytalan, szavakkal nem oldható, kóros mértékű ingerlékenység, mely céltalan, viharos mozgásokban nyilvánul meg.
  - **zavartság:** az adott életkorban várható mentális fejlettséghez képest megváltozott gondolkodási és reakciókészség, térbeli és időbeli dezorientáció, az egyszerű kognitív folyamatok, a megjegyzés zavara<sup>202</sup>. Olykor hallucinációval, delíriummal jár.
  - **görcs:** alkalmi epilepsziás roham(ok) az encephalitis akut szakában.
  - **generalizált reflexélénkség+piramisjelek:** mind a négy végtagon kórosan élénk sajátreflexek, piramisjelek, pl. kétoldali Babinski jel két éves koron túl, melyek a központi idegrendszer egészének érintettségére utalnak.
  - **gócjel:** a központi idegrendszer körülhatárolt részének sérülésére utaló neurológiai deficit tünet.
  - **paresis ill. piramis jelek:** paresis, plegia vagy csak a piramispálya sérülésére utaló reflexeltérések.
  - **spinalis tünetek:** a két alsó végtag kezdetben petyhüdt, majd fokozatosan spasztikussá váló gyengesége, bénulása, egyes, alsó motoneuron károsodással járó esetekben tartósan petyhüdt bénulás, érzészavar, hólyag-, ill. végbélbeidegzési zavar jelei.
- **ápolási napok száma** összesen, gyermekosztályon ill. intenzív osztályon, utóbbi helyen gépi lélegeztetés igénye, valamint annak időtartama.
- **kezelés**
    - **oki kezelés:** acyclovir ill. egyéb antimikrobás szerek, nagy dózisu metilprednizolon ill. más immunterápia.
    - **tüneti kezelés:** agyödéma-ellenes kezelés (mannitol, furosemid), antikonvulzív szerek.
- **kimenetel**
    - **teljes gyógyulás**

- **maradványtünetek**
  - **motoros diszfunkció:** paresis, koordinációs zavar
    - **enyhe-középsúlyos:** ha a betegnél átlagos megterhelés mellett nem látszik, csak orvosilag diagnosztizálható, ill. ha átlagos terhelés mellett a beteg járóképes, önellátásra képes vagy – életkorának függvényében – várhatóan képes lesz.
    - **súlyos:** ha a beteg önálló járásra, önellátásra képtelen, ill. várhatóan nem is lesz képes.
  - **kognitív diszfunkció:** értelmi fogyatékoság, részképesség-, tanulási, magatartás-, pszichiátriai zavar (hangulati, érzelmi labilitás, szorongás, ingerlékenység, agresszivitás, befelé fordulás, memóriazavar, figyelemzavar, pszichotikus tünetek)
    - **enyhe:** ha a családba, a normál gyermekközösségbe való integrációt, a kornak megfelelő önállóságot lehetővé teszi.
    - **középsúlyos-súlyos:** ha a családon belüli ellátása komoly nehézséget okoz vagy kivihetetlen, normál közösségbe nem integrálható, a felnőtt életéhez szükséges önállóság, szociabilitás kialakulása nem várható.
  - **epilepszia:** ismételt cerebrális görcsrohamok, melyek már bizonyosan nem az akut szakban zajló gyulladással, lázzal, oedemával állnak közvetlen oki kapcsolatban
    - **enyhe epilepszia:** gyógyszerrel jól beállítható, azaz rohammentes, vagy tolerálható számú, a korának megfelelő életvitelt érdemben nem akadályozó rohamok.
    - **súlyos epilepszia:** gyógyszerrel nem beállítható, kombinációs kezelés ellenére jelentős számú, a korának megfelelő életvitelt lehetetlenné tevő görcsaktivitás.
    - **epilepszia latenciája:** az encephalitis első tünete és a postencephalitis epilepszia első tünete közt eltelt napok száma. Ez 0, ha az egyik betegség rohammentes periódus nélkül ment át a másikba.
  - **halmozott sérülés:** a fenti 3-ból (motoros ill. kognitív diszfunkció, epilepszia) legalább 2



- **halálozás**

#### **4.2.2. Laboratóriumi jellemzők értékelése**

A rutin vér- (vérszejtsülyyedés - We, vérkép, C-reaktív protein – CRP) és liquor-laboratóriumi vizsgálatokat (liquor-fehérje, -cukor, -sejtszám, -üledék, albumin hányados ill. IgG/albumin index – Link index – számítása) a betegellátó osztályon (We), ill. a Szent László Kórház Központi Klinikai Laboratóriumában végezték. A vér és a liquor fehérjeanalízise izoelektromos fókuszálással vagy poliakrilamid gélelektroforézissel az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet vagy a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájának Laboratóriumában történt. Ismételt elvégzett vizsgálatok közül a neurológiai tünetek kezdetétől számított első vizsgálat eredményeit rögzítettük.

A liquort akkor tartottuk kórosnak, ha fehérjetartalma 0,4 g/l-nél és/vagy a liquor sejtszám 5/μl-nél és/vagy az IgG/albumin index 0,67-nál magasabb volt.

#### **4.2.3. Mikrobiológiai vizsgálatok interpretálása**

A kórokozó kimutatását célzó vizsgálatok zöme a Szent László Kórház Vírusdiagnosztikai Laboratóriumában történt. Rutinszerűen elvégezték mind vérből, mind liquorból a herpes simplex vírus (HSV) ill. az enterovírus (EV) immunfluoreszcens tesztet (IFT), 2003-tól a HSV nested PCR-t, 2008-ig pedig liquorból, garatváladékból és székletből vírusizolálást is csaknem minden betegnél megkíséreltek – GMK, Vero és „293” szövetkultúrán. Speciális klinikai gyanú esetén vérből és liquorból történt IFT adenovírus, Epstein-Barr vírus (EBV), varicella-zoster vírus (VZV), parainfluenzavírus (PIV), komplementkötési reakció (KKR) Mycoplasma pneumoniae, influenzavírusok, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) cytomegalovírus (CMV) irányában, immunszupprimált betegek esetében pedig multiplex PCR vizsgálatot végeztek az alábbi kórokozók felderítésére: HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, Toxoplasma gondii, JC vírus. Az egyik toxoplasma encephalitiszes betegnél a PCR-t agybiopsziás mintából is el kellett végezni.

Rotavírus encephalopathia gyanújakor székletből készült rotavírus antigén teszt.

Kullancsencephalitis gyanújakor a vérből és a liquorból IFT készült az Országos Epidemiológiai Központ (OEK) Virális Zoonózisok Referencia Laboratóriumában.

**Biztosnak tartottam egy mikroorganizmus kóroki szerepét,**

- ha az általa okozott, klinikailag jellegzetes prodromához (varicella, mikrobiológiailag igazolt rotavírus enteritis, leptospirosis) társult az encephalitis,
- ha valamely mikroorganizmus elleni specifikus antitestek szerológiai vizsgálattal mind a vérsavóban, mind a liquorban kimutathatók voltak,
- ha a liquorból a kórokozó izolálható, vagy DNS-e PCR-rel kimutatható volt,
- ha a kórokozó bármilyen módszerrel kimutatható volt központi idegrendszeri szövetmintában.

**Valószínűnek tartottam egy mikroorganizmus kóroki szerepét,**

- ha exanthema subitumnak megfelelő klinikai képet (néhány nap magas lázas állapot után hirtelen leázatlanodás és ezzel egyidőben megjelenő maculopapulosus kiütések) kísért akut neurológiai tünetegyüttes (kórokozó: HHV6),
- ha valamely mikroorganizmus elleni specifikus antitestek szerológiai vizsgálattal a liquorban nem, csak a vérsavóban voltak kimutathatók, viszont jelen volt a friss infekcióra utaló IgM és/vagy IgA típusú ellenanyag, vagy konvaleszcens (5-10 nap múlva vett) mintából az IgG típusú ellenanyag titerének  $\geq 4x$ -es emelkedése volt megfigyelhető,
- ha a liquorból nem, de garatváladékból és/vagy székletből a kórokozó izolálható, vagy annak DNS-e PCR-rel kimutatható volt.

#### 4.2.4. Elektrofiziológiai vizsgálat

Az elektroencephalogram (EEG) felvételek a Szent László Kórház EEG Laboratóriumának 16 csatornás telepített, számítógépes készülékével, ill. intenzív ellátásban részesülő betegek esetében a Gyermekintenzív Osztályon az ugyancsak 16 csatornás, hordozható, számítógépes EEG berendezéssel készültek. Valamennyi elkészült felvételt egységes szempontok alapján magam értékeltem.

Az előforduló kóros EEG eltéréseket az alábbi kategóriákba soroltam:

- **enyhe-közepes diffúz funkciózavar:** az adott életkorra és az adott személyre jellemzőnél lassúbb, de nagyrészt theta és/vagy alfa ritmusból álló háttértevékenység. Az adott beteg normális háttértevékenysége sok esetben csak gyógyulása után volt megítélhető, így az enyhe funkciózavart ilyenkor retrospektíven lehetett megállapítani.
- **súlyos diffúz funkciózavar:** az adott életkorra jellemzőnél lényegesen lassúbb, nagyrészt delta ritmusból álló háttértevékenység.

- **fokális eltérés:** valamelyik agyfélteke vagy annak körülírt területe fölött észlelhető kóros eltérés: meglassulás és/vagy paroxysmalis jel.
- **paroxysmalis jel:** akár generalizáltan, akár körülírt területnek megfelelően észlelt túske ill. meredek hullám, lassú hullámmal vagy anélkül.
- **periodicitás(PLED):** egy vagy kétoldali, fokális, a háttértevékenységből szabályos vagy közel szabályos időközönként (néhány másodpercenként) kiemelkedő meredek- ill. túske-lassúhullám csoportok.

#### 4.2.5. Képkalkotó vizsgálatok eredményeinek elemzése

A koponya CT felvételek a Heim Pál Gyermekkorház, a Szent István Kórház vagy a beküldő intézmény CT Laboratóriumában készültek. A koponya és gerinc MRI vizsgálatok a budapesti MÁV Kórház, az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, a Szent István Kórház, a Semmelweis Egyetem Központi Radiológiai Diagnosztika 1,0 ill. 1,5 T; 2006 májusától pedig csaknem minden esetben a Semmelweis Egyetem MR Kutató Központjának 3,0 T MR készülékén történtek. Az elkészült felvételeket minden esetben magam is átnéztem, s amennyiben – a klinikai kép által is befolyásolt - véleményem a radiológusétól különbözött, akkor személyes megbeszélést, ill. neuroradiológiai konzíliumot kezdeményeztem. A feldolgozott radiológiai adatok már e megbeszélések után kialakult konszenzust tükrözik.

#### 4.2.6. Statisztikai elemzés

A kvalitatív klinikai jellemzőkre és a képkalkotó vizsgálatokra vonatkozó adatoknak az abszolút és relatív gyakoriságát közöljük. A dolgozatban szereplő folytonos változók (pl. ápolási napok, laboratóriumi adatok) döntő többsége non-normális eloszlású, ezért egységesen ezek mediánjait és kvartiliseit, néhány esetben a szélső értékeit közöljük, a statisztikai összehasonlításokat ezekben az esetekben Mann-Whitney próbával végeztük. A kvalitatív adatok összehasonlítása chi-négyzet és z-próbával, valamint kis gyakoriságok esetén Fisher-féle exact-teszttel történt. A statisztikai összehasonlítások kétoldali próbával  $p < 0,05$  szignifikancia szinten történtek, a többszörös összehasonlításoknál a szignifikancia szint szigorítása érdekében Bonferroni módszert alkalmaztunk. A vizsgált klinikai, laboratóriumi és radiológiai jellemzőknek a betegség kimenetelében (maradványok, mortalitás) játszott szerepét egy- ill. többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk, az esélyhányadost (odds ratio OR) és a 95%-os konfidencia intervallumot (95%CI) és a szignifikanciaszintet közöljük. A többváltozós logisztikus regresszió esetén stepwise (forward) módszert is alkalmaztunk.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. Az encephalitises gyermekek epidemiológiai és demográfiai adatai

A vizsgált időszakban (1998.jan.1-2009.dec.31.) a Szent László Kórház Gyermekosztályain és Gyermekintenzív Osztályán 178 gyermek beteget kezeltünk 179 encephalitis epizód miatt. Ebben a periódusban ugyanezek az osztályok a betegforgalom összesen 77093, ebből a Gyermekintenzív Osztály forgalma, 2050 fő volt, így az encephalitises betegek az össz betegforgalom 0,2 %-át, a Gyermekintenzív Osztály forgalmának 5 %-át tették ki. A betegek száma évente 6 és 21 között változott (medián: 15). A vizsgált 12 éves periódusban az Országos Epidemiológiai Központ Járványügyi Osztálya által rendelkezésre bocsátott adatok szerint országosan 1555, köztük 381 18 ill. 19 év alatti beteget jelentettek encephalitis diagnózissal. Így kórházunkban kezeltük a bejelentett encephalitises gyermekek 47, ill. az összes bejelentett beteg (gyermek és felnőtt) 11 %-át!

3 beteg volt sérült immunitású: 2 AIDS beteg, 1 krónikus myeloid leukaemia miatt allogén őssejtátültetésen esett át, gyógyszeresen immunszupprimált volt.

Az átlagos kórházi ápolási idő 20,9 nap volt. 160 beteg feküdt Gyermekosztályon, átlagosan 12,3 napig, 103-an szorultak intenzív ellátásra, mely átlag 16,9 napot vett igénybe. Az átlagéletkor 7,4 év (medián 7 év), a legfiatalabb újszülött 18 napos, a legidősebb gyermek majdnem 18 éves volt. A nemek szerinti megoszlásban enyhe fiú túlsúly (57 %) volt. A halálozási arány a fiúknál 3/102 (3 %), a lányoknál 3/76 (4 %) volt, a különbség nem szignifikáns ( $p=0,7$ ). Az adatokat az 1. táblázatban tüntettem föl.

A betegek életkori és nemenkénti csoportosítását mutatja a 2. táblázat és az 1. ábra. Látható, hogy a csecsemők részvételi aránya ugyanannyi volt, mint a kétszer olyan hosszú életszakaszt átfogó kisdedeké, és viszonylagosan jóval magasabb, mint a 3 év fölötti, összesen 15 évfolyamé. További gyakorisági csúcs figyelhető meg 4-5, 9-11, valamint 15-16 éves korban.

A fiúk száma 3 éves kor alatt a lányoké kétszerese, 3 éves kor fölött a különbség – még mindig a fiúk javára – csekélyebb volt. Megjegyzendő, hogy az ADEM ill. IE betegek életkor szerinti megoszlása nem különbözött szignifikánsan, de az ADEM betegek életkorának mediánja 6,1 (Q1-Q3: 4,5-8,7), az IE betegeké 7,7 (Q1-Q3: 3,0-11,7) év volt.

1. táblázat. A Szent László Kórházban 1998. jan.1. és 2009.dec.31. között kezelt encephalitiszes gyermekek főbb adatai

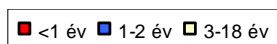
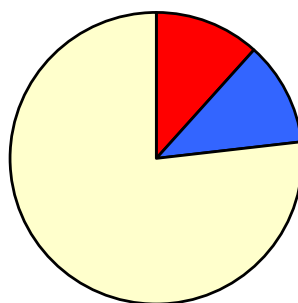
<b>Esetszám</b>		179 (178 beteg)
<b>Nem</b>		
fiú	n (%)	102 (57)
lány	n (%)	76 (43)
<b>Életkor</b>	<b>medián</b>	7 év
	<b>min-max.</b>	18 nap-17,9 év
	<b>Q1-Q3</b>	3,1-11,1 év
<b>Kórházi ápolási idő (nap)</b>	<b>medián (Q1-Q3)</b>	13 (9-24)
<b>Ápolási idő gyermekosztályon (nap)</b>	<b>medián (Q1-Q3)</b>	9 (4-14)
<b>Ápolási idő intenzív osztályon (nap)</b>	<b>medián (Q1-Q3)</b>	11 (7-17,5)
<b>Maradvány nélkül gyógyult</b>	n (%)	127 (71)
<b>Maradvánnyal gyógyult</b>	n (%)	46 (26)
<b>Meghalt</b>	n (%)	6 (3)

2. táblázat. A betegek életkor és nem szerinti csoportosítása

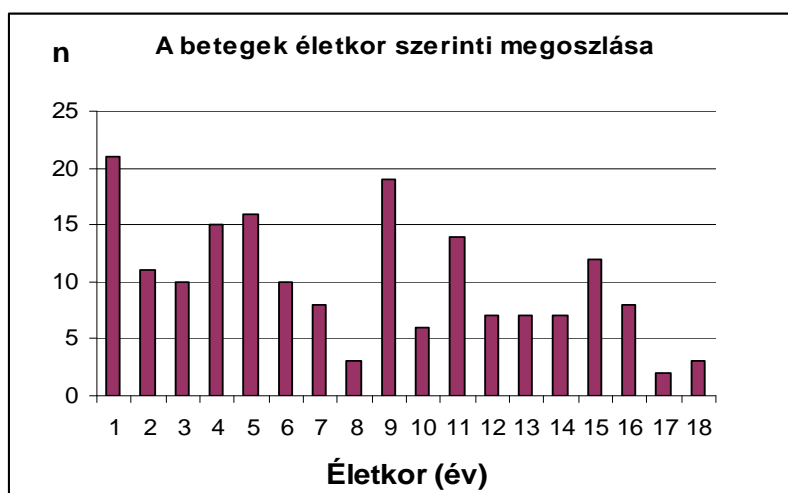
KORCSOPORTOK	FIÚ	LÁNY	ÖSSZESEN	%
<1 év	14	7	21	12
1-2 év	14	7	21	12
3-18 év	75	62	137	77
<b>ÖSSZESEN</b>	<b>103</b>	<b>76</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>

1. ábra

A) A betegek korcsoportok szerinti megoszlása.



**B)** A betegek részletes kordiagramja.



## 5.2. Diagnózisok

### 5.2.1. Diagnózisok a (feltételezett) patomechanizmus szerint

152 betegnél (85 %) valószínű közvetlen neuroinvázió nyomán kialakuló IE-ről volt szó, míg 24 esetben (13 %) a kliniko-radiológiai kép posztinfekciós immunmechanizmust sejtetett, így a diagnózisuk ADEM volt. 3 betegnél (1 limbikus encephalitis, 2 Kawasaki betegséghez társuló encephalitis) egyéb, feltehetőleg ugyancsak immunmechanizmus okozta az idegrendszeri tüneteket.

### 5.2.2. Klinikai diagnózisok

Ezek a diagnózisok döntően a klinikai és/vagy radiológiai képen alapultak, és nem függtek a patomechanizmustól. A 3. táblázatban részletezve láthatók.

**3. táblázat.** A betegek klinikai diagnózisa

KLINIKAI DIAGNÓZIS	n	%
Encephalitis	136	76
Meningoencephalitis	15	8
Rhombencephalitis	6	3
Encephalomyelitis	9	5
Meningo-encephalomyelitis	3	2
Limbikus encephalitis	3	2
Cerebellitis	2	1
Encephalitis+polyradiculoneuritis	1	1
Bilateralis striatalis laesio	4	2
<b>ÖSSZESEN</b>	<b>179</b>	<b>100,0</b>

Meg kell jegyezni, hogy a vizsgált időszakban kórházunkban 119 gyermeket kezeltünk cerebellitissel (akut cerebellaris ataxiával), akiknek többségénél (117 esetben) enyhe, kizárólag cerebellaris tünetegyüttes zajlott jelentősebb tudatzavar

vagy egyéb kórjel nélkül. Őket nem, csak a komoly tudatzavarral, lázzal, extracerebellaris tünetekkel is járó két esetet soroltuk az encephalitisek közé.

### 5.2.3. Kóroki diagnózisok

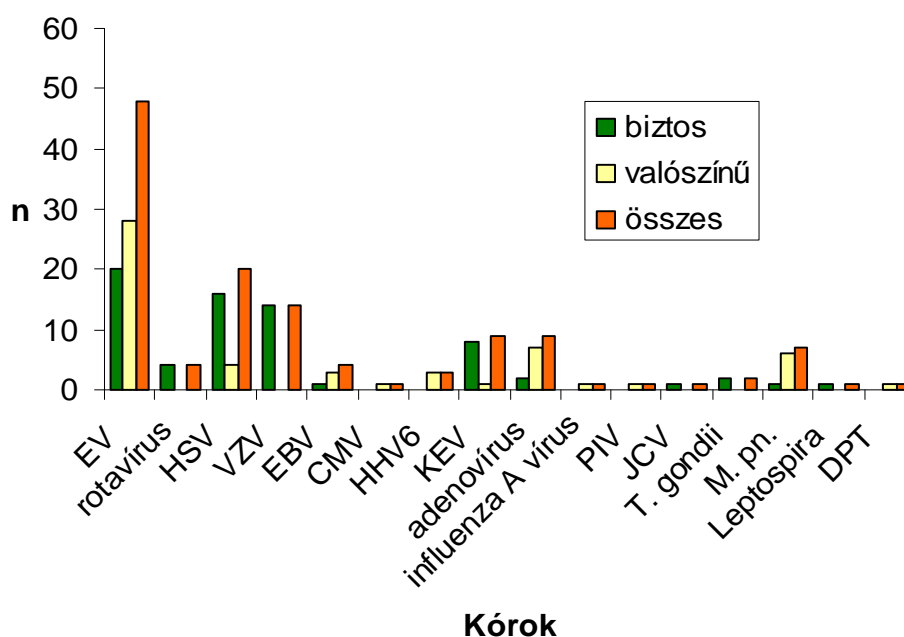
176 esetben infekció közvetlen kóroki (IE) vagy trigger (ADEM), ill. vakcina trigger szerepét feltételeztük. 3 betegnél (1 LE, 2 Kawasaki betegséghez társuló encephalitis) infekciótól nem függő patomechanizmus volt valószínűsíthető.

A 176 esetből 119-ben (68 %) sikerült összesen 125 mikroorganizmus és 1 vakcina oki szerepét igazolni vagy valószínűsíteni. Négy betegnél 2-2, egy betegnél pedig 4 mikroorganizmust sikerült kimutatni. A JCV okozta PML-ban szenvedő, valamint az egyik cerebralis toxoplasmosisos gyermek AIDS-beteg volt, a másik toxoplasma encephalitiszes gyermek krónikus myeloid leukaemia miatt allogén őssejtátültetésen esett át, gyógyszeresen immunszupprimált volt. Biztos mikrobiológiai diagnózisa volt 70 betegnek (40 %), valószínű mikrobiológiai diagnózisa pedig 49-nek (28 %). A két alkalommal kezelt MDEM-es gyermeknél egyik epizód során sem sikerült kórokozót azonosítani.

A mikrobiológiai okok biztos vagy valószínű voltát illetően utalok a 4.2.3. pontra.

A kórokok megoszlása részletesen a 2. ábrán és a 4. táblázatban látható.

2. ábra. Infekciós encephalitis és ADEM összes kimutatott kóroka/triggere.



4. táblázat. IE és ADEM kórokai ill. triggerei.

KÓROKOZÓ	BIZTOS	VALÓSZÍNŰ	ÖSSZES	
			n	%
EV	20	28	48	38
<i>coxsackie-A19</i>	0	1	1	1
<i>coxsackie-B1</i>	0	1	1	1
<i>coxsackie-B4</i>	1	0	1	1
<i>echo-6</i>	1	1	2	2
<i>echo-9</i>	1	2	3	2
<i>echo-11</i>	4	0	4	3
<i>echo-14</i>	0	1	1	1
<i>echo-18</i>	0	1	1	1
<i>echo-22</i>	4	0	4	3
<i>echo-30</i>	4	1	5	4
<i>nem tipizált</i>	5	20	25	20
rotavírus	4	0	4	3
HSV	16	4	20	16
<i>HSV<sub>1</sub></i>	9	2	11	9
<i>HSV<sub>2</sub></i>	2	0	2	2
<i>HSV<sub>1-2</sub></i>	5	2	7	6
VZV	14	0	14	11
EBV	1	3	4	3
CMV	0	1	1	1
HHV6	0	3	3	2
KEV	8	1	9	7
adenovírus	2	7	9	7
influenza A vírus	0	1	1	1
PIV	0	1	1	1
JCV	1	0	1	1
<i>T. gondii</i>	2	0	2	2
<i>M. pn.</i>	1	6	7	6
<i>Leptospira</i>	1	0	1	1
DPT	0	1	1	1
<b>ÖSSZESEN n</b> <b>(%)</b>	<b>70</b> <b>(56)</b>	<b>56</b> <b>(44)</b>	<b>126</b> <b>(100)</b>	<b>100,0</b>

A 126 ismert kórok megoszlása az IE és az ADEM csoportok között: 108 (biztos: 62, valószínű: 46) ill. 18 (biztos: 8, valószínű: 10).

#### 5.2.4. Speciális, ritka kórképek

A fenti csoportosításokkal részleges átfedésben meg kell emlékezni néhány különleges kórképről:

- Egy beteg klinikai képe megfelelt az **AERRPS** (akut encephalitis refrakter, repetitív parciális rohamokkal) néven leírt súlyos tünetegyüttesnek.
- Egy 9 éves fiúnál a **devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)** nevű kórképet diagnosztizáltuk.



- Három betegnek volt **limbikus encephalitis (LE)**, közülük 2-nél HSV oki szerepe igazolódott, 1 esetben az akut szakban okot nem találtunk, a későbbiekben autoimmun kórkép (SLE) alakult ki.
- Egy AIDS-beteg serdülőnél a gyermekkorban rendkívül ritka **progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)** alakult ki. A ritka gyermekkori közlések számát saját közleménnyel is gyarapítottam.
- Négy gyermek klinikai képe felelt meg **bilateralis striatalis laesió**nak (**BSL**). Ez ADEM különleges formája, melyben klinikailag és radiológiailag a kétoldali striatum érintettség dominál. A verbális kommunikáció teljes beszűkülése, negativizmus, a legkisebb ingerre nyüszítő sírési hang, extrapiramidális rigor, olykor dystonia jellemzi. A BSL-t 3 esetben MRI is igazolta, a 4. esetben MRI csak a gyermek gyógyulása után készült, és már nem mutatott eltérést. A 3 radiológiailag is igazolt esetben varicella kóroki szerepe volt igazolható, amit a nemzetközi szakirodalomban elsőként publikáltam.
- Egy serdülő leány feltételezetten adenovírus-etiológiájú infekciós encephalitis kapcsán MRI-vel igazolt reverzibilis laesio alakult ki a corpus callosum spleniumában, ami megfelelt a 2004-ben japán szerzők által **mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)** néven leírt kliniko-radiológiai entitásnak. Az esetet közlésre benyújtottam.

### 5.3. Klinikai kép

#### 5.3.1. Prodroma

117 betegnél (65 %) előzte meg (vagy követte) a neurológiai tüneteket vírusinfekciónak imponáló tünetegyüttes, mely utóbb két betegnél Kawasaki szindrómának bizonyult. Így az IE és ADEM csoportban összesen 115 betegnél volt prodroma. Ezeket részletesen az 5. táblázat mutatja.

A prodroma léte tehát ADEM-re jellemzőbb, varicella/zoster pedig valószínűbben eredményez ADEM-et, mint IE-t (a 3 zoster encephalitis IE volt).

A prodroma a betegek többségénél max. 23 nappal megelőzte, hét esetben azonban 1-12 nappal követte a neurológiai tünetek megjelenését (medián: 4 nap, Q1-Q3: 2-7 nap). E vonatkozásban az ADEM és az IE között nem volt szignifikáns különbség. A kizárólag IE-ként manifesztálódó kullancsencephalitis latenciája azonban szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) hosszabb volt (medián: 12 nap, Q1-Q3: 8-15 nap), mint az EV (medián: 4 nap, Q1-Q3: 3-5 nap), a HSV (medián: 3,5 nap, Q1-Q3: 2-6 nap) vagy a VZV (medián: 3,5 nap, Q1-Q3: 3-5 nap) encephalitisé.

**5. táblázat.** Prodromák az ADEM és az IE csoportban.

PRODROMÁLIS TÜNETEK	ADEM n=24		IE n=152		p
	n	%	n	%	
Lázás vírusinfekció	4	17	17	11	NS
Felső légúti hurut, otitis media, conjunctivitis	9	37	33	22	NS
Alsó légúti infekció	0	0	5	3	NS
Enteritis	1	4	22	14	NS
Kiütéses vírusinfekció	0	0	7	5	NS
Exanthema subitum	0	0	3	2	NS
Varicella (11) vagy zoster (3)	6	25	8	5	<0,01
<b>ÖSSZESEN</b>	<b>20</b>	<b>83</b>	<b>95</b>	<b>62</b>	<b>&lt;0,05</b>

### 5.3.2. Tünettan

Az encephalitises gyermekek panaszait és klinikai tüneteit a 6. táblázat tartalmazza.

A 7. táblázatban és a 3. ábrán azok a panaszok és tünetek láthatók, melyek gyakoriságában az ADEM és IE csoport között szignifikáns különbség volt.

Mivel az ADEM általában több góc érintettségével járó kórkép, érthető a fokális jelek gyakoribb volta. Meglepő, és valószínűleg a kiterjedt idegrendszeri érintettséggel magyarázható, hogy a súlyos tudatzavar és a zavartság is gyakoribb ADEM-ben, mint IE-ben.

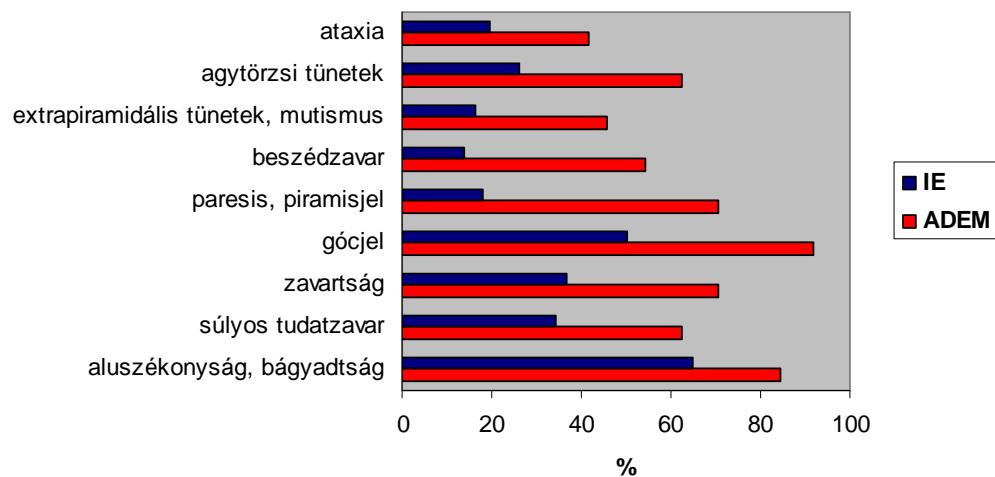
6. táblázat. Az encephalitiszes gyermekek panaszai és tünetei.

PANASZ/TÜNET	n	%
fejfájás	84	47
szédülés	29	16
hányás	107	60
hőemelkedés, láz	147	82
aluszékonyosság, bágyadság	123	69
fénykerülés, látászavar	22	12
tarkókööttség és/vagy pozitív Kernig ill. Brudzinski jel	46	26
elődomborodó nagykutacs (csecsemőknél)	10	48
enyhe tudatzavar	68	38
súlyos tudatzavar	67	37
nyugtalanóság, agitáció	61	34
zavartság	74	41
görcs	67	37
<i>egy görcs</i>	17	9
<i>több görcs</i>	50	28
<i>status epilepticus</i>	3	2
<i>fokális ± generalizált</i>	41	23
<i>csak generalizált</i>	26	14
generalizált reflexélénkség +szimmetrikus piramisjelek	46	26
gócjel	99	55
<i>paresis, piramisjel</i>	45	25
<i>beszédzavar</i>	34	19
<i>extrapiramidális tünet, mutismus</i>	37	22
<i>agytörzsi tünet</i>	55	31
<i>ataxia</i>	40	22
<i>spinalis tünet</i>	9	5
orthostaticus hypotensio, collapsus	3	2

7. táblázat. Különbség az ADEM és az IE tünettana között.

PANASZOK, TÜNETEK	ADEM n=24		IE n=152		p
	n	%	n	%	
aluszékonyosság, bágyadság	21	84	99	65	<0,05
súlyos tudatzavar	15	62	52	34	<0,01
zavartság	17	71	56	37	<0,01
gócjel	22	92	76	50	<0,001
<i>paresis, piramisjel</i>	17	71	27	18	<0,001
<i>beszédzavar</i>	13	54	21	14	<0,001
<i>extrapiramidális tünetek, mutismus</i>	11	46	25	16	<0,001
<i>agytörzsi tünetek</i>	15	62	40	26	<0,001
<i>ataxia</i>	10	42	30	20	<0,05

**3. ábra.** Különbség az ADEM és az IE tünettana között.



Elemeztem a tüneteket a leggyakoribb kórokozók szerint is (8.táblázat).

Az eltéréseket páronként külön is vizsgálva az alábbi szignifikáns különbségek találhatóak:

- görcs vonatkozásában HSV és EV között ( $p < 0,01$ )
- több görcs vonatkozásában HSV és EV ( $p < 0,01$ ), HSV és VZV ( $p < 0,001$ ), valamint HSV és KEV között ( $p < 0,001$ )
- fokális  $\pm$  generalizált görcs vonatkozásában HSV és EV ( $p < 0,001$ ), HSV és VZV ( $p < 0,001$ ), valamint HSV és KEV között ( $p < 0,05$ )
- paresis, piramisjel vonatkozásában VZV és EV között ( $p < 0,05$ )
- beszédzavar vonatkozásában VZV és EV ( $p < 0,05$ ), valamint VZV és HSV ( $p < 0,05$ ) között
- ataxia vonatkozásában VZV és EV ( $p < 0,05$ ), valamint VZV és HSV ( $p < 0,01$ ) között

Utóbbi 3 pont magyarázata az lehet, hogy VZV gyakran ADEM-et okozott, melyre jellemzők a fokális (multifokális) deficit tünetek.

#### 5.4. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

A rutin vér- és liquor-laboratóriumi vizsgálati eredmények mediánjait és kvartiliseit a 9. táblázat mutatja.

**8. táblázat.** A tünettan különbségei a leggyakoribb kórokozók szerint, vastag betűvel kiemelve, ahol a kórokozók között szignifikáns eltérés van.

TÜNETEK	EV	HSV	VZV	KEV	p*
hőemelkedés, láz	38/46	19/20	10/14	7/9	NS
aluszékonyosság, bágyadtság	29/46	16/20	12/14	7/9	NS
tarkókörtöttség és/vagy pozitív Kernig ill. Brudzinski jel	11/46	5/20	3/14	4/9	NS
enyhe tudatzavar	17/46	5/20	7/14	4/9	NS
súlyos tudatzavar	15/46	12/20	6/14	2/9	NS
nyugtalanság, agitáció	14/46	6/20	8/14	2/9	NS
zavartság	16/46	11/20	7/14	3/9	NS
<b>görcs</b>	<b>14/46</b>	<b>14/20</b>	<b>2/14</b>	<b>2/9</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<i>egy görcs</i>	1/46	1/20	1/14	2/9	NS
<b>több görcs</b>	<b>13/46</b>	<b>13/20</b>	<b>1/14</b>	<b>0/9</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>fokális ± generalizált</b>	<b>8/46</b>	<b>13/20</b>	<b>1/14</b>	<b>1/9</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<i>csak generalizált</i>	6/46	1/20	1/14	1/9	NS
gócjel	27/46	10/20	10/14	5/9	NS
<b>paresis, piramisjel</b>	<b>7/46</b>	<b>7/20</b>	<b>7/14</b>	<b>3/9</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>beszédzavar</b>	<b>9/46</b>	<b>2/20</b>	<b>7/14</b>	<b>2/9</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<i>extrapiramidális tünet, mutismus</i>	7/46	4/20	5/14	1/9	NS
<i>agytörzsi tünet</i>	15/46	7/20	6/14	3/9	NS
<b>ataxia</b>	<b>10/46</b>	<b>2/20</b>	<b>8/14</b>	<b>2/9</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<i>spinalis tünet</i>	2/46	1/20	1/14	1/9	NS

p\* a 4 vírus közötti szignifikáns eltérés

**9. táblázat.** Rutin vér és liquorlaboratóriumi vizsgálati eredmények.

PARAMÉTER	n	MEDIÁN	Q1-Q3
Fvs (G/L)	179	9,5	7,0-13,0
We (mm/ó)	114	18,0	10,0-39,5
CRP (mg/L)	150	8,0	2,0-29,0
Liquor fehérje (g/L)	173	0,46	0,3-0,7
Albumin hányados	117	208,3	133-314,1
IgG/albumin index	118	0,71	0,56-0,95
Liquor cukor (mmol/L)	170	3,5	3,0-4,1
Liquor sejtszám (/μL)	173	20	3-75
<i>Liquor granulocyta (%)</i>	72	0	0-10
<i>Liquor lymphocyta (%)</i>	72	100	90-100

Az ún. gyulladássos laborparaméterek nem vagy alig haladták meg a közismert normál értékeket, ahogyan a liquor cukor és a vér-liquor gát állapotát reprezentáló albumin hányados (n.é.: >130) értéke is normális volt. A liquor fehérje és az intrathecalis IgG szintézist reprezentáló IgG/albumin index (n.é.: <0,67) enyhén emelkedett volt.

173 esetben vizsgáltunk liquort, ez 6 esetben a következők miatt maradt el:

- 1 gyermek szülei a lumbálpunkcióba nem egyeztek bele, a jellegzetes klinikum és EEG (fokális meglassulás) háttérében a vérsavóban jelenlévő magas KEV ellenes IgM és IgG titer kullancsencephalitist igazolt.
- 4, enyhe tüneteket mutató gyermek a tervezett lumbálpunkció idejére panaszmentessé vált, egyiküknek rotavírus encephalopathiája, egy másik gyermeknek exanthema subitum kapcsán nagy valószínűséggel HHV6 encephalitise volt.
- 1 betegnél ADEM után 11 hónappal második demyelinisatiós epizód zajlott, mely többfázisú demyelinisatiós encephalomyelitisnek (MDEM) felelt meg. Újabb liquorvizsgálattól többlet információ nem volt várható.

A liquorvizsgálat 144 esetben (83 %) adott kóros eredményt. 29 esetben (17 %) a liquor normális volt. A rutinvizsgálat (liquor fehérje, cukor és sejtszám) alapján 48 (28 %) liquor volt normális. Azokban az esetekben, ahol az IgG/albumin indexet is meghatároztuk, a normális liquorleletek száma csak 18 (15 %) volt.

Ha az ADEM és az IE csoportot összehasonlítottam (10. táblázat), az derült ki, hogy az ADEM csoportban szignifikánsan magasabb a Fvs és az IgG/albumin index, mely erőteljesebb szisztémás gyulladásra, ill. jelentősebb intrathecalis humorális immunreakcióra utalhat.

**10. táblázat.** Szignifikáns különbségek ADEM és IE laborparaméterei között.

PARAMÉTER	ADEM			IE			p
	n	MEDIÁN	Q1-Q3	n	MEDIÁN	Q1-Q3	
Fvs (G/L)	24	12,2	9,0-16,9	152	9,2	6,9-12,8	<b>&lt;0,01</b>
IgG/albumin index	16	0,89	0,68-1,49	98	0,67	0,53-0,87	<b>&lt;0,05</b>

A leggyakoribb kórokozók szerinti elemzés során szignifikáns ( $p < 0,05$ ) különbséget találtam a HSV ill. az enterovírus encephalitisek között a liquor fehérje

vonatkozásában: HSV: medián: 0,58 (Q1-Q3: 0,40-1,32), enterovírus: medián: 0,40 (Q1-Q3: 0,30-0,60) g/L.

### **5.5. Mikrobiológiai vizsgálatok eredményei**

Ezekkel kapcsolatban utalok az 5.2.3. pontban (Kóroki diagnózisok) leírtakra, ill. a 4. táblázatra. Exanthema subitummal járó három esetben mikrobiológiai vizsgálatot a klinikai kép jellemző volta miatt nem végeztünk, az encephalitist HHV6 etiológiájúnak tartottuk. A VZV esetek etiológiáját a jellegzetes klinikai kép alapján is igazoltuk tekintettük, a szerológiai vizsgálatok ennek ellenére minden esetben megtörténtek, de nem minden esetben sikerült a VZV-t liquorból is kimutatni. A klinikai diagnózis egy 5 éves kislánynál jelentett nehézséget, mivel kiütései mitigáltak voltak, és csak a súlyos idegrendszeri tünetek (BSL) 2. napján jelentek meg. Az ekkor végzett szerológiai vizsgálat negatív lett, a specifikus antitestek csak egy hét után jelentek meg mind a vérben, mind a liquorban. Sok esetben a 2. liquorvizsgálattól a beteg állapotának egyértelmű javulása miatt eltekintünk, ez is oka lehet annak, hogy liquorból ritkábban sikerült a specifikus ellenanyagot kimutatni.

HSV kóroki szerepét 16 esetben sikerült biztosan igazolni, 4 esetben valószínűsíteni. A biztos mikrobiológiai diagnózisnak e magasabb aránya egyrészt a kórházunkban 2003-tól PCR-rel bővült HSV diagnosztikával, másrészt pedig azzal magyarázható, hogy bár klinikai gyanú esetén az oki kezelést ex juvantibus minden esetben elkezdjük, a folytatásáról vagy leállításáról való döntéshez negatív első vizsgálat után mindeképpen szükség van kontrollra.

### **5.6. EEG vizsgálatok eredményei**

169 esetben készült EEG, mely rendkívül érzékeny diagnosztikai módszernek bizonyult: az esetek 93 %-ában mutatott kóros eltérést, melyek részletesen a 11. táblázatban olvashatók.

Kóros EEG eltérések azonos gyakorisággal fordultak elő ADEM és IE eseteiben is, ADEM-ben azonban szignifikánsan gyakrabban fordult elő súlyos diffúz funkciózavar, míg IE-ben az enyhe-közepes diffúz funkciózavar volt gyakoribb (12. táblázat).

A periodikus EEG eltérést mutató 8 gyermekből 7-nek volt HSV encephalitise, egynél PIV volt a kórokozó.

Összehasonlítottam EEG eltérések szempontjából a leggyakoribb kórokozókat is (13. táblázat).

11. táblázat. EEG vizsgálatok eredményei.

<b>EEG EREDMÉNYE (n=169)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
norm.	12	7
kóros	157	93
<i>enyhe-közepes diffúz funkciózavar</i>	76	45
<i>súlyos diffúz funkciózavar</i>	76	45
<i>fokális eltérés</i>	43	25
<i>paroxysmalis jel</i>	29	17
<i>periodicitás</i>	8	5

12. táblázat. EEG eltérések összehasonlítása ADEM ill. IE eseteiben.

<b>EEG ELTÉRÉSEK</b>	<b>ADEM n=22</b>		<b>IE n=144</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
enyhe-közepes diffúz funkciózavar	4	18	70	49	<b>&lt;0,05</b>
súlyos diffúz funkciózavar	17	77	58	41	<b>&lt;0,001</b>
fokális eltérés	4	18	39	27	NS
paroxysmalis jel	3	14	26	18	NS
periodicitás	0	0	8	6	NS
<b>EEG kóros</b>	<b>21</b>	<b>95</b>	<b>133</b>	<b>94</b>	NS

13. táblázat. Az EEG eltérések kórokozónkénti összehasonlítása.

<b>EEG ELTÉRÉSEK</b>	<b>EV</b>	<b>HSV</b>	<b>VZV</b>	<b>KEV</b>	<b>p*</b>
enyhe-közepes diffúz funkciózavar	19/46	8/20	6/14	4/9	NS
súlyos diffúz funkciózavar	17/46	12/20	6/14	4/9	NS
fokális eltérés	10/46	12/20	3/14	3/9	<0,05
paroxysmalis jel	6/46	12/20	2/14	0/9	<0,01
periodicitás	0/46	7/20	0/14	0/9	<0,001

p\* a 4 vírus közötti szignifikáns eltérés

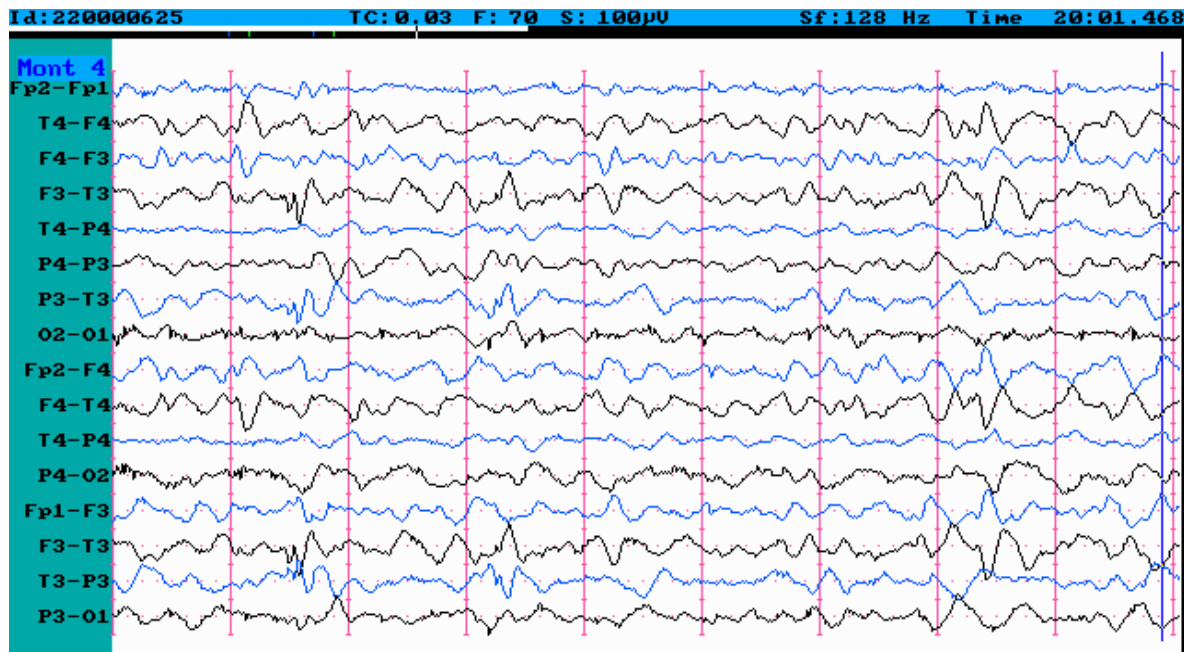


Az alábbi víruspáronként találtam szignifikáns eltéréseket:

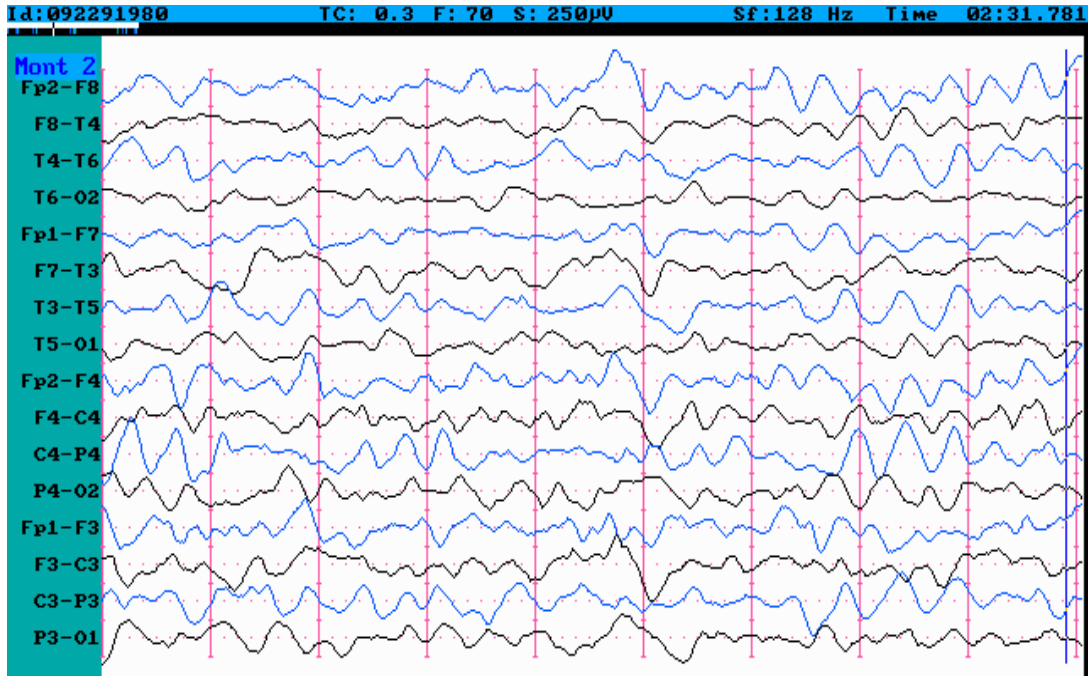
- fokális eltérés vonatkozásában: HSV - EV ( $p < 0,01$ )
- paroxysmalis jelek vonatkozásában: HSV - EV ( $p < 0,001$ ), HSV - VZV ( $p < 0,05$ ), HSV - KEV ( $p < 0,01$ )
- periodicitás vonatkozásában: HSV - EV ( $p < 0,001$ ), HSV - VZV ( $p < 0,05$ )

Az 3-6. ábrán néhány beteg EEG-jét mutatom be.

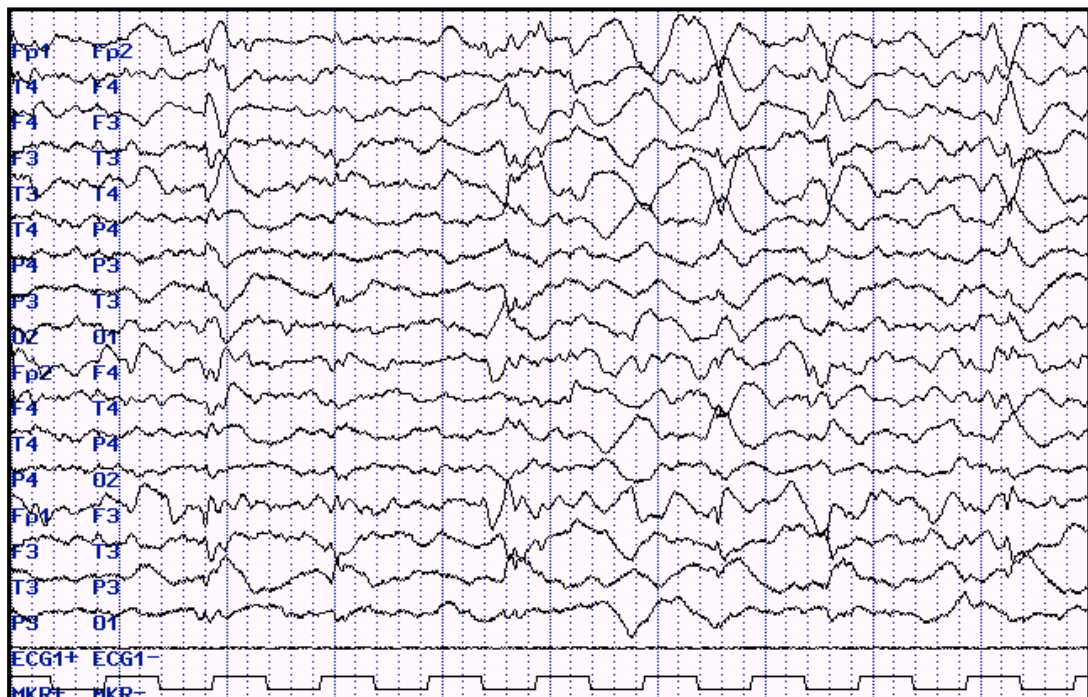
**3. ábra.** 5 hónapos leánycsecsemő EEG-je, akinek felvétele napján halmozottan jelentkeztek köhögéssel, jobbra fixálással bevezetett, majd gyorsan generalizálódó néhány perces rohamai. Liquora rutin vizsgálattal normális, de az IgG/albumin index emelkedett volt. A liquorból EV-t (echovírus-6) izoláltak. Az EEG-t delta-theta szinten szervezett háttéraktivitás, bal temporalis tüske-hullám fókusz jellemzi. A beteg maradvány nélkül gyógyult.



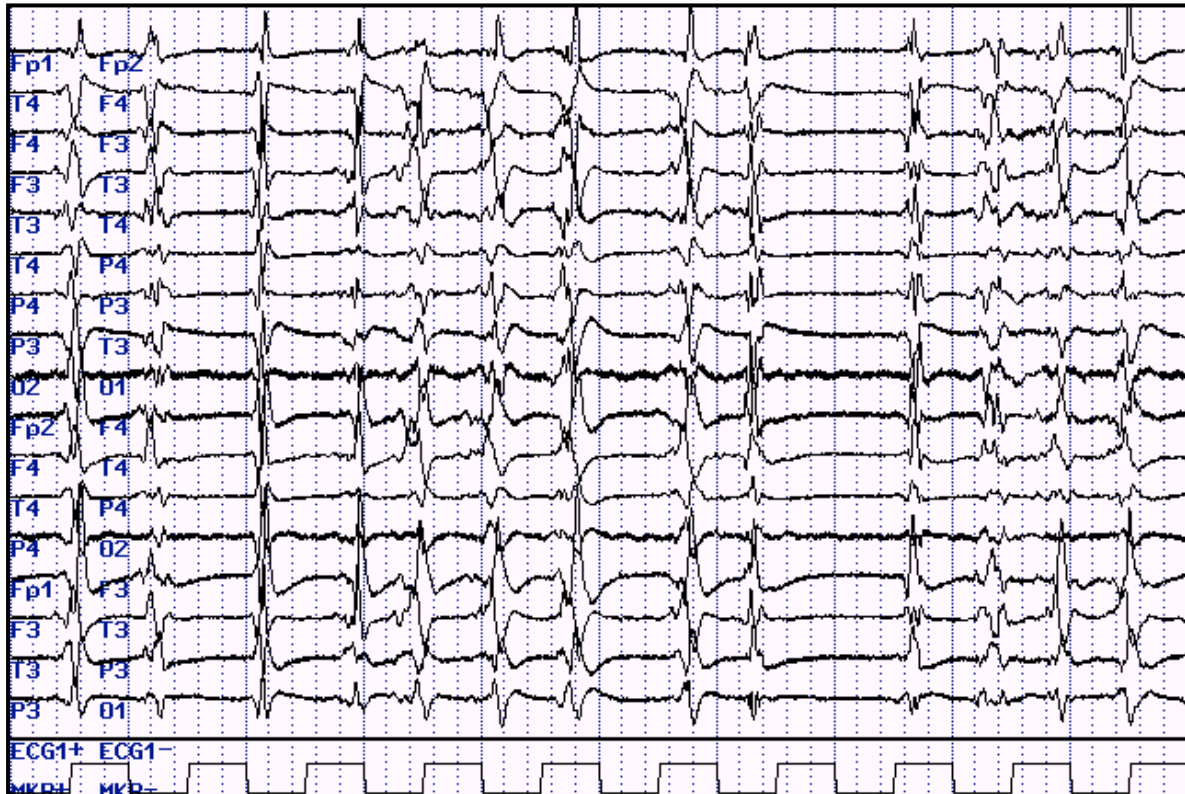
**4. ábra.** 8 éves leány, aki második hullámban 5 napja lázas, bágyadt volt, feje fáj, néha hányt. Anamnézisében 3 héttel korábban kullancscsípés szerepelt. Az EEG súlyos diffúz funkciózavart mutat, a liquor kóros volt, a vérsavóból és a liquorból KEV ellenes specifikus antitestek voltak kimutathatók. Maradvány nélkül gyógyult.



**5. ábra.** 14 éves leány HSV okozta limbikus encephalitissel (MRI-n mko. amygdalo-hippocampalis jelfokozódással). Az EEG-n gravis diffúz funkciózavar, bal féltelkei, fronto-temporalis hangsúllyal kb. 1,5"-es periódusidővel ismétlődő, kiemelkedő meredek-lassú csoportok.



**6. ábra.** 14 éves leány, AERRPS – hetekig tartó status epilepticus. Az EEG-n ennek elektromos megfelelője látható, a paroxysmalis csoportok között kimerült, hullámszegény („suppression”) szakaszokkal.



## 5.7. Képzalkotó vizsgálatok eredményei

42 betegnél kielégítő állapotuk és gyors javulásuk miatt központi idegrendszeri képzalkotó vizsgálat nem történt.

### 5.7.1. UH

Koponya UH 7 csecsemőnél készült. 3 esetben normális volt, 3 HSV encephalitis és 1 EV (echovírus-22) encephalitis csecsemőnél diffúz hypodensitasokat mutatott. A 4 kóros esetből 3-nál CT ill. MRI is készült, melyek jelentős többlet információt adtak.

### 5.7.2. CT

Koponya CT 93-ból 41 esetben (44,1%) mutatott kóros eredményt, melyek részletei a 14. táblázatban láthatók.

**14.táblázat.** Koponya CT vizsgálatok eredményei.

<b>CT EREDMÉNYE n=93</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
normális	52	56
kóros	41	44
<i>diffúz oedema</i>	25	61
<i>állományi hypodensitasok</i>	18	44
<i>kamratágulat</i>	4	10
<i>külső liquortér tágulat</i>	3	7
<i>kóros kontrasztanyag halmozás</i>	7	17
<i>vérzés</i>	2	5
<i>sinusitis, otitis, mastoiditis</i>	7	17
<i>malformáció</i>	4	10
<i>diffúz állományi károsodás</i>	1	2

A talált eltérések jelentős része aspecifikus, csekély diagnosztikus jelentőségű, vagy melléklelet volt. Bizonyos leletek jellege (diffúz állományi károsodás, kamratágulat) azt mutatja, hogy a vizsgálat viszonylag későn készült.

### **5.7.3. MRI**

A CT-t szinte minden esetben – ha a beteg állapota nem javult – MRI követte. Ebből az 56 esetből 24-ben (43 %) fordult elő, hogy normális CT után az MRI kóros eltérés(eke)t mutatott.

A 15. táblázatban az MRI során nyert információkat részletezem.

Szignifikánsan magasabb volt a kóros MRI eltérések aránya többször görcsölő betegeknél a nem görcsölőkhöz képest (81 % vs. 55 %,  $p<0,01$ ).

Az MRI eltérések gyakorisága nem függött attól, hogy a beteg liquora normális vagy kóros volt-e.

A CT ADEM esetek 50, az MRI azok 96 %-ában volt kóros, az IE-ek vonatkozásában ezek az arányok 44 ill. 53 %.

Mindkét vizsgálat 16 ADEM és 39 IE betegnél készült: ADEM-ben a CT vizsgálatok 50, az MRI 100 %-a ( $p<0,001$ ), IE-ben 38 ill. 61 %-a ( $p<0,05$ ) volt kóros.

Jelentősen nagyobb tehát a valószínűsége a kóros MRI-nek ADEM-ben, mint IE-ben, és több MRI eltérés gyakoriságában is erősen vagy igen erősen szignifikáns különbséget találtam, melyeket a 16. táblázatban mutatok be.

Az MRI érzékenységének jelentős különbsége ADEM-ben ill. IE-ben abból is adódik, hogy a klinikai kép (IE-hez való) hasonlósága okán ADEM biztosan csak az MRI alapján kórismézhető. Egyetlen kivétel egy klinikailag BSL-nak kórismézett 8 éves kisfiú volt, akinek MR vizsgálata technikai okból csak betegsége 24. napján történt meg, és ekkor (már) nem mutatott kóros eltérést.

Bár az MRI normális vagy kóros eredményének gyakorisága között a leggyakoribb 3 kórokozó tekintetében nem volt szignifikáns különbség (kullancsencephalitis eseteink közül csak 3-ban készült MRI), bizonyos eltérések vonatkozásában azonban igen. Ezt mutatja be a 17. táblázat.

**15. táblázat.** MRI vizsgálatok eredményei.

<b>MRI EREDMÉNYE n=96</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
normális	35	36
kóros	61	63
corticalis, subcorticalis T2↑	29	47
hippocampus és/vagy amygdala duzzanat, T2↑	5	8
fehérállomány T2↑	34	56
frontalis lebeny érintettség	28	46
parietalis lebeny érintettség	23	38
temporalis lebeny érintettség	35	57
occipitalis lebeny érintettség	26	43
mély szürkeállományi érintettség	23	38
<i>thalamus</i>	18	29
<i>basalis ganglionok</i>	14	23
cerebellaris érintettség	11	18
agytörzsi érintettség	24	39
gerincvelői érintettség	8	13
oedema	13	21
kamratágulat	3	5
térfoglaló hatás	5	8
kontrasztanyag halmozás (n=43)	8	19
haemorrhagiás elváltozás	4	7
ischaemia/infarktusz	2	3
vasculitis	1	2
sinusitis/mastoiditis	2	3
malformáció	2	3
később hippocampalis sclerosis	4	7
később diffúz vagy körülírt atrophia	5	8
később diffúz állományi károsodás, leukomalatia	5	8

**T2↑:** jelfokozódás T2 jellegű képeken

16. táblázat. MRI eltérések gyakoriságának összehasonlítása ADEM ill. IE esetén.

MRI EREDMÉNYE	ADEM n=24		IE n=71		p
	n	%	n	%	
corticalis, subcorticalis T2↑	13	54	15	21	<0,01
hippocampus és/vagy amygdala duzzanat, T2↑	0	0	4	6	NS
fehérállomány T2↑	19	79	15	21	<0,001
frontalis lebeny érintettség	17	71	11	15	<0,001
parietalis lebeny érintettség	17	71	6	8	<0,001
temporalis lebeny érintettség	19	79	15	21	<0,001
occipitalis lebeny érintettség	17	71	8	11	<0,001
mély szürkeállományi érintettség	16	67	7	10	<0,001
<i>thalamus</i>	13	54	5	7	<0,001
<i>basalis ganglionok</i>	11	46	3	4	<0,001
cerebellaris érintettség	5	21	6	8	NS
agytörzsi érintettség	17	71	7	10	<0,001
gerincvelői érintettség	4	17	4	6	NS
oedema	6	25	7	10	0,062
kamratágulat	0	0	3	4	NS
térfoglaló hatás	1	4	4	6	NS
kontrasztanyag halmozás	3	12	5	7	NS
haemorrhagiás elváltozás	0	0	4	6	NS
ischaemia/infarktus	0	0	2	3	NS
vasculitis	0	0	1	1	NS
sinusitis/mastoiditis	0	0	2	3	NS
malformáció	0	0	2	3	NS
később hippocampalis sclerosis	0	0	3	4	NS
később diffúz vagy körülírt atrophia	1	4	4	6	NS
később diffúz állományi károsodás, leukomalatia	1	4	4	6	NS
<b>MRI kóros</b>	<b>23</b>	<b>96</b>	<b>38</b>	<b>53</b>	<b>&lt;0,001</b>

T2↑: jelfokozódás T2 jellegű képeken

17. táblázat. MRI eltérések különbségei kórokozók szerint.

MRI ELTÉRÉS	EV	HSV	VZV	p
corticalis, subcorticalis T2↑	5/21	11/15	3/11	<b>p&lt;0,01</b>
hippocampus és/vagy amygdala duzzanat, T2↑	0/21	4/15	0/11	<b>p&lt;0,05</b>
frontalis lebeny érintettség	4/21	9/15	4/11	<b>p&lt;0,05</b>
temporalis lebeny érintettség	5/21	11/15	6/11	<b>p&lt;0,01</b>
később diffúz állományi károsodás, leukomalatia	0/21	4/15	1/11	<b>p&lt;0,05</b>

T2↑: jelfokozódás T2 jellegű képeken

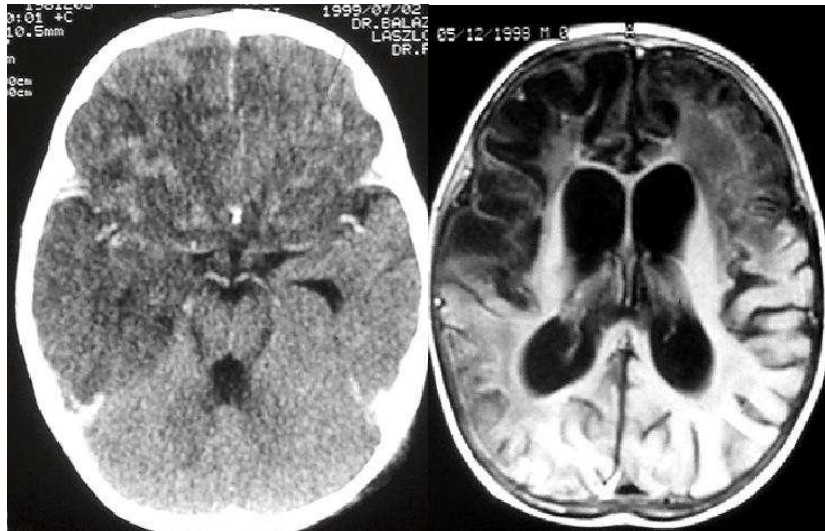
HSV encephalitis esetén a fenti eltérések mindegyike gyakoribb volt, mint EV esetén, a corticalis, subcorticalis jelfokozódás pedig HSV esetén szignifikánsan ( $p<0,05$ ) gyakoribb volt, mint akár EV, akár VZV esetén.

Az 7-16. ábrán néhány beteg CT és MR felvételét mutatom be.

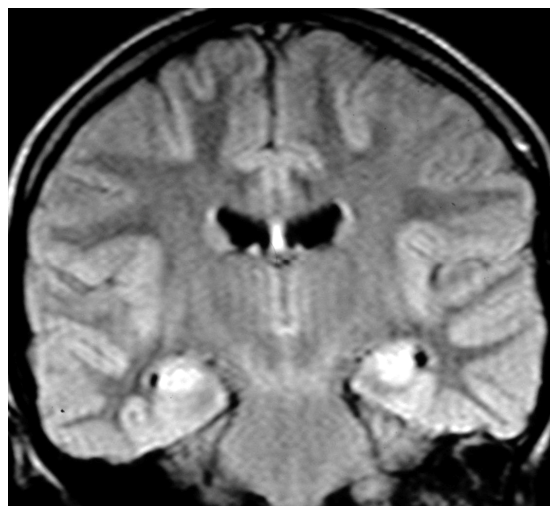
**7. ábra.** 11 éves, valószínű EV encephalitis (IE) leány halmozott szimptomás görcsökkel, majd folyamatos átmenet súlyos postencephalitis epilepsiába. Betegsége 21. napján készült MRI: FLAIR felvételen tágult kamrarendszer, mko. gyrus cinguliban, mko. capsula externában és az insularis cortexben corticalis, subcorticalis jelfokozott gócok.



**8. ábra.** 8 hónapos, HSV encephalitiszes fiúcssecsemő akut CT felvételén (b.o. kép) b.o. frontalisán és j.o. fronto-temporalisan kiterjedt, inhomogén, foltokban kontrasztanyagot halmozó hypodensitas. A két hónappal későbbi MR felvételén (j.o. kép), axialis FLAIR képen az érintett területeken kitéjedt állománypusztulás, leukomalacia. A beteg halmozott fogyatékkal gyógyult.

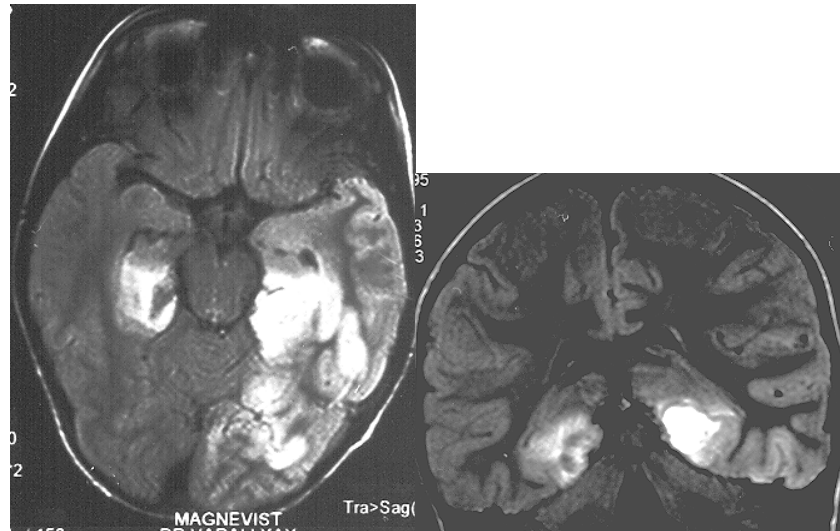


**9. ábra.** 14 éves leány. HSV okozta limbikus encephalitis. Coronalis FLAIR felvételen mko. hippocampus duzzanata és jelfokozódása látható. Az akut szak halmozott görcsei latencia nélkül mentek át postencephalitiszes epilepsiába.

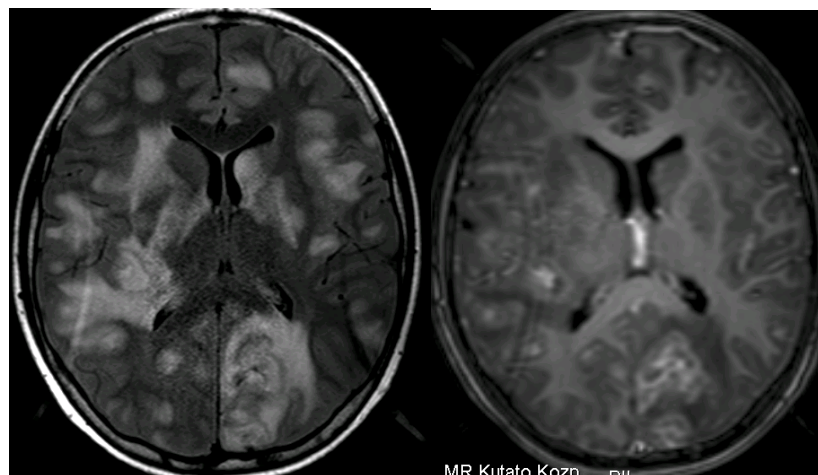




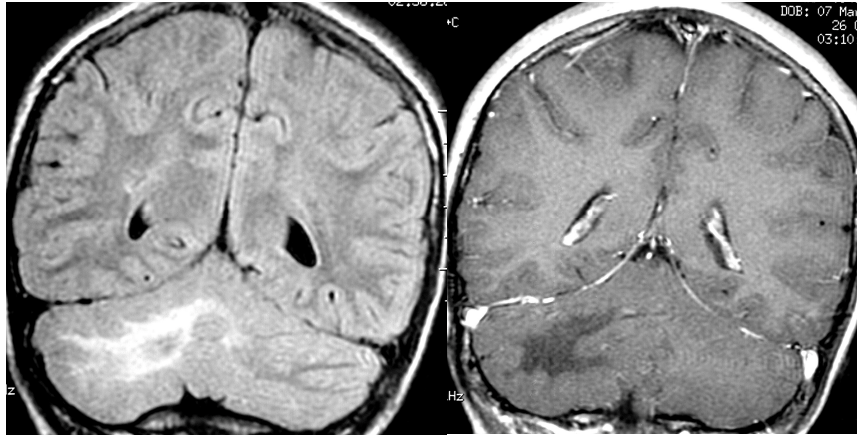
**10. ábra.** 7,5 éves leány, HSV encephalitis. Kontrasztanyag, T1 súlyozott axialis (b.o. kép) és natív T1 súlyozott coronalis (j.o. kép) MR felvételen bal túlsúlyú, kétoldali temporo-medialis, b.o. az occipitalis lebenyre is terjedő, vérzéses, halmozó (b.o. kép.) elváltozás. A gyermek érdemi maradványtünet nélkül gyógyult.



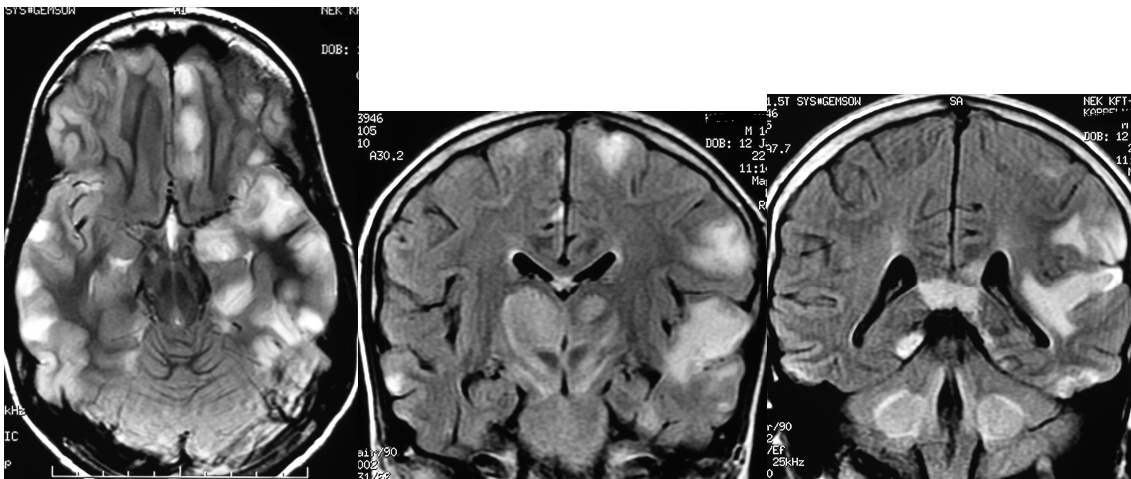
**11. ábra.** 16 éves, CML miatt allogén őssejtátültetésen átesett fiú, Toxoplasma encephalitis. FLAIR felvételen (b.o. kép) kiterjedt corticalis, fehér- és mély szürkeállományi, sokgócú folyamat, a gócok jelentős része a kontrasztos T1 súlyozott felvételen (j.o. kép) inhomogén halmozást mutat.



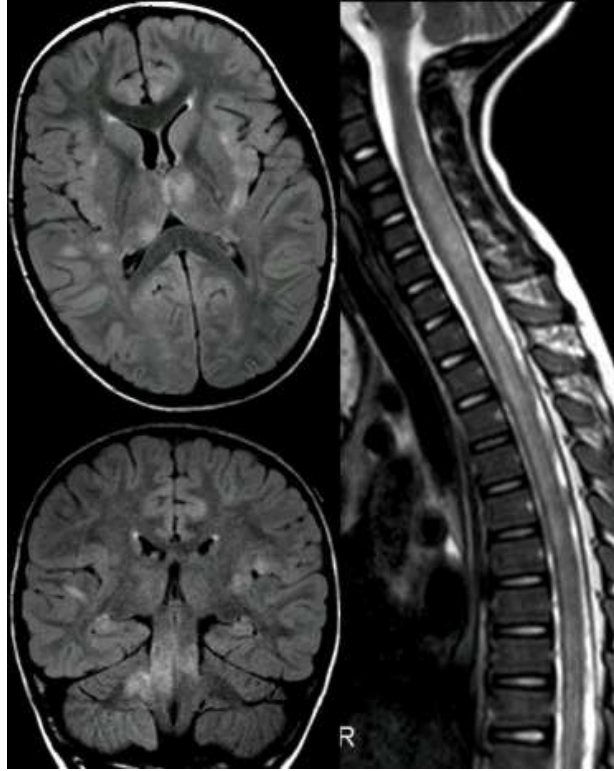
**12. ábra.** 15 éves AIDS beteg fiúnál kialakult PML. FLAIR felvételen (b.o. kép) a jobb cerebellumfélben döntően fehérállományi lokalizációjú, az ellenoldal felé terjedő, mérsékelten térfoglaló hatású, jelfokozott góc, mely kontrasztos T1 felvételen (j.o. kép) csökkent jelet ad, nem halmoz.



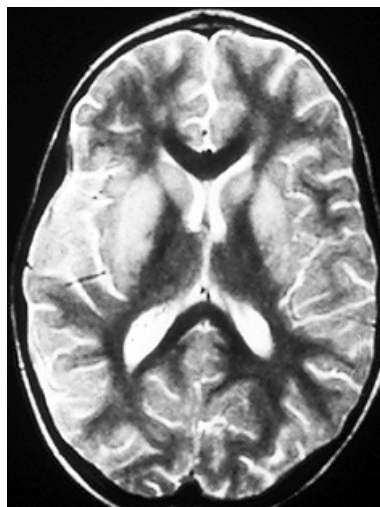
**13. ábra.** 14 éves fiú, ADEM. Liquorából PCR-rel EV volt kimutatható. Axialis (b.o. kép) és coronalis (középső és j.o. kép) FLAIR felvételen a cortexet, a fehérállományt, mko. a thalamust, a corpus callosumot és a cerebellaris fehérállományt, a kisagykarokat mko. érintő, számtalan jelfokozott góc. A beteg minimális kognitív diszfunkcióval és uralható epilepsziával gyógyult.



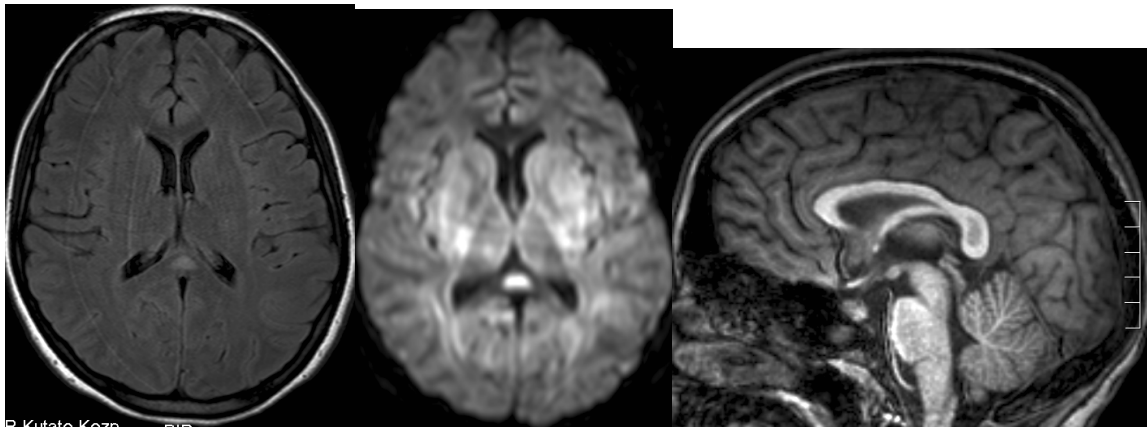
**14. ábra.** 6 éves kisfiú, adenovírus infekciót követő ADEM. Axialis és coronalis FLAIR koponya (b.o. fent és lent), valamint T2 súlyozott sagittalis gerinc MR (j.o.) felvételeken jelfokozott gócok a hídban, a hídkarokban, j.o. a cerebellumban, mko. a thalamusban, a capsula externában, disszemináltan mko. subcorticalis fehérállományban és a gerincben kiterjedten, a CIII szegmentumtól lefelé a myelon megvastagodott, inhomogéen fokozott jelintenzitású. A gyermek maradvány nélkül gyógyult.



**15. ábra.** 5 éves leány, BSL, mely varicella preeruptív szakában kezdődött. T2 súlyozott MR felvételen szimmetrikus jelfokozottság a striatumban és az insularis régiókban. A gyermek maradvány nélkül gyógyult.



**16. ábra.** 15 éves leány, valószínű adenovírus encephalitis, MERS. A corpus callosum spleniumának centrumában ovális, axialis FLAIR (b.o.) és DWI (középen) felvételen fokozott, sagittalis T1 súlyozott felvételen (j.o.) csökkent jelet adó terület, melynek nagysága, a jelzavar mértéke 6 nap alatt csökkent, 4 hónap alatt az elváltozás teljesen megszűnt. A beteg maradvány nélkül gyógyult.



## 5.8. Terápia

103-an (58 %) igényeltek intenzív ellátást. Ennek időtartam mediánja 11 (Q1-Q3: 7-17,5) nap, az össz kórházi ellátásé 13 (Q1-Q3: 9-24) nap volt.

Szignifikáns különbség volt ADEM és IE között mind az össz időtartam (medián: 24, Q1-Q3: 19-38 vs. 12 ill. 8-21 nap,  $p < 0,05$ ), mind az intenzív ellátás tartama (17 ill. 10-28 vs. 10 ill. 6-15,  $p < 0,01$ ) között. Nagyobb valószínűséggel került intenzív osztályra ADEM, mint IE beteg (79 vs. 54 %,  $p < 0,05$ ), a HSV, mint az EV ( $p < 0,001$ ), a VZV ( $p < 0,05$ ) vagy a KEV ( $p < 0,05$ ) encephalitiszes beteg. Hosszabb kórházi tartózkodásra számíthatott a HSV (medián: 30, Q1-Q3: 18-40 nap), mint az EV (13 ill. 8-20 nap,  $p < 0,001$ ), a VZV (15 ill. 10-27 nap,  $p < 0,05$ ) vagy a KEV (12 ill. 9-23 nap,  $p < 0,01$ ) encephalitiszes beteg; a kóros liquor eltéréseket mutató, mint a normális liquorú beteg (15 ill. 10-28 vs. 11 ill. 7-16 nap,  $p < 0,01$ ).

### 5.8.1. Oki kezelés

#### 5.8.1.1. Acyclovir

Kórházunk gyakorlata szerint minden ismeretlen eredetű, súlyos encephalopathiában szenvedő gyermek HSV encephalitis lehetősége miatt azonnal ex juvantibus acyclovir kezelésben részesül addig, míg herpes encephalitis gyanúja klinikai, radiológiai vagy mikrobiológiai vizsgálatokkal megnyugtatóan ki nem zárható. Így volt ez encephalitisnek bizonyult eseteink közül 85-ben (47 %), a kezelés tartamának mediánja 9 (Q1-Q3: 5-13) nap volt.

A kórkép súlyosságát jelzi, hogy ADEM betegek 71, míg IE betegek 45 %-a ( $p < 0,05$ ) részesült acyclovir kezelésben. A terápia tartama között nem volt szignifikáns különbség (medián 11,5 vs. 8 nap, Q1-Q3 8-14 vs. 5-12 nap). Ezt a két kórkép hasonló súlyossága mellett a biztos HSV diagnosztika időigénye magyarázza: súlyos állapotú betegnél az acyclovir terápiát addig folytattuk, míg a HSV etiológia gyanúja a 2. szerológiai (2003-tól PCR is) vizsgálattal elvethető volt. Az igazoltan HSV encephalitiszes betegek acyclovir terápiás időtartamának mediánja 20 (Q1-Q3: 11,5-22) nap volt.

#### **5.8.1.2. Foscarnet**

Egy neonatalis HSV2 encephalitisben szenvedő, tartósan liquor-PCR pozitív, rossz állapotú csecsemő acyclovir rezisztencia gyanúja miatt foscarnetet is kapott.

#### **5.8.1.3. Clarithromycin**

A 7 Mycoplasma encephalitiszes gyermek közül 3-an clarithromycin kezelés mellett gyógyultak, a további 4 gyermek a diagnosztikus értékű második szerológiai eredmény megérkezésekor már panasz- és tünetmentes volt.

#### **5.8.1.4. Ampicillin**

Az egyéb szervek érintettségével is szövődött Leptospira encephalitiszes, 17 éves leánybeteg ampicillint is tartalmazó antibakteriális kombináció mellett gyógyult.

#### **5.8.1.5. Toxoplasma ellenes kezelés**

A két toxoplasmosis beteg clindamycin, sulfadiazin, pyrimethamin, ill. co-trimoxazol terápiában részesült.

#### **5.8.1.6. Nagy dózisú metilprednizolon lökésterápia**

Nagy dózisú (20-30 mg/kg/dosi) metilprednizolon iv. lökésterápiát 22 esetben (21 gyermeknél) alkalmaztunk (az MDEM-es gyermek mindkét epizódja során). Nem volt egységes séma: a teljes dózist legalább 3 alkalommal adtuk, többnyire másnaponta, de súlyos állapotú beteg esetén naponta adagolva. A másnaponkénti adagolás előnye az volt, hogy 6 nap elteltével jobban felmérhető volt a beteg állapotában bekövetkezett változás, melynek alapján egyedileg lehetett dönteni arról, hogy a dózist – gyorsan javuló betegek esetében - felezzük, vagy – mérsékeltebb ütemű javulás esetén - lassabban csökkentjük. Legkorábban a fél adagot követően álltunk át 1-2 mg/kg/die per os kezelésre, melyet 4-6 hét alatt fokozatosan építettünk le. Leghosszabb ideig – több, mint 5 hónapig – egy 14 éves ADEM-es fiú kapta, akinek a betegsége kezdetén, a szteroid adag csökkentésével párhuzamosan két alkalommal is relapszusa alakult ki.

ADEM betegeken kívül egy 17 éves limbikus encephalitiszes leány kapott nagy dózisú metilprednizolon terápiát, továbbá az alábbi 6 IE-es gyermek:

- 2 beteg, akinek nyaki myelitise is volt
- 2 HSV encephalitiszes gyermek, akiknek többgócú MR eltérése kezdetben ADEM benyomását keltette.
- 1 Toxoplasma encephalitiszes, immunszupprimált serdülő fiú, akinek többgócú MR eltérése szintén ADEM benyomását keltette (9. ábra), különösen, hogy a liquorból kórokozót multiplex PCR-rel sem sikerült kimutatni (Toxoplasmát sem, csak később, biopsziás mintából).
- 1 MERS-ben szenvedő serdülő leány, akinek izolált corpus callosum elváltozása (14. ábra) egygócú ADEM látszatát keltette.

A szteroid terápiát a betegek jól tolerálták: nem volt olyan súlyos mellékhatás, mely a kezelés leállítását tette volna szükségessé.

#### **5.8.1.7. Plazmaferézis**

3 ADEM beteg a metilprednizolon lökésterápiára nagyon lassan reagált, ezért náluk azt plazmaferézissel egészítettük ki, melyben két beteg 13-13, egy beteg 8 alkalommal részesült.

#### **5.8.1.8. Nagy dózisú iv. immunglobulin (IVIG) terápia**

2 g/kg összdózisban iv. humán immunglobulint kapott 5 gyermek:

- két Kawasaki szindrómás beteg
- az AERRPS-ben szenvedő nagylány, kétségbeejtően uralhatatlan status epilepticusa miatt, mely végül IVIG-kezelésre sem reagált
- egy öt hónapos csecsemő, akinek agytörzsi és gerincvelő érintettsége miatt akután kialakult flaccid tetraplegiája Guillain-Barré szindróma gyanúját keltette
- a szteroid adag csökkentésére ismételten relapszusba kerülő serdülő fiú, aki később plazmaferézisben is részesült

### **5.8.2. Tüneti kezelés**

#### **5.8.2.1. Koponyaűri nyomáscsökkentés**

Az intenzív osztályon kezelt betegek jelentős része gépi lélegeztetésben részesült, emiatt szedatív hatású gyógyszereket, gyakran antikonvulzív szereket is kapott, az ágy fejege megemelt volt. Ezen általános módszereken kívül célzott gyógyszeres és műtéti úton igyekeztünk az intracranialis nyomásfokozódást csökkenteni.

#### **5.8.2.1.1. Mannitol, furosemid**

Mannitolt és/vagy furosemidet 134-en kaptak (75 %), az ADEM betegek 92, az IE betegek 72 %-a ( $p < 0,05$ ).

#### **5.8.2.1.2. Dekompresszív craniectomia**

Dekompresszív craniectomia 4 betegnél történt. Egy HSV encephalitis 11 éves fiúnál felvételét követő 2. napon – betegsége 8. napján – erélyes dehydráló kezelés ellenére kialakult fenyegető agytörzsi beékelődés miatt végezték el, ő túlélte a betegségét, s bár halmozottan sérült, iskolába jár, szakmát tanul. 3 további gyermek (egy HSV encephalitis és két ADEM beteg) életét sajnos már a dekompresszív craniectomia sem menthette meg.

#### **5.8.2.2. Antikonvulzív kezelés**

Ismételt rohamok miatt 43 beteg (24 %) kapott rövidebb-hosszabb ideig antikonvulzív terápiát, gyakran kombinációban. A következő szereket alkalmaztuk: diazepam, lorazepam, clonazepam, midazolam, phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, valproát, vigabatrin, piracetam, lamotrigin. Egy 14 éves, AERRPS-ben szenvedő leánynál betegsége 57. napján, változó lokalizációjú status epilepticus miatt video-EEG monitorizálás és ictalis SPECT alapján, kétségbeesett helyzetben b.o. occipitalis lebenyresectio történt, sajnos eredménytelenül.

#### **5.8.2.3. Gépi lélegeztetés**

60 beteg (33 %, intenzív osztályon kezelték 58 %-a) igényelt gépi lélegeztetést (ld. 5.9.2.). Ennek min-max. időtartama 1-113 nap volt, a medián 7 (Q1-Q3: 4,75-13,75) nap. A leghosszabb ideig az AERRPS-ben szenvedő, heteken át status epilepticusban lévő, majd magas dózisú barbiturát mellett összeomlott keringés okán súlyos agyi ischaemián átesett 14 éves leányt kellett lélegeztetni.

A gépi lélegeztetés időtartamában nem volt különbség a leggyakoribb kórokozók vonatkozásában, szignifikáns eltérés volt viszont az ADEM és az IE csoport között: medián: 11,5 (Q1-Q3: 8,5-15,2) vs. 6 (4-12) nap ( $p < 0,05$ ).

A gépi lélegeztetés tartama nem függött a legsúlyosabb tudatzavar mélységétől, görcsöktől (görcs  $\emptyset$  - egy görcs - több görcs, ill fokális  $\pm$  generalizált – csak generalizált), góctünetek jelenlététől/hiányától, az EEG háttértevékenységtől, paroxysmalis EEG jelektől, ellenben szignifikánsan hosszabb volt:

- fokális EEG eltérés jelenléte, mint annak hiánya esetén: medián: 14 (Q1-Q3: 6-21) vs. 6 (3-10) nap ( $p < 0,01$ )

- periodikus EEG eltérés jelenléte, mint annak hiánya esetén: medián: 16 (Q1-Q3: 11-24) vs. 7 (4-12) nap ( $p < 0,05$ )
- kóros MRI, mint normális MRI esetén: medián: 10 (Q1-Q3: 6-17) vs. 6 (2-8) nap ( $p < 0,01$ )
- kóros liquorlelet, mint normális liquorlelet esetén: medián: 8 (Q1-Q3: 6-16) vs. 3 (2-7) nap ( $p < 0,05$ )

#### **5.8.2.4. Egyéb**

A felsorolt fő szempontokon kívül a tünetei terápia – főleg intenzív osztályon – számtalan további elemből állt (hemoszupportáció, fájdalomcsillapítás, nyugtatás, keringésjavítás, vérnyomásemelés ill. –csökkentés, trombózis-profilaxis, bakteriális szuperinfekciók kezelése, gyomorvédelem, parenteralis táplálás, hólyagkatéterezés, decubitus-megelőzés ill. -kezelés, gyógytorna, stb.), melyek részletes elemzése meghaladja e dolgozat célkitűzéseit.

#### **5.9. Szövődmények, kísérő betegségek**

A szövődmények, kísérő betegségek jelentős része a betegség súlyos voltával, az intenzív ellátással függött össze (pl. peroneus paresis, pneumonia, trombózis, gyógyszer toxicitás, szorongás, depresszió, stb.), vagy kisebb részben a beteg kórelőzményéhez tartoztak (ismert enyhe mentális retardatio, kóros immunstátusz, ebből származó egyéb kórállapotok, stb.), és nem az encephalitist jellemezték.

Így csak két olyan szövődménnyel foglalkoztam, melyek biztosan az encephalitis következményei.

##### **5.9.1. Intracranialis nyomásfokozódás**

Intracranialis nyomásfokozódás jelei 45 esetben (25 %) voltak észlelhetők, ami miatt 41 esetben (91 %) csak gyógyszeres kezelés, 4 betegnél (2 %) pedig dekompensációs craniectomia is történt. Utóbbiak közül 3-at sajnos ennek ellenére elvesztettünk. Nem volt szignifikáns különbség az intracranialis nyomásfokozódás gyakoriságában aszerint, hogy ADEM-ről vagy IE-ről volt-e szó, ill. a 4 leggyakoribb kórokozó vagy a legfontosabb klinikai tünetek (tudatzavar mélysége, görcsök, gócjel), liquor, EEG, MR eltérések vonatkozásában sem.

##### **5.9.2. Légzési elégtelenség**

A tudatzavar mélysége vagy a halmozott görcsrohamok miatt gépi lélegeztetést igénylő légzési elégtelenség 60 betegnél (33 %) alakult ki. Ebben ugyancsak nem volt szignifikáns különbség a patomechanizmus szerint, ellenben jelentős eltérés mutatkozott a leggyakoribb kórokozók szerint: páronkénti összehasonlításban a HSV



encephalitis lényegesen valószínűbben vezetett légzési elégtelenséghez, mint akár az EV ( $p < 0,001$ ), akár a VZV ( $p < 0,001$ ), akár a KEV ( $p < 0,05$ ) okozta encephalitis.

Értelemszerűen gyakoribb volt a légzési elégtelenség súlyos, mint enyhe tudatzavar esetén (70 vs. 10 %;  $p < 0,001$ ). Nagyobb volt a légzési elégtelenség esélye a nem görcsölőkhöz (13 %) képest az akár egyetlen (65 %;  $p < 0,001$ ), akár a több alkalommal (68 %;  $p < 0,001$ ) görcsölő betegekben, viszont nem függött a görcsök jellegétől (fokális  $\pm$  generalizált vs. csak generalizált).

A légzési elégtelenség gyakoriságát a liquor eltérések nem befolyásolták.

Rizikófaktora volt a légzési elégtelenségnek az EEG-n észlelt súlyos diffúz funkciózavar az enyhe-középsúlyoshoz képest (58 vs. 19 %;  $p < 0,001$ ), továbbá a paroxysmalis jelek léte azok hiányához képest (65 vs. 29;  $p < 0,001$ ). A periodikus EEG eltérést mutató 8 gyermekből 6-an szorultak gépi lélegeztetésre, mindegyiküknek HSV encephalitis volt. Kóros MRI esetén a légzési elégtelenség kétszer olyan gyakran fordult elő, mint normális MRI esetén (52 vs. 26 %;  $p < 0,05$ )

#### **5.10. Kimenetel**

173 beteg gyógyult maradványtünettél vagy anélkül. A betegség kezdetétől a gyógyulásig eltelt időt is följegyeztem, bár ennek meghatározása rendkívül nehéz, és sok szubjektív elemet tartalmaz, nem is mindig lehetséges. Általában retrospektíven, akkor tartottam a beteget gyógyultnak, amikor betegségének tünetei megszűntek, illetve állapota tovább már nem javult, hanem a későbbiekben is meghatározó maradványkép volt észlelhető. Különösen nehéz a határt meghúzni pl. egy sok görcssel manifesztálódó encephalitis és az abból latencia nélkül kialakuló postencephalitis epilepszia között. 164 esetben tudtam a fenti korlátok mellett megbecsülni a gyógyulási időt, melynek mediánja 11,5 (Q1-Q3: 6-25) nap volt.

A 173 túlélő közül 169-et tudtunk rövidebb-hosszabb ideig követni, az ellenőrzésre vissza nem jött gyermekek távozásukkor panasz- és tünetmentesek voltak, így a kimenetelt illetően a teljesen gyógyultak csoportjába soroltam őket.

A követési idő mediánja (2010. nov. 2-i állapot szerint) 550 (Q1-Q3: 210-1400) nap volt, a legrövidebb követési idő 20 nap, a leghosszabb 11 év 3 hónap volt. A követés a legtöbb, de nem minden esetben jelentett általam végzett szakorvosi vizsgálatot: panaszmentes gyermeknél megelégedtem a szülőtől nyert telefon/levél/e-mail információval, maradványtünetes gyermekek állapotáról olykor kezelőorvosuktól érdeklődtem. A gyógyult betegeknek módszeres neuropszichológiai felmérés nem történt, kognitív állapotukat személyes beszélgetés, a szülő

véleménye, ill. az óvodai, iskolai teljesítmény alapján soroltam a 4.2.1. pont alatt részletezett csoportok valamelyikébe.

#### **5.10.1. Teljes gyógyulás**

Maradványtünet nélkül gyógyult 127 beteg (71 %), ebbe a csoportba soroltam azt a 4 gyermeket is, aki a kórházból való hazaadás után kontrollvizsgálaton nem jelent meg. Annál inkább volt okom tartós, teljes gyógyulásukat feltételezni, mert

- később sem jelentkeztek neurológiai panasszal, bár az encephalitisen átesett gyermekeket háziorvosaik bármilyen neurológiai természetű panasz (pl. fejfájás, szédülés) esetén intézetünkbe szokták visszairányítani.
- mind a 4 betegnek IE-e volt, melyet 1 esetben valószínűleg EV okozott, a másik 3 esetben a kórokozó ismeretlen volt.
- egyiküknek sem volt súlyos tudatzavara, görcse, paresise, egyikük sem szorult intenzív ellátásra, kórházi ellátásuk tartama, 9, 9, 9 ill. 3 nap volt: feltehetőleg az enyhe klinikai kép miatt nem tartották szükségesnek a szülők, hogy a gyermeket ellenőrzésre visszahozzák.

Maradvány-kép nélkül gyógyult mind a 4 bilaterális striatalis laesiós, továbbá mind a 6 rhombencephalitiszes gyermek.

#### **5.10.2. Maradványtünetek**

Maradvány képpel gyógyult 46 beteg (26 %). A maradványtünetek gyakrabban fordultak elő ADEM, mint IE után (46 v.s. 22 %,  $p < 0,001$ ), súlyos, mint enyhe tudatzavart követően (46 v.s. 15 %,  $p < 0,001$ ), egyszer vagy többször görcsölő, mint nem görcsölő betegeknél (47 ill. 48 % v.s. 12 %,  $p < 0,001$  ill.  $p < 0,001$ ), az EEG-n észlelt súlyos, mint enyhe-közepes diffúz funkciózavar (41 v.s. 15 %,  $p < 0,001$ ), fokális eltérések, mint azok hiánya (44 v.s. 20 %,  $p < 0,001$ ), paroxysmalis jelek, mint azok hiánya (62 v.s. 19 %,  $p < 0,001$ ), periodikus eltérések, mint azok hiánya (87 v.s. 23 %,  $p < 0,001$ ) esetén, kóros MRI, mint normális MRI (52 v.s. 17 %,  $p < 0,001$ ) esetében.

A maradványtünetek összesítése a 18. táblázatban olvasható.

## 18. táblázat. Maradványtünetek

MARADVÁNYTÜNET	n	%
Motoros diszfunkció	15	8
<i>enyhe-középsúlyos</i>	6	3
<i>súlyos</i>	9	5
Kognitív diszfunkció	36	20
<i>enyhe</i>	24	13
<i>középsúlyos-súlyos</i>	12	7
Epilepszia	25	14
<i>enyhe</i>	13	7
<i>súlyos</i>	12	7
Halmazott sérülés	20	11

### 5.10.2.1. Motoros diszfunkció

A motoros diszfunkció gyakorisága nem különbözött szignifikánsan ADEM és IE betegek között, viszont szignifikánsan gyakoribb volt HSV, mint EV encephalitis után (6/20 vs. 3/46,  $p < 0,05$ ).

Súlyos motoros diszfunkció gyakoribb volt csecsemőkori, mint 1 éves kor után zajló encephalitist követően (29 vs. 2 %,  $p < 0,001$ ).

Nem függött a motoros diszfunkció a tudatzavar fokától, a góctünetektől, ellenben az összes ill. a súlyos motoros diszfunkció is gyakoribb volt többször görcsölő (16 ill. 12 %), mint nem görcsölő (5 ill. 3 %) betegeknél (mindkét esetben  $p < 0,05$ ).

Nem volt összefüggés a liquor kóros vagy normális voltával.

Nem függött a motoros diszfunkció az EEG diffúz funkciózavara mértékétől, a súlyos motoros diszfunkció azonban gyakoribb volt fokális EEG eltérés, mint annak hiánya (12 vs. 2 %,  $p < 0,05$ ), paroxysmalis EEG jel, mint annak hiánya esetén (21 vs. 1 %,  $p < 0,001$ ). Periodikus EEG eltérést mutató 8 gyermekből 3-nál alakult ki motoros diszfunkció, míg ilyen eltérést nem mutató 161 betegből 12-nél ( $p < 0,05$ ).

Súlyos motoros diszfunkció gyakrabban fordult elő kóros MR eltérések, mint azok hiánya esetén (11 vs. 0 %,  $p < 0,05$ ). Normális MRI esetén nem alakult ki motoros diszfunkció!

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva a motoros diszfunkció kialakulását befolyásoló legjelentősebb tényezőket a 19. táblázatban tüntettem fel.

**19. táblázat.** A motoros diszfunkció kialakulását befolyásoló legfontosabb tényezők.

VIZSGÁLT TÉNYEZŐ		Odds Ratio	OR 95% CI	p
<b>Etiológia</b>	HSV	6,58	1,97-22,0	<0,01
<b>Tünetek</b>	paresis, piramisjelek	5,36	1,52-18,9	<0,01
	fokális görcsök	4,24	1,16-15,5	<0,05
<b>Labor</b>	Fvs<10 G/L	2,71	1,17-6,24	<0,05
	liquor sejtszám>5/μL	6,71	1,40-32,2	<0,05
<b>EEG</b>	paroxysmalis jel	9,50	1,68-53,7	<0,05
<b>MRI</b>	diffúz károsodás, leukomalatia	15,57	1,47-165,0	<0,05
	diffúz vagy körülírt atrophia	15,41	1,56-152,0	<0,05

### 5.10.2.2. Kognitív diszfunkció

Kognitív diszfunkció gyakrabban fordult elő ADEM, mint IE betegek között (42 vs. 16 %,  $p<0,01$ ), HSV, mint EV (11/20 vs. 8/46,  $p<0,001$ ), HSV, mint VZV (11/20 vs. 2/14,  $p<0,05$ ), HSV, mint KEV (11/20 vs. 1/8,  $p<0,05$ ) encephalitis után.

Középsúlyos-súlyos kognitív diszfunkció lényegesen gyakoribb volt csecsemőkorban, mint 1-18 éves korban zajló encephalitist követően (29 vs. 4 %,  $p<0,001$ ).

Az összes és az enyhe kognitív diszfunkció is gyakoribb volt súlyos (37,3 ill. 23,9 %), mint enyhe tudatzavar (12 ill. 7 %) esetén ( $p<0,001$  ill.  $<0,01$ ). Érdekes, hogy göctünet hiánya esetén a középsúlyos-súlyos kognitív diszfunkció gyakoribb volt, mint göctünetek esetén (11 vs. 3 %,  $p<0,05$ )! Több görcs esetén a kognitív diszfunkció gyakorisága lényegesen magasabb volt, mint görcs nélkül zajló akut szak után (40 vs. 10 %,  $p<0,001$ ), de egyetlen görcs is növelte a kognitív diszfunkció kockázatát a nem görcsölő betegekhez képest (29 vs. 10 %,  $p<0,05$ ). A többször görcsölők középsúlyos-súlyos kognitív diszfunkció gyakorisága kiemelkedően magas volt nem görcsölő betegekhez viszonyítva (22 vs. 1 %,  $p<0,001$ ), de az egyszer görcsölő betegekhez képest is (22 vs. 0 %,  $p<0,05$ ).

Nem volt összefüggés a liquor kóros vagy normális voltával.

Nem függött a kognitív diszfunkció az EEG diffúz funkciózavara mértékétől, a középsúlyos-súlyos kognitív diszfunkció azonban gyakoribb volt fokális EEG eltérés, mint annak hiánya (19 vs. 3 %,  $p<0,01$ ), paroxysmalis EEG jel, mint annak hiánya esetén (31 vs. 2 %,  $p<0,001$ ). Periodikus EEG eltérést mutató 8 gyermekből 6-ban

alakult ki kognitív diszfunkció, míg ilyen eltérést nem mutató 161 betegből 30-ban ( $p < 0,05$ ).

Kognitív diszfunkció gyakrabban fordult elő kóros MR eltérések, mint azok hiánya esetén (43 vs. 11 %,  $p < 0,01$ ).

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva a kognitív diszfunkció kialakulását befolyásoló legjelentősebb tényezőket a 20. táblázatban tüntettem fel.

**20. táblázat.** A kognitív diszfunkció kialakulását befolyásoló legjelentősebb tényezők.

VIZSGÁLT TÉNYEZŐ		Odds Ratio	OR 95% CI	p
<b>Etiológia</b>	HSV	3,78	2,43-18,9	<0,001
<b>Patomechanizmus</b>	ADEM	4,19	1,60-11,0	<0,01
<b>Tünetek</b>	súlyos tudatzavar	3,82	1,43-10,2	<0,01
<b>Labor</b>	Fvs<10 G/L	2,97	1,27-6,92	<0,05
	liquor fehérje>0,4 g/L	2,71	1,17-6,24	<0,05
<b>EEG</b>	súlyos diffúz funkciózavar	5,61	2,13-14,8	<0,001
	paroxysmalis jel	4,28	1,14-16,0	<0,05
	periodicitás	15,1	1,42-160,4	<0,05
<b>MRI</b>	temporalis lebeny érintettség	3,82	1,33-11,0	<0,05

### 5.10.2.3. Epilepszia

25 beteg lett epilepsziás (14 %), a kialakulás latenciájának mediánja 78 (Q1-Q3: 0-209,5) nap, ezidáig a leghosszabb latencia 1 év 10 hónap volt. Különbség mutatkozott enyhe, illetve súlyos epilepszia latenciája között: 100 (Q1-Q3: 69-282,5) vs. 0 (Q1-Q3: 0-92,5) nap ( $p < 0,05$ ), azaz, rövidebb latencia után jelentkező epilepszia valószínűbben súlyos, mint a hosszabb latencia után kialakuló. Mind a 7 beteg, akinél az encephalitis rohammentes időszak nélkül (latencia: 0 nap) ment át PE-ba, súlyos, terápiareszisztens epilepsziában szenved, és halmozottan sérült!

Nem volt szignifikáns különbség az epilepszia gyakoriságában ADEM ill. IE után, ellenben az epilepszia gyakoribb volt HSV, mint EV (11/20 vs. 5/46,  $p < 0,001$ ), VZV (11/20 vs. 0/14,  $p < 0,001$ ) ill. KEV (11/20 vs. 0/9,  $p < 0,05$ ) encephalitist követően: VZV encephalitis ill. kullancsencephalitis után - eddig - egyáltalán nem alakult ki epilepszia. HSV encephalitis után a súlyos epilepszia is gyakoribb volt, mint EV encephalitis után (7/20 vs. 3/46,  $p < 0,001$ ).

Súlyos epilepszia lényegesen gyakoribb volt csecsemőkori, mint későbbi életkorban zajló encephalitis után (29 vs. 4 %,  $p < 0,001$ ).

Epilepszia gyakrabban alakult ki az akut szakban súlyos, mint enyhe tudatzavarral járó esetekben (31 vs. 4 %,  $p < 0,001$ ).

Súlyos epilepszia gyakoribb volt az akut szakban góctüneteket nem mutató, mint góctünetet mutató betegeknél (14 vs. 1 %,  $p < 0,001$ )!

A PE lényegesen gyakrabban alakult ki az akut szakban többször görcsölő, mint nem görcsölő (42 vs. 2 %,  $p < 0,001$ ), ill. a többször görcsölő, mint egyszer görcsölő (42 vs. 12 %,  $p = 0,001$ ) betegeken. Súlyos PE is szignifikánsan gyakoribb volt az akut szakban többször görcsölő, mint nem görcsölő (24 vs. 0 %,  $p < 0,001$ ), ill. a többször görcsölő, mint egyszer görcsölő (24 vs. 0 %,  $p = 0,05$ ) betegeken. Az akut szakban nem vagy egyetlen alkalommal görcsölő betegeken súlyos epilepszia egyáltalán nem alakult ki!

A liquor lelet nem befolyásolta a PE gyakoriságát.

Az EEG-ben megjelenő súlyos diffúz funkciózavar nagyobb arányban járt PE kialakulásával, mint az enyhe-közepes diffúz funkciózavar (25 vs. 7 %,  $p < 0,01$ ), s ez a különbség mind az enyhe (13 vs. 4 %,  $p < 0,05$ ), mind a súlyos (12 vs. 3 %,  $p < 0,05$ ) epilepsziák vonatkozásában szignifikáns volt.

Fokális EEG kórjel esetén is nagyobb arányban alakult ki epilepszia, mint annak hiánya esetén (37 vs. 7 %,  $p < 0,001$ ), s ez a különbség is szignifikáns volt mind az enyhe (19 vs. 4 %,  $p < 0,01$ ), mind a súlyos epilepsziák (18 vs. 3 %,  $p < 0,001$ ) vonatkozásában.

Paroxysmalis EEG eltérésekkel járó akut szak után jóval gyakrabban alakult ki PE, mint azok hiánya esetén (51 vs. 7 %,  $p < 0,001$ ), s ez a különbség is szignifikáns volt mind az enyhe (17 vs. 6 %,  $p < 0,05$ ), mind a súlyos (34 vs. 1 %,  $p < 0,001$ ) PE-k esetén.

EEG periodicitást mutató 8 gyermekből 6-nak, míg periodicitást nem mutató 161 betegből 19-nek ( $p < 0,001$ ) lett PE-ja

MRI patológia jelenléte vagy hiánya alapján nem volt szignifikáns különbség a PE gyakoriságában.

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva az epilepszia kialakulását befolyásoló legjelentősebb tényezőket a 21. táblázatban tüntettem fel. Agytörzsi tünetek esetén a PE valószínűsége csökkent.

**21. táblázat.** Az epilepszia kialakulását befolyásoló legjelentősebb tényezők.

VIZSGÁLT TÉNYEZŐ		Odds Ratio	OR 95% CI	p
<b>Etiológia</b>	HSV	14,3	4,7-43,7	p<0,001
<b>Tünetek</b>	súlyos tudatzavar	8,1	1,96-33,4	p<0,01
	több görcs	9,33	2,05-42,4	p<0,01
	fokális ± generalizált görcs	6,61	1,52-28,8	p<0,05
	generalizált reflexélénkség, szimmetrikus piramisjelek	4,08	1,12-14,9	p<0,05
	<i>agytörzsi tünetek</i>	0,15	0,03-0,70	p<0,05
<b>Labor</b>	Fvs<10,0 G/L	3,1	1,15-8,29	p<0,05
<b>EEG</b>	súlyos diffúz funkciózavar	4,62	1,33-16,0	p<0,05
	paroxysmalis jel	5,04	1,25-20,4	p<0,05
	periodicitás	14,71	1,39-155,0	p<0,05
<b>MRI</b>	diffúz vagy körülírt atrophia	24,0	1,79-320,6	p<0,05

#### 5.10.2.4. Halmazott sérülés

Halmazott (fenti 3 csoportból legalább 2) sérüléssel gyógyult 20 beteg (11 %), akik közül 3-nál hydrocephalus, egyiküknél egyoldali vaksághoz vezető opticus károsodás is kialakult. Mindhármuknak HSV encephalitisük volt.

ADEM és IE között a halmazott sérülés gyakoriságában nem volt különbség (12,5 vs. 11,2 %), lényegesen gyakoribb volt azonban HSV (9/20), mint EV (5/46, p<0,01), VZV (0/14, p<0,01) vagy KEV (0/9, p<0,05) encephalitis után.

Halmazott sérülés sokkal gyakoribb volt csecsemőkori, mint 1-18 éves korban zajló encephalitist követően (38 vs. 8 %, p<0,001).

Súlyos tudatzavarral járó akut szak után valószínűbb volt a halmazott sérülés, mint enyhe tudatzavar esetén (21 vs. 7 %, p<0,05), góctünet, liquor eltérés léte vagy hiánya azonban nem befolyásolta azt.

Az akut szak ismételt görcsei után gyakoribb (34 %) volt a halmazott sérülés, mint ha csak egyetlen görcs volt (0 %, p<0,01), vagy nem volt görcsroham (3 %, p<0,001).

Gyakoribb volt a halmazott sérülés az EEG súlyos, mint enyhe-közepes funkciózavara (20 vs. 5 %, p<0,01), fokális kórjel, mint annak hiánya (30 vs. 6 %, p<0,001), paroxysmalis EEG eltérés, mint annak hiánya (45 vs. 5 %, p<0,001), periodikus EEG eltérés, mint annak hiánya (5/8 vs. 15/161, p<0,001) esetén.

Kóros MRI esetén is gyakoribb volt a halmozott sérülés, mint normális MRI esetén (26 vs. 3 %,  $p < 0,01$ ). MR eltérést nem mutató 35 betegből mindössze 1-nek lett halmozott sérülése.

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva a halmozott sérülés kialakulását befolyásoló legjelentősebb tényezőket a 22. táblázatban tüntettem fel.

**22. táblázat.** A halmozott sérülés kialakulását meghatározó legjelentősebb tényezők.

VIZSGÁLT TÉNYEZŐ		Odds Ratio	OR 95% CI	p
<b>Etiológia</b>	HSV	10,3	3,41-30,8	<0,001
<b>Tünetek</b>	fokális ± generalizált görcs	6,86	2,12-22,1	<0,001
<b>Labor</b>	Fvs<10,0 G/L	3,82	1,21-12,1	<0,05
<b>EEG</b>	paroxysmalis jel	6,54	1,43-30,0	<0,05
<b>MRI</b>	diffúz vagy körülírt atrophia	29,6	2,27-385,0	<0,01

### 5.10.3. Relapszus

ADEM betegek kis hányadában bekövetkezhet újabb demyelinisatiós epizód. Ez betegeink közül 2-nél fordult elő:

- egy 5 éves fiúnak 11 hónappal az első után második, az előzőtől klinikailag és radiológiailag különböző demyelinisatiós epizódja zajlott encephalopathiával, mely miatt őt 2-szer szerepeltettük beteganyagunkban (178 beteg – 179 eset). A kórkép MDEM-nek felelt meg, s az azóta eltelt 4 év során újabb epizódja nem volt, új radiológiai góca nincs. MR felvételei a 17. ábrán láthatók.
- egy 10,5 éves leány első epizódját (ADEM) 3,5 évvel később encephalopathia nélküli, klinikailag és radiológiailag új területeket érintő epizód, majd további Schubok követték: SM volt kórismézhető. MR felvételei a 18. ábrán láthatók.

Az IE relapszusra általában nem hajlamos betegség, de HSV encephalitis kapcsán előfordulhat visszaesés:

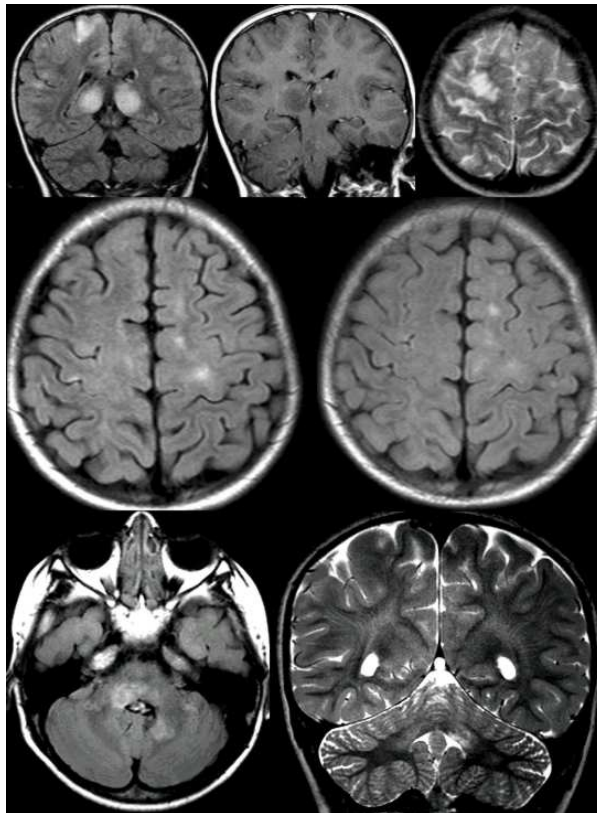
- egy 10 hónapos, HSV encephalitis csecsemőnél egy hónappal betegsége kezdete után choreo-athetoid mozgászavar alakult ki magas (2,4) IgG/albumin indexszel, ami megfelelt a herpes encephalitis – nagy valószínűséggel immunmediált – recidívájának: HSV DNS a liquorból nem volt kimutatható, az MRI-n új, aktív gyulladásra jellemző eltérés nem volt. Őt a szűkebb időintervallum miatt csak egy esetként vontam be.



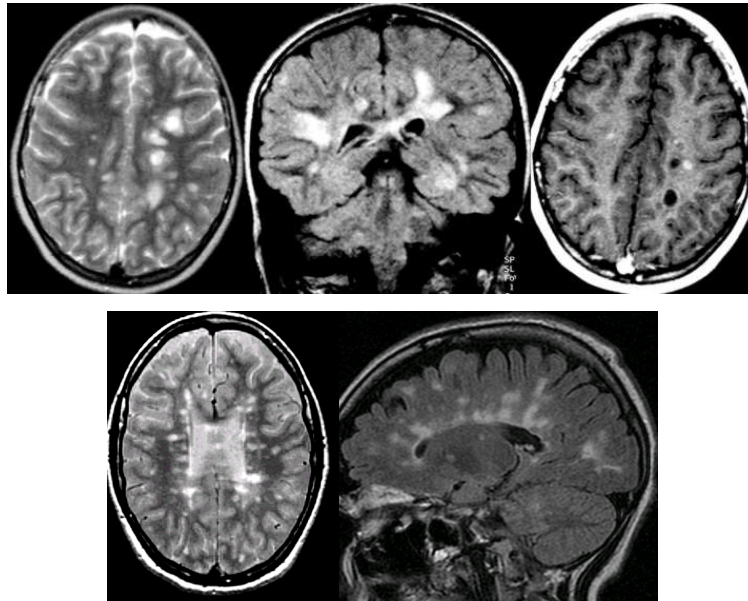
**17. ábra.** 5 éves kislány akut MR felvételein a coronalis FLAIR (felső sor, bal oldal) és axialis T2 (felső sor, jobb oldal) szekvencián térfoglaló jellegű bithalamicus, és többszörös subcorticalis, corticalis laesiók. A thalamicus elváltozások kontrasztanyag adása után diszkrét, egyenetlen halmozást mutatnak (felső sor, középen).

A 3 hét ill. 8 hónap múlva készült kontroll axialis FLAIR képeken (középső sor, bal ill. jobb oldal) minimális, egyre csökkenő corticalis és subcorticalis érintettség.

11 hónappal az első után újabb epizód kapcsán axialis FLAIR (alsó sor, bal oldal) és coronalis T2 (alsó sor, jobb oldal) képeken a pons és a cerebellum involvációja látható.



**18. ábra.** 10,5 éves leány MR felvétele: axialis T2 és coronalis FLAIR felvételeken (felső sor, bal oldalon és középen) többszörös apró, éles szélű periventricularis és kiterjedtebb subcorticalis jelfokozódások, melyek érintik a mesencephalont és a corpus callosumot is. Az elváltozások jelentős része T1 súlyozott posztkontrasztos képen (felső sor, jobb oldali kép) nodularis vagy gyűrűszerű halmozást mutat. A betegnél újabb, encephalopathia nélküli epizódok kapcsán 3,5 évvel később sclerosis multiplex volt kórismézhető. A 18 éves korában készült axialis PD, ill. sagittalis FLAIR képeken (alsó sor) a corpus callosumra merőlegesen elhelyezkedő, nagy számú apró góc.



#### 5.10.4. Halálozás

6 beteget veszítettünk el közvetlenül az encephalitis miatt (3 %). További 1 beteget (AERRPS nyomán halmozottan sérült leány) évekkel később egy légúti infekció kapcsán váratlanul, álmában érte a halál, mely megfelelhetett az epilepsziás betegek hirtelen, váratlan halálának (SUDEP). Egy beteg kb. 1 évvel az encephalitis után malignus betegségben hunyt el.

Az encephalitis miatt elveszített 6 beteg közül

- 2 szerzett immunhiányos (AIDS) volt: egyiküknek Toxoplasma encephalitis, másikuknak progresszív multifokális leukoencephalopathiája (PML) volt. Mindkét betegség kimenetele erősen függ az immunrendszer állapotától, mely e két súlyos AIDS betegnél igen gyenge volt.
- Egy 10,5 éves HSV encephalitiszes fiúnál, egy 9 éves és egy 10 éves ADEM-es leánynál betegségük 6., 10. ill. 6. napján oki és tüneti kezelés dacára rapidan fokozódó agyödéma miatt agytörzsi beékelődés következett be, és az

elvégzett dekompresszív craniectomia ellenére néhány nappal később meghaltak.

- Egy 3 éves kullancsencephalitiszes kislány betegsége kapcsán súlyos bénulás, dysphagia alakult ki, melyek miatt több hétig tartó kórházi ápolás után, légúti szövődményben hunyt el.

Az exitus nagyobb arányban következett be göctünetet mutató, mint nem mutató betegeknél (6,1 vs. 0 %,  $p < 0,05$ ), súlyos, mint enyhe tudatzavar követően (7,5 vs. 0 %,  $p < 0,05$ ), ill. többször görcsölő, mint nem görcsölő betegeknél (8,0 vs. 0,9 %,  $p < 0,05$ ). Mind a 6 elveszített beteg liquora kóros volt, de nem volt szignifikáns különbség az EEG funkciózavar mértéke, fokális, paroxysmalis ill. periodikus jelek tekintetében. A meghalt betegekből 5-nél MRI, 1-nél csak CT készült: mindegyik képalkotó vizsgálat kóros eredményű volt.

#### 5.10.5. A kedvezőtlen kimenetel prediktorai

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva, a kedvezőtlen kimenetelt (maradványtünetek és exitus) előrevetítő legjelentősebb tényezőket a 23. táblázatban tüntettem fel.

**23. táblázat.** A kedvezőtlen kimenetelt (maradványtünetek és exitus) előrevetítő legjelentősebb tényezők.

VIZSGÁLT TÉNYEZŐ		Odds Ratio	OR 95% CI	p
<b>Patomechanizmus</b>	ADEM	3,56	1,45-8,71	<0,01
<b>Etiológia</b>	HSV	8,62	2,97-25,05	<0,001
<b>Tünetek</b>	súlyos tudatzavar	3,78	1,60-8,94	<0,01
	fokális ± generalizált görcs	6,06	2,32-15,86	<0,001
	paresis, piramisjelek	3,39	1,27-9,04	<0,05
<b>Labor</b>	fvs<10,0 G/L	3,70	1,67-8,33	<0,01
<b>EEG</b>	paroxysmalis jel	3,14	1,63-14,85	<0,01
<b>MRI</b>	corticalis, subcorticalis T2↑	4,01	1,61-12,25	<0,05

T2↑: jelfokozódás T2 jellegű képeken

## 6. MEGBESZÉLÉS

Dolgozatomban a Szent László Kórházban ellátott, 0-18 éves encephalitiszes gyermekek 12 évi beteganyagát elemeztem. Mivel az encephalitis alapvetően patológiai fogalom, a klinikai gyakorlatban jól használható diagnosztikus kritériumokra volt szükség a kórisme megállapításához. Ehhez több szerző<sup>1,41,124</sup> által ajánlott feltételrendszert együttesen alkalmaztam (4.1.), s az encephalitis diagnózisát akkor állapítottam meg, ha a feltételek teljesülése mellett a kórállapot egyéb oka nem volt igazolható. Utóbbi követelmény meglehetősen laza, és mindenképpen a betegek utógondozását igényli. El kellett vetni pl. az encephalitis kórisméjét néhány olyan betegnél, akinél a későbbiekben újabb encephalopathiás epizódok kapcsán epilepszia vagy migrén igazolódott. Ők nem kerültek a feldolgozott anyagba.

A vizsgált 12 éves periódusban kórházunkban ellátott encephalitiszes gyermekek száma (178 gyermek - 179 epizód) nemzetközi viszonylatban is magas: Fowler és mtsai a Karolinska Intézetben 5 év alatt megfordult 93 gyermeket – köztük 4 ADEM- esetet (4 %) – közöltek<sup>1,179</sup>. Lee és mtsai egy tajvani egyetemi klinikán 17 év alatt 330 gyermeket kórisméztek, akiket  $6\pm 4,6$  évig követtek<sup>124</sup>. Saját anyagunkban a követési idő mediánja 1,5 év (Q1-Q2: 0,5-3,8 év), a leghosszabb követési idő 11,2 év volt. A módszeres nyomonkövetés számára leginkább az enyhe tünetekkel (fejfájás, aluszékonyság) járó, gyorsan gyógyuló esetek vesztek el, a súlyos betegek továbbra is visszajárnak, vagy a másutt zajló (elsősorban epilepszia-) gondozásuk ellenére a szülők vagy a kezelőorvos révén naprakész információk vannak róluk.

Koskiniemi és Vaheri a helsinki egyetemi gyermekklinikáról az MMR oltás bevezetését megelőző időszakot is átívelő 20 éves periódusban 462 (1 hónapos-16 éves) betegről számolt be<sup>87,100</sup>. A brit Granerod és munkacsoportja 2 év alatt 24 angliai kórházban ápolt 203 gyermek és felnőtt beteg anyagát dolgozta fel<sup>42</sup>.

Rantala és Uhari 1989-ben egyetlen gyermekosztály 15 éves beteganyagában 95 beteget talált<sup>203</sup>. A Magyarországhoz legközelebb eső Szlovénia fővárosi fertőző beteg osztályán 13 év alatt 170, 1 hónapos-15 éves korú beteget kezeltek encephalitissel<sup>44</sup>. A további közölt gyermek betegszámok 73 (11 év alatt)<sup>41</sup>, 165<sup>88</sup>, 256 (7 év alatt)<sup>180</sup>, 32 (12 év alatt)<sup>43</sup>, ill. 253 (felnőtt és gyermek, egy év alatt)<sup>85</sup>.

Kiemeli az encephalitis klinikai jelentőségét az a tény, hogy a vizsgált időszakban az ország vezető infektológiai intézményének számító Szent László Kórház Gyermekintenzív Osztályán kezelt betegek 5 %-a szenvedett e kórképben, ill.

hogy kórházunk gyermekellátó osztályain kezeltük a Magyarországon bejelentett gyermek esetek közel felét.

Nincs adat arra vonatkozóan, hogy milyen az encephalitises betegek immunállapota, de ismert, hogy bizonyos kórokozók inkább vagy kizárólag sérült immunitású betegekben hoznak létre encephalitist. Mindössze 3 encephalitises betegünk volt sérült immunitású, ami a teljes feldolgozott anyag 2 %-a. Ez annál meglepőbb, hogy kórházunkban Gyermek Csontvelő-transzplantációs Osztály működik, ahol legyengített immunitású betegeket kezelnek. Ezen az osztályon mindössze egy toxoplasma-encephalitises beteg fordult elő (a két AIDS-beteget a Gyermekosztályon láttuk el). Ez az alacsony incidencia feltehetően a sikerrel alkalmazott (HSV-, CMV-, ill. toxoplasma-ellenes) kemoprofilaxisnak köszönhető.

Az átlagos kórházi ápolási idő hosszabb (20,9 nap) volt, mint a Rantala és mtsai által 1991-ben közölt 12,2 nap<sup>41</sup>, ill. a Fowler és mtsai betegei által igényelt 9 nap<sup>1</sup>, ami feltehetőleg részben a magyarországi és a finn- ill. svédországi egészségügyi ellátó rendszer különbségeivel magyarázható. Szerepet játszhatnak a kiemelkedően hosszú ideig ápolat betegek is, az ápolási idő mediánja ugyanis csak 13 nap.

Betegeink 57 %-a szorult intenzív osztályos ellátásra. Erre vonatkozó megbízható adatot a szakirodalomban nem találtam, feltehetőleg azért, mert ez nagyban függ a helyi lehetőségektől, az adott betegellátó (nem intenzív) osztály felszereltségétől, a gyermekintenzív osztály közelségétől és fogadókészségétől.

Betegeink között megfigyelhető a Lee és mtsai, valamint Fowler és mtsai által is leírt – 1,36:1 arányú - fiú dominancia<sup>1,124</sup>, mely különösen a csecsemők és kisdedek körében volt feltűnő (2:1). A mások<sup>1</sup> által is közölt csecsemőkori gyakoriságon túl három további életkori csúcst találtunk: 4-5, 9-11 ill. 14-15 éves korban.

Dolgozatom további részében igyekeztem az epidemiológiai, klinikai, radiológiai adatokat aszerint is elemezni, hogy közvetlen idegrendszeri vírusátás nyomán kialakult IE-ről vagy para- ill. poszinfekciós immunmechanizmus által okozott ADEM-ről volt-e szó. Előbbi csoportba 152 (85 %), míg az utóbbiba 24 eset (13 %) tartozott. Megjegyzendő, hogy a 24 ADEM epizód 23 betegben fordult elő, egyiküknél ugyanis egy évvel az első epizód után attól klinikai és radiológiai jellemzőiben is különböző relapszus zajlott (ld. 17. ábra). 3 további betegnél infekcióhoz ill. vakcinációhoz nem köthető immunmediált gyulladás (1 limbikus encephalitis, 2 Kawasaki betegséghez társuló encephalitis) zajlott. Ez a 3 gyermek az IE-ADEM összehasonlításokban értelemszerűen nem szerepelt.

Munkám másik fő vizsgálati tárgya az IE ill. ADEM esetek kórokai voltak (4. tábl. ill. 2. ábra). Az esetek 2/3-ában (119 beteg) sikerült összesen 125 mikroorganizmus és 1 vakcina oki szerepét igazolni vagy valószínűsíteni. A 4.2.3. pontban foglaltak szerint igazolt (biztos) mikrobiológiai diagnózisa volt 70 betegnek (40 %), valószínű mikrobiológiai diagnózisa pedig 49-nek (28 %). Öt betegnél volt a kórkép biztosan vagy valószínűen polimikróbás: négy betegnél 2-2, egy betegnél pedig 4 mikroorganizmust sikerült kimutatni. Magas volt anyagunkban a megállapítható kórokú esetek száma. Már idézett, nagy betegszámú feldolgozásokban a betegek kisebb hányadában sikerült az etiológiát megtalálni: Lee és mtsai: 32 %<sup>124</sup>, Rantala és mtsai: 44 %<sup>41</sup>, Khetsuriani és mtsai: 40,5 %<sup>83</sup>, Fowler és mtsai: 48,4 %<sup>1</sup>, Graderod és mtsai: 42 %<sup>42</sup>, Rantalaiho és mtsai: 51 %<sup>86</sup>, Kupila és mtsai: 36 %<sup>204</sup>, Koskiniemi és mtsai: 63 %<sup>88</sup>, Rantala és Uhari: 61 %<sup>203</sup>, Ishikawa és mtsai: 41 %<sup>180</sup>, Davison és mtsai: 40 %<sup>198</sup>, Glaser és mtsai: 29 %<sup>205</sup>, Huppatz és mtsai (5926 beteg adatait érintő, 18 évnyi ausztrál epidemiológiai feldolgozás): 31 %<sup>4</sup>. Kivételt képez Cizman és Jazbec számunkra földrajzi közelsége miatt igen fontos, szlovéniai tanulmánya, mely szerint 68 %-ban találtak kórokozót<sup>44</sup>. A legtöbb közleményben a biztosan igazolt és a valószínű kórokokot nem különítik el egymástól, legfeljebb utalnak a kétféle valószínűségi értékű vizsgálati eredményre, de azokat együttesen közlik. Fowler és mtsai Karolinska Intézetből származó anyagában 9 % a biztos, 40 % a valószínű etiológia<sup>1</sup>. Saját anyagunk a fentiek szerint kiemelkedően magas arányban rendelkezik etiológiai diagnózissal, melynek magyarázata egyfelől a kórházunkban és az Országos Epidemiológiai Központban működő vírus laboratóriumok kiváló munkája és a velük való rendkívül jó együttműködés, másfelől a betegek szoros nyomonkövetése, a gyakran hetekkel a távozásuk után elkészülő diagnosztikai eredmények aprólékos begyűjtése és a betegdokumentációban való rögzítése.

Az ismert kórokú esetek arányát tekintve nem volt szignifikáns különbség az IE (66 %) és az ADEM (75 %) csoportok között.

Adataink a HSV vonatkozásában (ismert kórokok 16 %-a) megfeleltek az európai, 10-19 %-os aránynak<sup>41-44</sup>. A 20 HSV esetből 13 alkalommal volt mód a szerotípus azonosítására: a két újszülöttnél HSV<sub>2</sub>-t, a maradék 11 esetben HSV<sub>1</sub>-et igazoltunk, összhangban mások megfigyeléseivel<sup>7,14,16,45,47-49</sup>. Érdekes volt, hogy a 20 HSV esetből csak 18 felelt meg IE-nek, 2 ADEM volt. A HSV neurotróp vírus, döntően IE-t okoz, de nem ismeretlen az sem, hogy ADEM triggerere<sup>29,50,53,54,57</sup>.

A VZV, KEV és a ritkább kórokok gyakorisága az irodalmihoz hasonló volt.

Kiemelkedően magas volt anyagunkban az EV-ok előfordulása: az ismert kórokok 38 %-a (a biztos kórokok 29 %, a valószínű kórokok 50 %-a) volt EV, szemben a nemzetközi szakirodalomban szereplő, a gyermekkori encephalitisekre vonatkozó 7-13 %-kal<sup>1,43</sup>. Ennek részben magyarázata lehet a kórházunkban az enterovírusok kimutatását minden esetben célzó rutin diagnosztika, mely 2008-ig a vírusizolálást is magában foglalta. Lehet azonban az EV-ok gyakori volta területi sajátosság is, ahogy pl. Szlovéniában a gyermekkori encephalitisek vezető oka a KEV<sup>44</sup>, melynek incidenciája Magyarországon jóval alacsonyabb. A 48 EV esetünkben 25-ben (a 20 biztosan EV esetből 15-ben) sikerült az izolált vírust szerotipizálni is. Ilyen adat az EV encephalitisről szóló legtöbb közleményben nincs, ahogy nincs adat ilyen számban igazolt coxsackievírus (A19, B1, B4) ill. echovírus (6, 9, 11, 14, 18, 22, 30) kóroki szerepéről sem. A HSV-hez hasonlóan EV-t sem csak IE esetekben találtunk, hanem 4 ADEM esetben is EV lehetett a kórfolyamat triggere.

A 24 ADEM beteg 18 megismert kóroka közül 6 volt VZV, 4 EV, 3 adenovírus, 2 HSV, 1 CMV, 1 M. pn., 1 esetben pedig nem volt más magyarázat, mint az egy nappal korábban adott DPT+IPV oltás. A VZV esetek magas arányának (összes ADEM 25, az ismert etiológiájú esetek 33 %-a) oka, hogy kórházunk a bárányhimlő központi idegrendszeri szövődményeinek ellátásában országos központként működik. Az egyetlen, oltás után kialakult ADEM esetünk (4 %, ill. az összes ismert kórokú eset 6 %-a) alapján a szakirodalomban közöltekhez<sup>29,50,74,75</sup> hasonló volt a posztvakcinációs ADEM előfordulása anyagunkban is. DPT oltás egyébként ADEM igen ritka triggere, leginkább esetközlések jelentek meg róla<sup>29,50,59</sup>.

Mindenképpen ki kell emelni az anyagunkban előforduló néhány speciális kórképet ill. kliniko-radiológiai szindrómát:

Egy 14 éves leánybetegünk klinikai képe megfelelt az **AERRPS** (akut encephalitis refrakter, repetitív parciális rohamokkal) néven japán, később tajvani szerzők által is leírt súlyos tünetegyüttesnek. Lázzal, fejfájással kezdődő betegsége 5. napján volt az első görcsroham, mely egyre gyakrabban ismétlődött. Kezdetben generalizált tónusos-klónusos, majd komplex parciális, elsősorban jobb oldali faciobrachialis rohamok jelentkeztek status epilepticus formájában, gyakori szekunder generalizációval (6. ábra), hetekig tartó lázas állapottal, anemizálódással, a liquorban gyulladáisos reakcióval. A súlyos status epilepticus még toxikus vérszintet eredményező barbiturátra is alig reagált, utóbbi pedig egy alkalommal komplex újraélesztést igénylő keringés-összeomláshoz, másodlagos idegrendszeri

károsodáshoz vezetett. Ezt megelőzően a gyermeknek MRI eltérése nem volt. A súlyos görcsállapotot nagy dózisú intravénás immunglobulin sem befolyásolta. Két hónappal betegségének kezdete után a SPECT és video-EEG monitor eredménye alapján legaktívabbnak vélt bal oldali occipitalis lebeny resectióját végezték el, rohamai ennek ellenére perzisztáltak, és gyakoriságuk mérsékelt csökkenése, majd végül rohammentesség csak hosszadalmas, kombinált antikonvulzív terápia során volt elérhető. A súlyosan sérült gyermek 4,5 évvel később otthonában kezelt légúti infekción váratlanul meghalt. A kórképről – más néven, japánul - 1986-ban számoltak be először<sup>206</sup>. Sakuma 2001-ben (japán nyelvű közleményben) javasolta az AERRPS elnevezést, majd 2010-ben 29 gyermek anyagának feldolgozása után az alábbi diagnosztikai kritériumokat állapította meg<sup>120</sup>:

- Akutan induló görcsök és/vagy tudatzavar, előzetesen normálisan fejlődő gyermekben, akinek korábban provokálatlan görcsei nem voltak.
- Extrém gyakori és refrakter partialis rohamok (refrakter partialis status epilepticus): általában a szemek deviációjával, arcrángásokkal, melyek  $\leq 30$  percenként ismétlődnek, és hosszas ( $\geq 2$  hét) anesztéziát tesznek szükségessé iv. barbiturátok, benzopdiazepinek adásával.
- Az akut szak látens periódus nélkül megy át refrakter epilepsziába.

További, szupportív jelek a következők: lázas prodroma 2–10 nappal a neurológiai tünetek jelentkezése előtt, perzisztáló láz a betegség akut szakában, gyulladással liquoréltérések, az EEG-ben az akut szak kezdetén meglassult háttértevékenység, majd multifokális tüskék megjelenése gyakori másodlagos generalizációval, specifikus MRI eltérés hiánya, súlyos neurológiai maradványkép.

A betegség patomechanizmusa nem ismert, de a gyulladás valószínűleg kulcsszerepet játszik. Infektív okot eddig egy esetben sem sikerült igazolni, ahogy specifikus, csak AERRPS-re jellemző biológiai markert, autoantitestet sem találtak. Jellemző az elhúzódó, heteken-hónapokon át tartó lázas állapot, a kialakuló anaemia, krónikus szisztémás gyulladás jelei<sup>120</sup>. A képalkotó vizsgálatok aspecifikus eltéréseket mutathatnak: pl. atrophia, fokális corticalis halmozás<sup>118</sup>, a mesialis temporalis lebeny másodlagos T2/FLAIR jelfokozódása<sup>120</sup>.

Betegünk véréből EV-specifikus IgM, IgA és növekvő titerben IgG volt kimutatható (liquorából nem). Sakuma 2010-es összefoglalójában a vírusetiológia kizárására alkalmazott módszerek között az EV szerológia egyáltalán nem, a vírusizolálás csak a betegek felénél szerepelt<sup>120</sup>. A valószínű EV etiológia más



megvilágításba helyezheti a korábban csak a Távol-Keleten, majd 2006-ban Franciaországban is - „devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)” néven leírt kórképet<sup>207</sup>. Az esetet (4 másikkal együtt) 2008-ban epileptológiai szempontból leközlöttük.

Három betegnek volt **limbikus encephalitis** (LE), közülük 2-nél HSV oki szerepe igazolódott, 1 esetben az akut szakban okot nem találtunk, a későbbiekben autoimmun kórkép (SLE) alakult ki. Mindhárom esetben a radiológiai képet az amygdala és a hippocampus gyulladással jelzavara (9. ábra), a klinikai képet görcsrohamok és encephalopathia jellemezték. A HSV okozta két esetben azonban a kórkép akut lázas betegségként indult, halmozott görcsökkel járt, és azonnali intenzív ellátást, légzéstámogatást tett szükségessé, az akut szak után közvetlenül PE alakult ki. A nem HSV okozta esetben (17 éves leány) a tünetek lassan bontakoztak ki: váltakozó erősségű, hullámzó fejfájások, szédülés, hányinger jelentkeztek, majd egy év múlva hipofunkciós strumát diagnosztizáltak, később gyakran volt hangulatzavara, térszűrés zavar lett, gyakran verejtékezett. Újabb 11 hónap múlva, 2 héttel kórházunkba történt felvétele előtt étvágytalanná, levertté, meglassulttá vált, hőemelkedése lehetett (melegnek érezték), furcsán viselkedett, szédült, időnként hányt, néha nem volt kontaktusba vonható. A 12. napon 10 perces klónusos rohama zajlott, emiatt került kórházba, ahol állapotát fokozódó zavartság, pszichomotoros nyugtalanság, orális automatizmusok, időnként szájjár jellemezték. Két nap múlva már nem volt kontaktusba vonható, testén helyenként piros foltok jelentek meg. A liquorának rutin, immunológiai és mikrobiológiai leletei, anyagcsere szűrővizsgálati eredmények ismételten normálisak voltak, kiterjedt tumordiagnosztika (tumormarkerek, morfológiai és funkcionális képalkotó vizsgálatok) negatívnak bizonyult. Agyödémcsökkentő kezelés ellenére tudatzavara fokozódott, hosszas gépi lélegeztetést és erélyes szedálást, fokális görcsök miatt antikonvulzív kezelést igényelt. Nagy dózisú szteroid lökésterápia mellett klinikai állapota és MR-képe is javult, a lélegeztetőgépről leszoktatható volt. A szteroidterápia befejezését követően azonban fokozódó hangulatzavar, emotionalis labilitás jelentkezett, majd tudatállapota is romlott, időnként agitált, máskor delirosus volt, bőrtünetei, vérnyomáskiugrásai visszatértek, újra gépi lélegeztetésre szorult. Neurológiai státuszát változékony piramistünetek, extrapyramidalis rigor és túlmozgások jellemezték. Az újra beállított és csak igen lassan, hónapok alatt csökkentett dózisú metilprednizolon terápia mellett állapota ismét javulni kezdett, görcse nem

ismétlődött, kezdetben nagyfokú hangulati, érzelmi labilitása, pszichomotoros meglassultsága, memóriazavara csak hónapok, évek alatt rendeződött. A LE háttérében daganatos megbetegedést nem találtunk, a vérsavóban paraneoplasziás marker (anti-Hu, Yo, Ri) nem volt kimutatható. Feszültségfüggő káliumcsatorna (VGKC) ellenes ill. NMDA-receptor ellenes ellenanyagokat nem volt módunkban vizsgálni. Évekkel később a betegnél visszatérő ízületi panaszok kapcsán SLE-t diagnosztizáltak. Eddig a szakirodalomban csak két SLE beteg LE-éről számoltak be<sup>208,209</sup>, mindkét beteg felnőtt volt és évek óta szenvedett SLE-ben. Betegünk története abban különleges, hogy LE-ét 17 éves korában, évekkel az SLE diagnózisának megállapítása előtt kórisméztük.

Egy AIDS-beteg serdülőnél a gyermekkorban rendkívül ritka **progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)** alakult ki. A ritka gyermekkori közlések számát saját közleménnyel gyarapítottam.

Négy gyermek klinikai képe felelt meg **bilateralis striatalis laesió**nak (**BSL**). Ez az 1982-ben Goutières és Aicardi által leírt tünetegyüttes az ADEM olyan különleges formája, melyben mind klinikailag, mind radiológiailag a kétoldali striatum érintettség dominál. Ezt a verbális kommunikáció teljes beszűkülése, negativizmus, a legkisebb ingerre nyüszítő sírési hang, extrapiramidális rigor, olykor dystonia jellemzi. A BSL-t 3 betegünkben MRI is igazolta, a 4. esetben MRI csak a gyermek gyógyulása után készült, és már nem mutatott eltérést. A 3 radiológiailag igazolt esetben varicella kóroki szerepe volt kimutatható, amit a nemzetközi szakirodalomban elsőként publikáltam. A 4. – csak klinikailag kórismézett - betegben a BSL kialakulásához előzetes M.pn. fertőzés vezetett. A kórkép további jelentősége, hogy radiológiai megjelenésében kísértetiesen hasonlít számos fatális lefolyású, neurodegeneratív megbetegedésre (pl. Leigh encephalopathia, organikus aciduriák), a kimenetel azonban az esetek többségében – ahogy betegeinkben is – jó, ezért fontos a helyes kórisme megállapítása és a család megnyugtatása.

Egy serdülő leány valószínűleg adenovírus-etiológiájú infekciós encephalitise kapcsán MRI-vel igazolt reverzibilis középvonali laesio alakult ki a corpus callosum spleniumában (16. ábra), ami megfelelt a 2004-ben japán szerzők által **mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)** néven leírt kliniko-radiológiai szindrómának<sup>125,210</sup>. A corpus callosum spleniumának reverzibilis laesiója különböző okokra - antiepileptikum szedése vagy hirtelen elhagyása<sup>211,212,213</sup>, toxikus ill. anyagcsere zavar: hypo- ill. hypernatraemia,

hypoglykaemia, táplálkozási hiányállapot<sup>212,213</sup>, infekciók<sup>210,214</sup> - visszavezethető aspecifikus, nagy valószínűséggel ozmotikus alapon létrejövő elváltozás, citotoxikus oedema<sup>215,216</sup>. Az esetet közlésre benyújtottam.

A **prodroma** egyedül varicella és exanthema subitum eseteiben (14 ill. 3 eset) volt diagnosztikus értékű: ezekben az oki kórismét is erre alapoztuk. Az egyéb, aspecifikus tünetek (láz és/vagy kiütéses vírusinfekció, felső légúti hurut, otitis media, conjunctivitis, alsó légúti infekció, enteritis) kóroki diagnosztikai támpontot nem nyújtottak, és az infekciós ill. immunmechanizmus (IE-ADEM) elkülönítésében sem segítettek. Érdekes, hogy a (prodroma→neurológiai tünetek) latencia az ADEM és az IE csoportok között nem mutatott eltérést, így szintén alkalmatlan a patomechanizmus valószínűsítésére. Egyedül a kórokozó vírusok között találtam szignifikáns különbséget a latencia vonatkozásában.

Általános **tünetek** (hőemelkedés, láz, fejfájás, szédülés, hányás, tarkókötöttség, meningealis izgalmi tünetek) és görcsök hasonló gyakorisággal fordultak elő ADEM és IE betegekben is. Zavartság, súlyos tudatzavar és bizonyos góctünetek (paresis, piramisjel, beszédzavar, extrapiramidális tünetek, mutismus, agytörzsi tünetek, ataxia) szignifikánsan jellemzőbbek voltak ADEM-re, mint IE-re. Ezt ebben az összehasonlításban a szakirodalom nem emeli ki, ahogyan általában hiányoznak az ADEM-IE összehasonlítások. Magam fontos gyors tájékozódási pontnak tartom a fenti specifikus tünetek meglétét, melyek diagnosztikus és terápiás ténykedésben is ADEM irányába orientálnak.

Jelentős különbségek mutatkoztak a tünettanban az egyes kórokozók között a görcs, paresis, piramisjel, beszédzavar ill. ataxia vonatkozásában. Görcs döntően a HSV és EV encephalitist jellemezte, paresis, piramisjel, beszédzavar és ataxia pedig inkább az immunmechanizmussal megjelenő (tehát többgócú gyulladást okozó) VZV encephalitisben alakult ki.

A **laboratóriumi vizsgálatok** közül említést érdemel, hogy az ú.n. rutin liquorvizsgálat (liquor fehérje, cukor és sejtszám) 28 %-ban járt normális eredménnyel, ha azonban az intrathecalis IgG szintézist jellemző IgG/albumin index meghatározását is kértük, akkor a „negatív liquor” előfordulása csaknem a felére, 15 %-ra csökkent. Javasolt tehát a rutin vizsgálatok körének kiterjesztése.

Az ADEM-IE összehasonlításban erőteljesebb szisztémás gyulladásra, ill. jelentősebb intrathecalis humorális immunreakcióra utaló, szignifikáns különbséget találtam a Fvs és az IgG/albumin index vonatkozásában az ADEM javára.

A kórokozók szerinti összehasonlításban érdekes módon egyedül a liquor fehérje szintekben találtam szignifikáns ( $p < 0,05$ ) különbséget a HSV ill. az EV csoport között: HSV encephalitisben magasabb volt.

Az **EEG** az encephalitis kórismezésében aspecifikus, de igen érzékeny eljárásnak bizonyult, mivel a vizsgált betegek 93 %-ában mutatott kóros eltérést. A 12 „negatív” eset többségében az EEG vagy a tünetek megjelenésétől számítva jelentős késéssel ( $\geq 4-5$  nap) készült, vagy a klinikai ill. a radiológiai képet a mély subcorticalis struktúrák érintettsége uralta (pl. rhombencephalitis); a cortex a gyulladásos folyamat által megkímélt volt. A súlyosabb tudatzavarnak megfelelően az ADEM csoportban gyakoribb volt a súlyos diffúz funkciózavar, mint az IE csoportban. A HSV encephalitisre (is) jellemző periodicitást (PLED) 8 betegben észleltük, akik közül 7-nek volt valóban HSV encephalitis, így ebben a csoportban 35 % volt a periodicitás előfordulása. Ez megfelel az irodalmi adatoknak<sup>11,36,46,47,102,103,122</sup>, és az a tanulsága, hogy klinikailag és/vagy radiológiaiilag HSV encephalitisnek tűnő esetben a periodikus aktivitás hiánya ellenére az antivirális kezelést folytatni javasolt, míg a vírusdiagnosztikai tesztek a HSV kóros szerepét ki nem zárják. További egy beteg EEG-jében észleltünk periodikus aktivitást, neki azonban PIV fertőzése volt. A szakirodalmi adatokkal egyezően<sup>123</sup> megállapíthatjuk tehát, hogy a periodicitás megléte még az encephalitis betegeknél sem specifikus HSV kóreredetre, bár arra gyanús klinikai, radiológiai kép esetén az a legvalószínűbb.

A diagnosztikai szempontból leginkább informatív **MRI** betegeink 54 %-ában készült, és az elkészült vizsgálatok közel 2/3-a kóros eredményű volt. E kóros MRI-vel járó esetek 39 %-ában előzőleg a CT normális volt. Így a CT encephalitis esetén fölöslegesnek tűnik, mivel azt mind normális, mind kóros eredménye esetén – megfelelő klinikai indikáció fennállásakor - MRI-nek kell követnie. Különösen igaz volt az MRI superioritása ADEM esetén, ahol egyébként is sokkal valószínűbb a kóros eltérés, mint IE-ben. Több MRI eltérés (corticalis, fehérállományi, mély szürkeállományi, ill. agytörzsi jel- ill. diffúziós zavar) gyakoriságában erősen vagy igen erősen szignifikáns különbség volt az ADEM és az IE csoport között (az előbbi javára), bár ennek egyik valószínű oka az ADEM-ben egyébként is jóval gyakoribb MRI-pozitivitás. Az MRI normális vagy kóros eredményének gyakorisága között a leggyakoribb 3 kórokozó (HSV, VZV, EV) tekintetében nem volt szignifikáns különbség, bizonyos eltérések vonatkozásában azonban igen: corticalis, subcorticalis, amygdalo-hippocampalis, frontalis ill. temporalis lebeny érintettség,

későbbi diffúz állományi károsodás, leukomalacia HSV etiológia esetén lényegesen gyakoribb volt, mint EV esetén, a corticalis, subcorticalis jelzavar pedig HSV esetén gyakoribb volt, mint akár EV, akár VZV esetén.

Az **intenzív ellátás**ra szoruló betegek arányáról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, saját anyagunkban ez 58 % volt, és inkább az ADEM (79 %), mint az IE (54 %) betegeket érintette. Tenenbaum 84 ADEM beteget feldolgozó anyagában<sup>54</sup> intenzív osztályos kezelésre a betegek 43 %-a, Murthy 18 fős anyagában<sup>94</sup> 28 %-a szorult. A különbséget okozhatja a betegek súlyosabb állapota, de – legalább részben – a gyermek intenzív osztály jó elérhetősége is kórházunkban. Az intenzív ellátás időtartamának mediánja 11 nap (ADEM 17, IE 10 nap) volt, a teljes kórházi tartózkodásé 13 nap (ADEM 24, IE 12 nap) volt. Az előbbi adat egyezik Rantala 1991-es, ill. Fowler 2008-as megfigyeléseivel<sup>1,41</sup>. Kórokozók szerinti bontásban nagyobb valószínűséggel került intenzív osztályra és hosszabb össz kórházi tartózkodásra számíthatott a HSV, mint az EV, a VZV vagy a KEV encephalitises beteg, alátámasztva a HSV encephalitis közismerten súlyos voltát.

Az összes beteg 1/3-a, az intenzív osztályon kezelték 58 %-a igényelt **gépi lélegeztetést**, az ADEM és IE betegek hasonló arányban. HSV encephalitis lényegesen gyakrabban vezetett légzési elégtelenséghez, mint akár az EV, akár a VZV, akár a KEV okozta encephalitis. Rizikófaktora volt még a légzési elégtelenségnek a kóros MRI, az EEG-n észlelt súlyos diffúz funkciózavar, továbbá a paroxysmalis és leginkább a periodikus jelek (PLED) léte: utóbbiakat mutató 8 gyermekből 6-an szorultak gépi lélegeztetésre, mindegyiküknek HSV encephalitis volt. A gépi lélegeztetés időtartamában szignifikáns eltérés volt az ADEM és az IE csoport között (medián: 11,5 vs. 6 nap). Megjegyzendő, hogy a leghosszabb ideig (113 napig) az AERRPS-ben szenvedő, heteken át status epilepticusban lévő, majd súlyos agyi ischaemián átesett 14 éves leányt kellett lélegeztetni. Hosszabb gépi lélegeztetésre hajlamosított a fokális és a periodikus EEG eltérés, a kóros MRI és a kóros liquorlet is. Utóbbi, eddig nem bizonyított összefüggés óhatatlanul felveti a téves diagnózis lehetőségét is. Ez ellen szólt azonban, hogy a kórismézést nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján végeztük, a normális liquorú betegek aránya az irodalmihoz<sup>11</sup> hasonló volt, ill. hogy a sokszor éveken át tartó követés során sem derült ki a betegeknél (a „negatív” liquorúaknál sem) olyan egyéb kór állapot, mely az akut encephalopathiát okozhatta volna.

Ahol lehetett, oki, **antimikrobás kezelést** is folytattunk. Betegeink igen magas, közel 50 %-os arányban részesültek acyclovir terápiában állapotuktól is függő, nemzetközi guideline-okban meghatározott ideig, ill. mindaddig, míg a HSV etiológia gyanúját a klinikai kép vagy mikrobiológiai vizsgálatok alapján el nem vetettük.

**Nagy dózisú metilprednizolon lökésterápiát** alkalmaztunk 15 ADEM-epizód, egy LE-es és 6 IE-es beteg esetében-különböző megfontolások alapján. Az IE-es betegek döntő többségében azonban szteroid terápiát nem folytattunk.

**Plazmaferezissel** egészítettük ki 3, metilprednizolon lökésterápiára lassan reagáló beteg kezelését, és ezzel gyermekkori ADEM-ben Magyarországon elsőként alkalmaztuk sikerrel ezt az ebben a betegségben máshol sem rutin eljárásnak számító terápiát.

**Nagy dózisú iv. immunglobulin (IVIG) terápiában** (is) részesült az egyik, a szteroid adag csökkentésére ismételten relapszusba kerülő ADEM-es fiú, továbbá 2 Kawasaki szindrómás beteg, uralhatatlan status epilepticusa miatt az AERRPS-ben szenvedő leány, valamint egy öt hónapos csecsemő, akinek agytörzsi és gerincvelő érintettsége miatt akután kialakult flaccid tetraplegiája Guillain-Barré szindróma gyanúját keltette.

**Koponyaűri nyomáscsökkentő** kezelésben a betegek 3/4-e, az intracranialis nyomásfokozódás klinikai, szemfenéki, radiológiai jeleit mutató valamennyi (45) gyermek részesült. Ez a diuretikus ill. ozmoterápia mellett 4 betegnél **dekompesszív craniectomiát** is jelentett, mely idegsebészeti intézménytől viszonylag távol (szállítás veszélye!) még súlyos agyödéma esetén sem rutin beavatkozás. Egy betegünk életét mégis sikerült vele megmenteni, a másik 3 esetben sajnos ez sem segített.

**Antikonvulzív kezelésben** rövidebb-hosszabb ideig a betegek közel 1/4-e részesült. Az alkalmazott gyógyszereken kívül az AERRPS-ben szenvedő leánynál betegsége 57. napján b.o. occipitalis lebenyresectio történt, sajnos eredménytelenül.

Munkám egyik legfontosabb értéke a betegek viszonylag hosszú ideig tartó, egy kézben tartott nyomonkövetése. 173 túlélő közül 169-et követtem. A maradvány nélkül gyógyult betegek jelentős része néhány hónap után további ellenőrzésekre nem járt vissza, a hosszabb ideig kontrollált betegeknek általában maradványtüneteik voltak, melyek miatt a további szoros kapcsolattartás elengedhetetlen volt a számukra. Az encephalitis közvetlen **halálozása** anyagunkban 3 % volt. Ez felülmúlja pl. a Cizman és Jazbec által 1993-ban (szlovéniai gyermek beteganyag) közölt 2 %-

ot<sup>44</sup> vagy a Fowler és mtsai által 2008-ban közölt 0 %-ot<sup>1</sup>, ugyanakkor messze alatta marad a Granerod és mtsai által 2010-ben leírt 12 %-nak<sup>42</sup>. Utóbbi szerző beteganyaga vegyes (felnőtt és gyermek) volt, s a halálozás nagy részéért Mycobacterium tuberculosis és VZV okozta esetek - feltehetőleg jelentős részben immunszupprimált betegek - voltak felelősek. Előbbi a mi betegeink között nem fordult elő, utóbbi pedig Granerod anyagában jóval nagyobb arányban érintett felnőtt (esetleg immunszupprimált?) betegeket. Cizman és Jazbec anyagában a vezető kórok a KEV, mely gyermekkorban általában enyhébb klinikai képpel jár. Fowler és mtsai svédországi betegek között 9 % volt a KEV, s csak 2 % a HSV előfordulása, ez is magyarázhatja a 0 % letalitást.

**Maradványtünet nélkül** gyógyult a betegek több, mint 2/3-a (71 %), s ez jobb arány, mint pl. a Fowler munkacsoportja által közölt 40-46 %<sup>1,179</sup>. Igaz, az általuk közölt maradványtünetek többsége személyiségváltozás ill. kognitív zavarok, melyeket mi nem szűrtünk, csak panasz esetén, célzottan teszteltünk.

**Maradványtünetekkel gyógyult** betegeink 1/4-e. Ennek valószínűsége nagyobb volt ADEM, mint IE esetén, súlyos tudatzavart követően, az akut szakban görcsölő, különösen a többször görcsölő betegeknél, az EEG-n észlelt súlyos funkciózavar, fokális eltérések, paroxysmalis ill. periodikus eltérések, valamint kóros MRI esetén. Bár az összes maradványtünet előfordulása közt csecsemők és egy év felettiek között nem volt szignifikáns különbség, a legsúlyosabb maradványképek (súlyos motoros diszfunkció, középsúlyos-súlyos kognitív diszfunkció, súlyos PE ill. halmozott sérülés) lényegesen gyakrabban alakultak ki csecsemőkori encephalitist követően. Ez összevágott Rautonen és mtsai<sup>100</sup> megfigyeléseivel. A közlemények többségében azonban a postencephalitis morbiditást korcsoport szerint nem vizsgálták. HSE-t követően a motoros, a kognitív diszfunkció, a PE és a halmozott sérülés is gyakoribb volt, más szerzők megfigyeléseivel összhangban. Rautonen és mtsai ill. Bitnun és mtsai megfigyeléseivel<sup>100,173</sup> ellentétben valamennyi M. pn. encephalitis betegünk maradvány nélkül gyógyult. Az immunpatomechanizmus (ADEM) elsősorban a kognitív diszfunkció valószínűségét növelte, motoros diszfunkció, PE ill. halmozott sérülés ADEM után viszonylag ritka volt. Az akut szak görcsei, különösen halmozott görcsei mind a motoros, mind a kognitív diszfunkció, mind a PE, mind pedig a halmozott sérülés kockázatát növelték. A PE kialakulásának latenciája fordított összefüggést mutatott annak súlyosságával: rövidebb latencia után kialakuló PE valószínűbben volt súlyos, mint a hosszabb latencia után kialakuló.

Valamennyi beteg, akinél az encephalitis rohammentes időszak nélkül ment át PE-ba, súlyos, terápiareszisztens epilepsziában szenved, és halmozottan sérült! Ezt az összefüggést korábban csak Lancman és Morris<sup>193</sup>, valamint Trinká és munkacsoportja<sup>189,190</sup> fogalmazták meg PE-s betegekről írt beszámolójukban. Tapasztalataik szerint a rövid latenciával kialakuló PE-k műtét utáni kilátásai is kedvezőtlenebbek. Az AERRPS-ben szenvedő (epilepszia latencia: 0 nap) betegünknel a kórfolyamat 57. napján, változó lokalizációjú status epilepticus miatt elvégzett b.o. occipitalis lebenyresectio is eredménytelen volt.

Agytörzsi tünetek esetén a PE kockázata csökkent. Ennek magyarázata az agytörzsi érintettség izolált volta vagy ADEM részeként való jelentkezése lehet: a cortex mindkét esetben megkímélt.

További érdekes megfigyelés, hogy többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva valamennyi maradványkép (motoros, kognitív diszfunkció, epilepszia, halmozott sérülés) és a halálozás valószínűségét is növeli a 10,0 G/L alatti Fvs szám. Ez a szervezet gyengébb aspecifikus védekező készségének a jele lehet, mely különösen IE esetén (e csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt az Fvs, mint az ADEM csoportban) kedvezhet a maradandó károsodások kialakulásának. Hasonló észlelésről a nemzetközi szakirodalomban eddig nem számoltak be.

Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgálva az akut szak kedvezőtlen kimenetelt előrevetítő legjelentősebb tényezői az immunpatomechanizmus (ADEM), HSV etiológia, súlyos tudatzavar, fokális görcs(ök), paresisek, piramisjelek, a perifériás vérképben észlelt alacsonyabb (<10,0 G/L) Fvs szám, paroxysmalis jelek az EEG-ben, corticalis és/vagy subcorticalis jelzavar az MRI képen.

HSV encephalitis kapcsán, annak kezdete után egy hónappal egy 10 hónapos csecsemőnél choreo-athetoid mozgászavar alakult ki magas (2,4) IgG/albumin indexszel, ami megfelelt a HSE – nagy valószínűséggel immunmediált – recidívájának: HSV DNS a liquorból nem volt kimutatható, az MRI-n új, aktív gyulladásra jellemző eltérés nem volt. A 20 HSV betegből egynél kialakult relapszus megfelel a szakirodalomban közölt, 5-26 %-os aránynak<sup>46,47,102,105,169</sup>.

ADEM betegeink közül 2-nél fordult elő újabb demyelinisációs epizód: egy 5 éves fiúnál MDEM, egy 10,5 éves leánynál SM volt kórismézhető. A 23 ADEM betegnél előfordult két relapszus ugyancsak megfelel az irodalomban közölt gyakoriságnak<sup>29,54,74,75,95,110,111,197</sup>, bár a követési idő (medián: 3,4 év, Q1-Q3: 1,6-5,4 év) SM kialakulásának megítéléséhez kevés volt.



## 7. A DOLGOZATBAN TÁRGYALT LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS ÚJDONSÁGOK ÖSSZEFOGLALÁSA, GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

1. Több szerző ajánlásait ötvözve **egységes klinikai diagnosztikai kritériumokat** vezettem be az encephalitis kórisméjének megállapítására.
2. A vizsgált 12 éves periódusban nemzetközi viszonylatban is **kimagasló számú encephalitises gyermeket** – az országosan bejelentett gyermekek közel felét - láttam el konzíliáriusként. A betegek többségét rövidebb-hosszabb ideig követni is módom volt. Magyarországon ilyen nagy számú encephalitises gyermek komplex klinikai, epidemiológiai, elektrofiziológiai, radiológiai elemzése eddig nem történt.
  - 2.1. Encephalitis diagnózissal kezelt betegeinknek 2 %-a volt sérült immunitású.
  - 2.2. Eseteink 85 %-a infekciós, 13 %-a immun-, 2 %-a egyéb patomechanizmusú volt.
3. Nemzetközi viszonylatban is magas arányban, az **esetek 2/3-ában sikerült az infektív kiváltó okot igazolni vagy valószínűsíteni**, köszönhetően a gyermekellátó osztályokkal együttműködő vírus laboratóriumok kiváló munkájának és a betegek szisztematikus, hosszú távú követésének.
  - 3.1. Az ismert kórokok 38 %-a *enterovírus* volt, mely a nemzetközi adatokhoz képest kiemelkedő, oka saját kórházi gyakorlatunk mellett területi sajátosság is lehet.
  - 3.2. Az immunpatomechanizmusú csoporton (ADEM) belül kiemelkedő, 25 %-os volt a *varicella-zoster vírus* trigger szerepe.
4. Több **különleges kórképet** diagnosztizáltam:
  - 4.1. A varicella-zoster vírus kiváltotta ADEM esetek közül 3 gyermek klinikai képe felelt meg *bilateralis striatalis laesió*nak (BSL). E jellegzetes klinikai kép és a varicella-zoster vírus közötti valószínű oki kapcsolatot a nemzetközi szakirodalomban elsőként közöltem.
  - 4.2. Egy 14 éves leánybetegben az *akut encephalitis refrakter, repetitív parciális rohamokkal (AERRPS)* nevű tünetegyüttest kórisméztem. Szerológiai vizsgálatok szerint az eddigi ismeretek alapján nagy valószínűséggel immunpatomechanizmusú kórkép kialakulásában enterovírus infekciónak is szerepe lehetett.

- 4.3. Egy AIDS-beteg serdülőnél a gyermekkorban rendkívül ritka *progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML)* állapítottam meg.
- 4.4. Egy serdülő leány adenovírus-encephalitise kapcsán a ritka *mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)* kliniko-radiológiai szindrómát diagnosztizáltam.
5. A prodroma léte és jellemzői valamint az általános tünetek nem alkalmasak az **IE ill. ADEM elkülönítésére**, zavartság, súlyos tudatzavar és bizonyos góctünetek azonban jellemzőbbek ADEM-re, mint IE-re.
6. **Az egyes kórokokra jellemző klinikai tünetek:** görcsrohamok döntően a HSV és az EV encephalitist, míg paresis, piramisjel, beszédzavar és ataxia inkább az immunmechanizmussal megjelenő VZV encephalitist jellemezték.
7. A rutin liquorvizsgálat kiegészítése az **IgG/albumin index meghatározásával** a „negatív liquorleletek” számát csaknem a felére csökkentette.
8. **ADEM-ben a Fvs és az IgG/albumin index** magasabb volt, mint IE-ben.
9. A súlyosabb állapotú betegek **rutin diagnosztikájának részévé** tettem az **MRI-t**, melynek eredménye alapján az ADEM betegek immunterápiája, ill. a HSV encephalitiszes betegek antivirális kezelése hamarabb megkezdődhet.
10. **A betegek több mint fele szorult intenzív ellátásra**, különösen ADEM ill. HSV encephalitis esetén.
11. **Légzési elégtelenség rizikófaktorai** voltak a HSV etiológia, kóros MRI, bizonyos EEG-eltérések, leginkább a periodikus jelek. Hosszabb gépi lélegeztetésre hajlamosított az ADEM, a fokális és a periodikus EEG eltérés, a kóros MRI és a kóros liquorlelet.
12. Súlyos intracranialis nyomásfokozódás miatt 4 betegnél **dekompresszív craniectomiát** végeztettünk, mely encephalitisben nem rutin eljárás. Egy betegünk életét sikerült vele megmenteni, ezért haladéktalan elvégzését minden, konzervatív kezelésre nem javuló intracranialis nyomásfokozódás esetén javasoljuk, encephalitiszes betegeken is.
13. **Maradványtünetek előfordulása:**
- 13.1. *ADEM, súlyos tudatzavar, görcsök, különösen halmozott görcsrohamok, az EEG-n észlelt súlyos funkciózavar, fokális eltérések, paroxysmalis ill. periodikus eltérések, valamint kóros MRI esetén maradvány-kép nagyobb valószínűséggel volt várható.*

- 13.2. A legsúlyosabb maradványképek lényegesen gyakrabban alakultak ki *csecsemő*kori encephalitist követően.
- 13.3. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis anyagunkban minden esetben maradvány nélkül gyógyult.
- 13.4. A *postencephalitis epilepszia (PE) kialakulásának latenciája* fordított összefüggést mutatott annak súlyosságával: rövidebb latencia után kialakuló epilepszia valószínűbben volt súlyos, mint a hosszabb latencia után kialakuló. Ezt korábban csak két munkacsoport fogalmazta meg, jóval kisebb betegenyagon szerzett tapasztalataik alapján.
- 13.5. Az akut szakban észlelt *agytörzsi tünetek* esetén a PE kockázata kisebb volt.

14. Az **akut szak kedvezőtlen kimenetelt (maradványtünetek és exitus) előrevetítő legjelentősebb tényezői között** - immunpatomechanizmus, HSV etiológia, súlyos tudatzavar, fokális görcs(ök), paresisek, piramisjelek, paroxysmalis jelek az EEG-ben, corticalis és/vagy subcorticalis jelzavar az MRI képen – szerepel a perifériás vérképben észlelt **alacsonyabb Fvs**, melyet más szerzők eddig nem emeltek ki.

## 8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat elkészítéséhez nyújtott segítségért köszönettel tartozom

- **szüleimnek**, akik gyermekkoromtól kimondatlanul is természetes kötelességemmé tették a minél több ismeret megszerzését, szeretetükkel és anyagiakkal is támogattak célom elérésében, hogy **nagyapám és édesapám** példája nyomán magam is orvos lehessek,
- **Dr. Pintér Sándor** professzor úrnak és első munkahelyem, a szolnoki Hetényi Géza Kórház Gyermekosztálya csapatának, akik elindítottak a minőségi munka irányába,
- **Dr. Schuler Dezső** professzor Úrnak, a Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekklinika korábbi igazgatójának, akinek javaslatára választottam szakterületemnek a gyermekneurológiát,
- néhai **Dr. Kálmánchey Rozália** professzor asszonynak, aki bevezetett a gyermekneurológia alapjaiba, és szakmai igényességre ösztönzött,
- **Dr. Mészner Zsófia** főorvosnőnek, a Szent László Kórház I. Gyermekosztálya korábbi vezetőjének, aki teljes szakmai szabadságot biztosított a gyermekneurológiai betegek ellátásában,
- **Dr. Trethon András** főorvosnak, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Gyermekosztálya jelenlegi vezetőjének, aki e gyakorlat folytatása mellé állt, s munkámban szakmailag és emberileg is támogat,
- a **Szent László Kórház Gyermekosztályán** korábban és jelenleg **dolgozó valamennyi orvoskollégának**, különösen **Dr. Gellért Mária, Dr. Kalocsai Krisztina és Dr. Kulcsár Andrea** főorvosnőknek, akik lehetővé tették, hogy energiáimat teljes mértékben a gyermekneurológiai betegek ellátására fordítsam, s ebben a rutin betegellátás megosztásával messzemenően támogattak és támogatnak,
- a Szent László Kórház gyermekellátó osztályain és Gyermekrendelőjében dolgozó **valamennyi ápoló- és asszisztensnőnek**, akik segítettek a dolgozat alapját képező klinikai munka kivitelezésében,
- **Mészáros Mátyásné és Varga Istvánné EEG asszisztenseknek** az EEG felvételek gyakran bonyodalmas, technikailag nehéz körülmények között való elkészítéséért,

- a Szent László Kórház **Gyermekintenzív valamint Gyermekhematológiai és Csontvelő-transzplantációs Osztályán** dolgozó valamennyi orvoskollégának, akik konzíliáriusi véleményemet is figyelembe véve, nagy szakmai tudással, gyakorlattal és segítőkészséggel a beteg gyermekek gyógyulását szolgálják,
- a Szent László Kórház, továbbá az Országos Epidemiológiai Központ **Mikrobiológiai Laboratóriumai valamennyi munkatársának**, különösen **Dr. Mihály Ilona** főorvosnőnek, a Szent László Kórház Virologiai Labor vezetőjének, hogy fáradtságot nem kímélve, óriási tapasztalattal és a beteg gyermekek iránt tanúsított maximális empátiával nyújtottak és nyújtanak segítséget a gyermekkori encephalitisek etiológiájának tisztázásában,
- **Dr. Radnai Zoltán**nak, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház főigazgatójának, aki lehetővé tette a képzésben való részvételemet,
- **Dr. Barsi Péter** egyetemi docensnek, a PTE Idegsebészeti Klinika Neuroradiológiai Tanszék vezetőjének, **Dr. Rudas Gábor** főorvosnak, a Semmelweis Egyetem MR Kutató Központja igazgatójának és **Dr. Várallyay György**nek, az MR Kutató Központ főorvosának a színvonalas MR vizsgálatok bármikori, akár azonnali elvégzéséért, megfelelő interpretálásáért, és a nélkülözhetetlen konzultatív segítségükért,
- **betegeimnek és családjainak** megtisztelő bizalmukért, együttműködésükért.
- Hálával tartozom témavezetőmnek, **Dr. Fogarasi András** főorvos úrnak, aki nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.
- Köszönet illeti **Dr. Paksy András**t a statisztikai számítások elvégzéséért.
- Köszönöm **feleségem és gyermekeim** türelmét, mellyel elfogadták, hogy a munkámra fordított időt részben tőlük vettem el.

## 9. IRODALOM

1. Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Childhood encephalitis in Sweden: Etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 484-90.
2. Johnson RT: Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 219-24.
3. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005; 12: 331-43.
4. Huppatz C, Durrheim DN, Levi C, Dalton C, Williams D, Clements MS et al. Etiology of encephalitis in Australia, 1990-2007. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1359-65.
5. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999-e57. Epub 2010 Mar 3.
6. Marks DA, Kim J, Spencer DD, Spencer SS: Characteristics of intractable seizures following meningitis and encephalitis. *Neurology* 1992; 42: 1513-18.
7. Roos KL: Encephalitis. In: Roos KL (ed.): *Principles of Neurologic Infectious Diseases*. McGraw-Hill, 2005: 65-76.
8. Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 529-38. Epub 2007 May 9.
9. Korematsu S, Uchiyama S, Miyahara H, Nagakura T, Okazaki N, Kawano T et al. The characterization of cerebrospinal fluid and serum cytokines in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 750-3.
10. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 478-81.
11. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 303-27.
12. Fields BN, Knipe DM. *Fields virology*. New York: Raven Press, 1990.
13. Johnson RT. *Viral infections of the nervous system*, 2nd ed. New York: Lippincott-Raven, 1998.

14. Bale JF Jr.: Viral Infections of the Nervous System. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (eds.): *Pediatric Neurology. Principles & Practice*. 4th ed. Mosby, Philadelphia, 2006: 1595-1629.
15. McKendall RR, Stoop WG. *Handbook of neurovirology*. New York: Marcel Dekker, 1994
16. Weil ME, Tuomanen E, Israele V, Rust R, Menkes JH: Herpes Simplex. In: Menkes JH, Sarnat HB (eds.): *Child Neurology*, 6th ed., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. 536-40.
17. Kimura S, Nezu A, Ohtsuki N, Takeshita S. [Clinical study in 28 patients with infection-related acute onset encephalitis]. *No To Hattatsu* 1999; 31: 317-21
18. Haddow AD, Odoi A. The incidence risk, clustering, and clinical presentation of La Crosse virus infections in the eastern United States, 2003-2007. *PLoS One*. 2009; 4: e6145.
19. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP: Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187: 233-40.
20. Angelini L, Pietrogrande MC, Delle Piane MR, Zibordi F, Cinque P, Maccagnano C et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome and review of the literature. *Neuropediatrics* 2001; 32: 250-5.
21. Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndondo AP, Yeats J, Corcoran C, Hussey GD ET AL. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 683-5.
22. Robinson LG, Chiriboga CA, Champion SE, Ainyette I, DiGrado M, Abrams EJ: Progressive multifocal leukoencephalopathy successfully treated with highly active antiretroviral therapy and zidovudine in an adolescent infected with perinatal human immunodeficiency virus (HIV). *J Child Neurol* 2004; 19: 35-8.
23. Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004; 11: 297-304.

24. Abedalthagafi M, Rushing EJ, Garvin D, Cheson B, Ozdemirli M. Asymptomatic diffuse "encephalitic" cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 106–9.
25. Glaser CA, Lewis PF, Schuster FL.: Fungal, Rickettsial, and Parasitic Diseases of the Nervous System. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (eds.): *Pediatric Neurology. Principles & Practice*. 4th ed. Mosby, Philadelphia, 2006: 1631-84.
26. Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 756-64.
27. Menge T, Hemmer B, Nessler S , Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 2005; 62: 1673-80.
28. Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stüve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 247-54.
29. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68 (Suppl 2): S23-36.
30. Poser CM. Disseminated vasculomyelinopathy. A review of the clinical and pathologic reactions of the nervous system in hyperergic diseases. *Acta Neurol Scand* 1969; Suppl 37: 3-44.
31. Weber, M., Schumm, F., Hermle, L.: Chronisch rezidivierende Meningoenzephalitis mit dem klinischen Erscheinungsbild einer limbischen Enzephalitis. *Nervenarzt* 1995; 66: 468-72.
32. Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE. Limbic Encephalitis: Comparison of FDG PET and MR Imaging Findings. *AJR* 1998; 170: 1659-60.
33. Haberlandt E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 186-91.
34. Rosenbaum T, Gärtner J, Körholz D, Janßen G, Schneider D, Engelbrecht V et al. Paraneoplastic Limbic Encephalitis in Two Teenage Girls. *Neuropediatrics* 1998; 29: 159-62.



35. Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. Potassium Channel Antibodies in Two Patients with Reversible Limbic Encephalitis. *Ann Neurol* 2001; 50: 73-8.
36. Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 575-83.
37. Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 Suppl 1: i10-5.
38. Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol* 2005; 252: 268-72.
39. Douvoyiannis M, Litman N, Goldman DL. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1713-23.
40. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-60.
41. Rantala H, Uhari M, Uhari M, Saukkonen A, Sorri M. Outcome after childhood encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 858-67.
42. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835-44.
43. Vial C, Pozzetto B, Essid A, Stéphan JL, Chabrier S. Encéphalite aiguë: à propos de 32 enfants vus consécutivement dans un même service de pédiatrie. *Med Mal Infect* 2007; 37: 208-14.
44. Cizman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 903-8.
45. Malm G, Forsgren M, el Azazi M, Persson A. A follow-up study of children with neonatal herpes simplex virus infections with particular regard to late nervous disturbances. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 226-34.
46. Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis. *Rev Neurol Dis* 2004; 1: 169-78.
47. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 57A-64A.

48. Hjalmarsson A, Blomqvist P, Skoldenberg B: Herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001: incidence, morbidity, and mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 875-80.
49. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 414-20.
50. Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 Suppl 1: i22-8
51. Idrissova ZhR, Boldyreva MN, Dekonenko EP, Malishev NA, Leontyeva IY, Martinenko IN et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: clinical features and HLA-DR. *Eur J Neurol* 2003; 10: 537-46.
52. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56: 1308-12.
53. van der Knaap MS, Valk J: Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Encephalomyelitis. In: van der Knaap MS, Valk J: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*, 3rd ed., 2005, Springer, 604-15.
54. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59: 1224-31.
55. Anlar B, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, Yakut A et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 2003; 34: 194-9.
56. Miller DH, Kay R, Schon F, McDonald WI, Haas LF, Hughes RA. Optic neuritis following chickenpox in adults. *J Neurol.* 1986; 233: 182-4.
57. Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, Hino H, Shoji H, Nagao T. Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. *Mult Scler.* 1996; 2: 83-7.
58. Kamei A, Ichinohe S, Onuma R, Hiraga S, Fujiwara T. Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 709-12.

59. Fenichel GM. Neurological complications of immunization. *Ann Neurol* 1982; 12: 119-28.
60. Sonmez FM, Odemis E, Ahmetoglu A, Ayvaz A. Brainstem encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis following mumps. *Pediatr Neurol*. 2004; 30: 132-4.
61. Voudris KA, Vagiakou EA, Skardoutsou A. Acute disseminated encephalomyelitis associated with parainfluenza virus infection of childhood. *Brain Dev*. 2002; 24: 112-4.
62. Silver B, McAvoy K, Mikesell S, Smith TW. Fulminating encephalopathy with perivenular demyelination and vacuolar myelopathy as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1997; 54: 647-50.
63. Sacconi S, Salviati L, Merelli E. Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis C virus infection. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1679-81.
64. David P, Baleriaux D, Bank WO, Amrom D, De Temmerman D, Babusiaux C. MRI of acute disseminated encephalomyelitis after Coxsackie B infection. *J Neuroradiol* 1993; 20: 258-65.
65. Saitoh A, Sawyer MH, Leake JA. Acute disseminated encephalomyelitis associated with enteroviral infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1174-5.
66. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004; 113: e73-e76.
67. Yamamoto Y, Takasaki T, Yamada K, Kimura M, Washizaki K, Yoshikawa K, Hitani A, Nakamura T, Iwamoto A. Acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever. *J Infect Chemother*. 2002; 8: 175-177
68. Riedel K, Kempf VA, Bechtold A, Klimmer M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in an adolescent. *Infection*. 2001; 29: 240-2.
69. Heick A, Skriver E. *Chlamydia pneumoniae*-associated ADEM. *Eur J Neurol* 2000; 7: 435-8.
70. Spieker S, Petersen D, Rolfs A, Fehrenbach F, Kuntz R, Seuffer RH et al. Acute disseminated encephalomyelitis following Pontiac fever. *Eur Neurol* 1998; 40: 169-72.
71. Wei TY, Baumann RJ. Acute disseminated encephalomyelitis after Rocky Mountain spotted fever. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 503-5.

72. Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Chong WK et al. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 2001; 50: 588-95.
73. Koibuchi T, Nakamura T, Miura T, Endo T, Nakamura H, Takahashi T et al. Acute disseminated encephalomyelitis following *Plasmodium vivax* malaria. *Infect Chemother* 2003; 9: 254-6.
74. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*. 2004; 144: 246-52.
75. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L, Ponsot G, Confavreux C. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004; 127(Pt 9): 1942-7.
76. Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, Johnson RT, Moser AB, Phanuphak P. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 1987; 316: 369-74.
77. Plesner AM, Arlien-Soborg P, Herning M. Neurological complications to vaccination against Japanese encephalitis. *Eur J Neurol* 1998; 5: 479-85.
78. Nalin DR. Mumps, measles, and rubella vaccination and encephalitis. *BMJ* 1989; 299: 1219.
79. Bolukbasi O, Ozmenoglu M. Acute disseminated encephalomyelitis associated with tetanus vaccination. *Eur Neurol*. 1999; 41: 231-2.
80. Singhi PD, Ray M, Singhi S, Kumar Khandelwal N. Acute disseminated encephalomyelitis in North Indian children: clinical profile and follow-up. *J Child Neurol* 2006; 21: 851-7.
81. Schattenfroh C. [Acute disseminated encephalomyelitis after immunization against tick-borne encephalitis]. *Nervenarzt* 2004; 75: 776-779
82. Nicolosi A, Hauser WA, Beghi E, Kurland LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted County, Minnesota, 1950-1981. *J Infect Dis* 1986; 154: 399-408.
83. Khetsuriani N, Holman RC, Anderson LJ. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988-1997. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 175-82.

84. Jmor F, Emsley HC, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virol J* 2008; 5: 134.
85. Mailles A, Vaillant V, Stahl JP. Encéphalites infectieuses: données et limites du PMSI pour l'étude épidémiologique, France métropolitaine 2000–2002. *Médecine et maladies infectieuses*. 2007; 37: 95–102. doi: 10.1016/j.medmal.2006.11.001.
86. Rantalaiho T, Färkkilä M, Vaheri A, Koskiniemi M. Acute encephalitis from 1967 to 1991. *J Neurol Sci*. 2001; 184: 169-77.
87. Koskiniemi M, Vaheri A. Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. *Lancet* 1989; 1(8628): 31-4.
88. Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Muttilainen M, Herrgård E et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 541-5.
89. Országos Epidemiológiai Központ: Magyarország 2009. évi járványügyi helyzete (előzetes jelentés). *Epinfo* 2010; 17: 337-50.
90. Kaiser R: The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-1998. A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999; 122: 2067-78.
91. Aebi C, Tsai Th F. Tick-borne encephalitis. In: Feigin RD, Cherry JD (eds.): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed., 1998, WB Saunders Co, pp. 2003-9
92. Lademann M, Wild B, Reisinger EC: Frühsommer-Meningoenzephalitis. Warten Sie nicht, bis die Zecke Beisst! *MMW Fortschr Med* 2003; 145: 45, 47-9.
93. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT): Statement on tick-borne encephalitis. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2006; 32: 1-18.
94. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110 (2 Pt 1): e21
95. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-22.
96. Alper G, Schor NF. Toward the definition of acute disseminated encephalitis of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 2004; 16: 637-40.

97. Weng WC, Peng SS, Lee WT, Fan PC, Chien YH, Du JC, Shen YZ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: one medical center experience. *Acta Paediatr Taiwan* 2006; 47: 67-71.
98. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2): S7-12.
99. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38: 1407-10.
100. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 441-6.
101. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C Jr, Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. Clinical Assessment. *JAMA* 1982; 247: 317-20.
102. Lahat E, Barr J, Barkai G, Paret G, Brand N, Barzilai A. Long term neurological outcome of herpes encephalitis. *Arch Dis Child* 1999; 80: 69-71.
103. Misra UK, Kalita J. A comparative study of Japanese and herpes simplex encephalitides. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1998; 38: 41-6.
104. Hargrave DR, Webb DW. Movement disorders in association with herpes simplex virus encephalitis in children: a review. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 640-2.
105. De Tiege X, Rozenberg F, Des Portes V, Lobut JB, Lebon P, Ponsot G et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: differentiation of two neurologic entities. *Neurology* 2003; 61: 241-3.
106. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 6): 13-8.
107. Amin R, Ford-Jones E, Richardson SE, et al. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 390–5.
108. Misra UK, Kalita J. Seizures in Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2001; 190: 57-60.
109. Schmolck H, Maritz E, Kletzin I, Korinthenberg R. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children. *J Child Neurol.* 2005; 20: 500-8.

110. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M; Neuropediatric KIDSEP Study Group of the French Neuropediatric Society. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 90-5.
111. Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 887-9.
112. Berger JR, Scott G, Albrecht J, Belman AL, Tornatore C, Major EO: Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1-infected children. *AIDS* 1992; 6: 837-41.
113. Araujo AP, Pereira HS, Oliveira RH, Frota AC, Esperanca JC, Duarte F: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55: 122-5
114. Vandersteenhoven JJ, Dbaiibo G, Boyko OB, Hulette CM, Anthony DC, Kenny JF et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 232-7.
115. Hugonenq C, Lethel V, Chambost H, Michel G, Chabrol B, Mancini J: Leucoencéphalite multifocale progressive révélant un Sida chez une enfant de 13 ans. *Arch Pediatr* 2002; 9: 32-5.
116. Fukuyama Y, Awaya Y, Hayashi K, Miyamoto A. [On a peculiar type of post-encephalitis/encephalopathy epilepsy]. In: Seino S, editor. [Research on the prevention and management of intractable epilepsy. Report of Research Grant for Neurological Disorders from the Ministry of Health and Welfare], Tokyo. 1989, p. 131–136.
117. Sakuma H, Fukumizu M, Kohyama J. [Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)]. *No To Hattatsu*. 2001; 33: 385-90.
118. Saito Y, Maegaki Y, Okamoto R, Ogura K, Togawa M, Nanba Y et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures: case reports of this unusual post-encephalitic epilepsy. *Brain Dev* 2007; 29: 147-56.
119. Sakuma H. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures. *Brain & Development* 2009; 31: 510–4.

120. Sakuma H, Awaya Y, Shiomi M, Yamanouchi H, Takahashi Y, Saito Y et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand*: 2010; 121: 251–6.
121. Jha S, Patel R, Yadav RK, Kumar V. Clinical spectrum, pitfalls in diagnosis and therapeutic implications in herpes simplex encephalitis. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 24-6.
122. Shian WJ, Chi CS. Herpes simplex encephalitis in infants and children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994; 53: 19-26.
123. Chen KS, Kuo MF, Wang HS, Huang SC. Periodic lateralized epileptiform discharges of pediatric patients in Taiwan. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 100-3.
124. Lee WT, Yu TW, Chang WC, Shau WY.: Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 302-9,
125. Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009; 31: 521-8.
126. Kowal-Vern A, Patel J, Krieger P, Schnitzler E, Zvolanek J, Epstein AJ. Magnetic resonance imaging in an unusual presentation of herpes encephalitis. *Neuropediatrics* 1988; 19: 49-51.
127. Schroth G, Gawehn J, Thron A, Vallbracht A, Voigt K. Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. *Neurology* 1987; 37: 179-83.
128. Mitsufuji N, Ikuta H. Asymptomatic self-limiting white matter lesions in the chronic phase of herpes simplex encephalitis. *Brain Dev.* 2002; 24: 300-3.
129. Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108: E79.
130. Shian WJ, Chi CS. Epstein–Barr virus encephalitis and encephalomyelitis: MR findings. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 690–3.
131. Marjelund S, Tikkakoski T, Tuisku S, Raisanen S. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis. Report of four cases and review of the literature. *Acta Radiol* 2004; 45: 88-94.
132. Misra UK, Kalita J. Movement disorders in Japanese encephalitis. *J Neurol* 1997; 244: 299-303.
133. Misra UK, Kalita J. Overview: Japanese encephalitis. *Prog Neurobiol* 2010; 91: 108-20.



134. Lam K, Tsang OT, Yung RW, Lau KK. Japanese encephalitis in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2005; 11: 182-8.
135. Kumar S, Misra UK, Kalita J, Salwani V, Gupta RK, Gujral R. MRI in Japanese encephalitis. *Neuroradiology* 1997; 39: 180-4.
136. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003; 290: 511-5.
137. Shen WC, Chiu HH, Chow KC, Tsai CH. MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis: an outbreak in Taiwan. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1889-95.
138. Zimmerman RD. MR imaging findings of enteroviral encephalomyelitis: an outbreak in Taiwan. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1775-6.
139. Trotot PM, Vazeux R, Yamashita HK, Sandoz-Tronca C, Mikol J, Vedrenne C et al.: MRI pattern of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in AIDS. Pathological correlations. *J Neuroradiol* 1990; 17: 233-54.
140. Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Booss J, Clifford DB, Cohen B et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1896-1906.
141. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, Valencia I, Hardison HH, Yum S et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics* 2005; 116: 431-6.
142. Hartung HP, Grossman RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology* 2001; 56: 1257-60.
143. Chinnery PF, Cottrell DA, Birchall D, Griffiths TD. Limbic encephalitis: Not a picture to forget. *Neurology* 2004; 62: 1019.
144. Tattevin P, Schortgen F, De Broucker Th, Dautheville S, Wolff M. Varicella-Zoster Virus Limbic Encephalitis in an Immunocompromised Patient. *Scand J Inf Dis* 2001; 33: 786-8.
145. Schott JM, Harkness K, Barnes J, Incisa della Rochetta A, Vincent A, Rossor MN. Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. *Lancet* 2003; 361: 1266-7.

146. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006, 13: 913-22.
147. Koskiniemi M, Vaheri A, Taskinen E. Cerebrospinal fluid alterations in herpes simplex virus encephalitis. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 608-18.
148. Lackner P, Guengoer E, Beer R, Broessner G, Helbok R, Deisenhammer F et al. IgG-index predicts neurological morbidity in patients with infectious central nervous system diseases. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 202.
149. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>, 2003: 45-51.
150. Levine DP, Lauter CB, Lerner AM. Simultaneous serum and CSF antibodies in herpes simplex virus encephalitis. *JAMA* 1978; 240: 356-60.
151. Troendle-Atkins J, Demmler GJ, Buffone GJ. Rapid diagnosis of herpes simplex virus encephalitis by using the polymerase chain reaction. *J Pediatr* 1993; 123: 376-80.
152. Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 17-23.
153. Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1995; 171: 857-63.
154. Tebas P, Nease RF, Storch GA. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model. *Am J Med* 1998; 105: 287-95.
155. Whitley RJ, Gnann JW: The incidence and severity of herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990-2001. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 881-2.
156. Davies NW, Brown LJ, Gonde J, Irish D, Robinson RO, Swan AV et al. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 82-7.
157. Kimura H, Futamura M, Kito H, Ando T, Goto M, Kuzushima K et al. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 1991; 164: 289-93.

158. Kimura H, Aso K, Kuzushima K, Hanada N, Shibata M, Morishima T. Relapse of herpes encephalitis in children. *Pediatrics* 1992; 89: 891-4.
159. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H. Japanese encephalitis and vaccines: past and future prospects. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120 [Suppl 4]: 15–19. DOI 10.1007/s00508-008-1071-9.
160. Koskiniemi M, Piiparinen H, Rantalaiho T, Eränkö P, Färkkilä M, Rähä K et al. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *J Clin Virol* 2002; 25: 293-301.
161. Jääskeläinen AJ, Maunula L. Applicability of microarray technique for the detection of noro- and astroviruses. *J Virol Methods* 2006; 136: 210-6.
162. Jääskeläinen AJ, Piiparinen H, Lappalainen M, Vaheri A. Improved multiplex-PCR and microarray for herpesvirus detection from CSF. *J Clin Virol* 2008; 42: 172-5.
163. Muir P, van Loon AM. Enterovirus infections of the central nervous system. *Intervirology* 1997; 40: 153–66.
164. Storch AG. Methodological overview. In: Storch AG, ed. *Essentials of Diagnostic Virology*. Churchill Livingstone, 2000; New York, 1–23.
165. Polage CR, Petti CA. Assessment of the utility of viral culture of cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1578–9.
166. Davis LE. Diagnosis and treatment of acute encephalitis. *Neurologist* 2000; 6: 145–59.
167. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Frenkel LM, Gruber WC et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001; 108: 223-229
168. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230-8.
169. Valencia I, Miles DK, Melvin J, Khurana D, Kothare S, Hardison H et al. Relapse of herpes encephalitis after acyclovir therapy: report of two new cases and review of the literature. *Neuropediatrics* 2004; 35: 371-6.
170. Erlich KS, Mills J, Chatis P, Mertz GJ, Busch DF, Follansbee SE et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 293-6.

171. Burns WH, Saral R, Santos GW, Laskin OL, Lietman PS, McLaren C et al. Isolation and characterisation of resistant Herpes simplex virus after acyclovir therapy. *Lancet* 1982; 1(8269): 421-3.
172. Wutzler P. Antiviral therapy of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Intervirology* 1997; 40: 343-56.
173. Bitnun A, Ford-Jones E, Blaser S, Richardson S. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2003; 14: 96-107.
174. Miller HG, Gibbons JL. Acute disseminated encephalomyelitis and acute disseminated sclerosis; results of treatment with A.C.T.H. *Br Med J* 1953; 2(4850): 1345-8.
175. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143-6.
176. RamachandranNair R, Parameswaran M, Girija AS. Acute disseminated encephalomyelitis treated with plasmapheresis. *Singapore Med J* 2005; 46: 561-3.
177. Nakano A, Yamasaki R, Miyazaki S, Horiuchi N, Kunishige M, Mitsui T. Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis. *Eur Neurol.* 2003; 50: 225-9.
178. Yan HJ. Herpes simplex encephalitis: the role of surgical decompression. *Surg Neurol* 2002; 57: 20-4.
179. Fowler A, Stödberg T, Eriksson M, Wickström R. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood. *Pediatrics* 2010; 126: e828-35.
180. Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, Nagashima M, Sobue G, Watanabe K et al. Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture, Japan, 1984-90. *Brain Dev.* 1993; 15: 192-7.
181. Ilias A, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. Childhood encephalitis in Crete, Greece. *J Child Neurol.* 2006; 21: 910-2.
182. Aygün AD, Kabakuş N, Celik I, Turgut M, Yoldaş T, Gök U, Güler R. Long-term neurological outcome of acute encephalitis. *J Trop Pediatr* 2001; 47: 243-7.
183. Klein SK, Hom DL, Anderson MR, Latrizza AT, Toltzis P. Predictive factors of short-term neurologic outcome in children with encephalitis. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 308-12.

184. Yoshioka M, Kuroki S, Mizue H: Clinical and electroencephalographic studies of postencephalitic epilepsy. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 480-3.
185. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*. 1996; 37: 24-30.
186. Clarke M, Newton RW, Klapper PE, Sutcliffe H, Laing I, Wallace G: Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48: 294-300.
187. Hosoya M, Ushiku H, Arakawa H, Morikawa A. Low-voltage activity in EEG during acute phase of encephalitis predicts unfavorable neurological outcome. *Brain Dev*. 2002; 24: 161-5.
188. Chen YJ, Fang PC, Chow JC. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *J Child Neurol* 2006; 21: 1047-51.
189. Trinka E, Dubeau F, Andermann F, Hui A, Bastos A, Li LM et al. Successful epilepsy surgery in catastrophic postencephalitic epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 2170-3.
190. Trinka E, Dubeau F, Andermann F, Bastos A, Hui A, Li LM et al. Clinical findings, imaging characteristics and outcome in catastrophic post-encephalitic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 153-62.
191. O'Brien TJ, Moses H, Cambier D, Cascino GD. Age of meningitis or encephalitis is independently predictive of outcome from anterior temporal lobectomy. *Neurology* 2002; 58: 104-9.
192. Zemskaya AG, Yatsuk SL, Samoilov VI. Intractable or partial epilepsy of infectious or inflammatory etiology: recent surgical experience in the USSR. In: Andermann F, ed. *Chronic encephalitis and Epilepsy*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991: 271-9.
193. Lancman ME, Morris HH 3rd. Epilepsy after central nervous system infection: clinical characteristics and outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 1996; 25: 285-90.
194. Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J*. 2008; 49: 1-18.
195. Hahn CD, Miles BS, MacGregor DL, Blaser SI, Banwell BL, Hetherington CR. Neurocognitive outcome after acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 117-23.

196. Jacobs RK, Anderson VA, Neale JL, Shield LK, Kornberg AJ. Neuropsychological outcome after acute disseminated encephalomyelitis: impact of age at illness onset. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 191-7.
197. Tardieu M, Mikaeloff Y. What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? *Eur J Paediatr Neurol* 2004; 8: 239-42.
198. Davison KL, Crowcroft NS, Ramsay ME, Brown DW, Andrews NJ. Viral encephalitis in England, 1989-1998: what did we miss? *Emerg Infect Dis*. 2003; 9: 234-40.
199. Wang IJ, Lee PI, Huang LM, Chen CJ, Chen CL, Lee WT. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based study. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11: 63-9.
200. Samile N, Hassan T. Acute disseminated encephalomyelitis in children. A descriptive study in Tehran, Iran. *Saudi Med J* 2007; 28: 396-9.
201. Tirupathi S, Lynch N, Phelan E, Mc Menamin J, Webb D. Acute demyelinating events with rhombencephalitis: A high-risk subgroup in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12: 137-40.
202. Taylor DA, Ashwal S. Impairment of Consciousness and Coma. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (eds.): *Pediatric Neurology. Principles & Practice*. 4th ed. Mosby, Philadelphia, 2006: 1377-400.
203. Rantala H, Uhari M. Occurrence of childhood encephalitis: a population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 426-30.
204. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66: 75-80.
205. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1565-77.
206. Awaya Y, Fukuyama Y. Epilepsy sequelae of acute encephalitis or encephalopathy (3rd report). *Jpn J Psychiatr Neurol* 1986; 40: 385-7.
207. Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006; 69: 67-9.
208. Stübgen JP. Nervous system lupus mimics limbic encephalitis. *Lupus* 1998; 7: 557-60.

209. Kano O, Arasaki K, Ikeda K, Aoyagi J, Shiraishi H, Motomura M et al. Limbic encephalitis associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 1316-9.
210. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, Oba H, Maeda M, Tsukahara H et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 2004; 63: 1854-8.
211. Kim SS, Chang KH, Kim ST, Suh DC, Cheon JE, Jeong SW et al. Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 125-9.
212. Garcia-Monco JC, Martínez A, Brochado AP, Saralegui I, Cabrera A, Beldarrain MG. Isolated and reversible lesions of the corpus callosum: a distinct entity. *J Neuroimaging* 2010; 20: 1-2. Epub 2009 Sep 11.
213. Maeda M, Tsukahara H, Terada H, Nakaji S, Nakamura H, Oba H et al. Reversible splenial lesion with restricted diffusion in a wide spectrum of diseases and conditions. *J Neuroradiol* 2006; 33: 229-36.
214. Surtees R, DeSousa C. Influenza virus associated encephalopathy. *Arch Dis Child* 2006; 91: 455–6.
215. Maeda M, Shiroyama T, Tsukahara H, Shimono T, Aoki S, Takeda K. Transient splenial lesion of the corpus callosum associated with antiepileptic drugs: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2003; 13: 1902-6.
216. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno Y. Influenza-Associated Encephalitis/Encephalopathy with a Reversible Lesion in the Splenium of the Corpus Callosum: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Neuroradiology* 2004; 25: 798-802.

## 10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

### 10.1. A dolgozat alapjául szolgáló saját közlemények

#### 10.1.1. Folyóirat-cikkek

1. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Ferencz T: MR-vizsgálatok varicella-encephalitisben. *Pediáter* 1995; 4 (1): 46-8.
2. **Liptai Z**: Human herpesvirus-6 okozta infekciók. *Lege Artis Medicinae* 2000; 10: 592-7.
3. **Liptai Z**, Kulcsár A, Mihály I, Barsi P, Kahulits K: Bilateralis striatum laesio varicella kapcsán. *Pediáter* 2001; 10: 83-6.
4. **Liptai Z**, Gellért M, Kulcsár A, Bán É, Mihály I, Barsi P, Berta Cs: Gyermekkori neuroinfekciók kórházunk beteganyagában - 3 év tapasztalata. *Pediáter* 2002; 11: 33-5.
5. **Liptai Z**: Heveny csecsemő- és gyermekkori intracranialis infekciók első ellátása. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2003; 2: 15-21.
6. **Liptai Z**: A kullancsok által terjesztett betegségekről. *GyógyHírek* 2004; 9: 6-7.
7. **Liptai Z**, Mihály I, Kulcsár A, Barsi P, Vásárhelyi B, Kocsis I: Bilateral Striatal Lesion Associated with Varicella. *Neuropediatrics* 2005; 36: 117-9. **IF: 1.377**
8. **Liptai Z**, Papp E, Barsi P, Szalai E, Mihály I, Csomor J, Jelenik Zs: Progressiv multifocalis leukoencephalopathia gyermekkorban. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2006; 13: 60-3.
9. **Liptai Z**: Kullancsok közvetítette idegrendszeri kórképek. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2007; 6: 107-12.
10. **Liptai Z**, Papp E, Barsi P, Mihály I, Szalai E, Csomor J, Jelenik Zs: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in an HIV-Infected Child. *Neuropediatrics* 2007; 38: 32-5. **IF: 1.225**
11. **Liptai Z**: Egy megelőzhető neuroinfekció, a kullancsencephalitis. *Praxis* 2008; 17: 177-81.
12. Neuwirth M, Paraicz É, **Liptai Z**: Pusztító epilepsziás encephalopathia - pseudoencephalitis, a katasztrófaepilepsziák új alcsoportjának előfordulása osztályunk betegei között. *Ideggyógyászati Szemle* 2008; 61: 391-6.



13. Ujhelyi E, Szűcs A, **Liptai Z**: Miért oltunk a varicella ellen? Gyermekorvos Továbbképzés 2009; 8: 146-50.
14. **Liptai Z**, Ujhelyi E, Mihály I, Rudas G, Barsi P: Akut disszeminált encephalomyelitis gyermekkorban. Idegyogy Sz 2009; 62: 244-54.
15. **Liptai Z**: A varicella neurológiai szövődményei. Hazai és nemzetközi tapasztalatok. Gyermekgyógyászat 2009; 60: 176-9.
16. Ujhelyi E, **Liptai Z**: Neuroinfekciók. Gyermekorvos Továbbképzés 2009; 8: 233-7.
17. **Liptai Z**, Ferenczi E: Kullancsencephalitis gyermekkorban - esetismertetés. Gyermekorvos Továbbképzés 2010; 9: 53-6.
18. **Liptai Z**, Ferenczi E: A kullancsencephalitisről egy eset kapcsán. Praxis 2010; 19: 13-7.
19. **Liptai Z**: Egy megelőzhető betegség, a kullancsencephalitis. Gyógyszerész Továbbképzés 2010; 4: 58–60.
20. **Liptai Z**, Ferenczi E: A kullancsencephalitisről egy eset kapcsán. Házi orvos Továbbképző Szemle 2010; 15: 94-7.
21. **Liptai Z**: A japán encephalitisről. Praxis 2010; 19: 31-3.
22. **Liptai Z**: A japán encephalitis epidemiológiája, klinikuma és megelőzése. Házi orvos Továbbképző Szemle 2010; 15: 300-2.
23. **Liptai Z**: A japán encephalitis epidemiológiája, klinikuma és megelőzése. Gyermekorvos Továbbképzés 2010; 9: 146-8.
24. Mihály I, Kolozsi T, **Liptai Z**, Lukács A, Molnár P, Budai J, Prinz G, Ábrahám A, Palánszky M, Dóczy J: Tapasztalatok a heveny központi idegrendszeri fertőzések herpes simplex vírus-1/2 diagnosztikájában a multiplex nested PCR- és a fluoreszcens jelzésű antitestválasz-vizsgálat kombinációjával. Orv Hetil 2010; 151: 1896-903.
25. **Liptai Z**: VZV okozta neurológiai kórállapotok. Gyermekorvos Továbbképzés 2011; 10: 6-9.

26. Reuter G, Új M, Pankovics P, Kolozsi T, Mihály I, **Liptai Z**, Boros Á: A humán parechovírusok klinikai jelentősége és első hazai azonosítása. Orv Hetil 2011; 152: 1007-12.
27. **Liptai Z**, Fogarasi A: A kullancsencephalitis klinikai formái, következményei különböző korcsoportokban. Gyermekgyógyászat 2012; 63: 130-3.
28. **Liptai Zoltán**, Fogarasi András: A kullancsencephalitis klinikai formái, következményei különböző korcsoportokban. Háziorvos Továbbképző Szemle 2012; 17: 277-80.
29. **Liptai Z**, Ivády B, Barsi P, Várallyay Gy, Rudas G, Fogarasi A: Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. Ideggy Szle (Submitted 25-01-2012)

#### **10.1.2. Kongresszusi absztraktok**

1. **Liptai Z.**, Mihály I., Barsi P., Kulcsár A., Kahulits K.: Bilateral striatal lesion related to chickenpox. European Journal of Paediatric Neurology 2001; 5: A87.
2. **Liptai Z**, Kulcsár A, Mihály I, Barsi P, Gesztes É: Gyermekkori encephalitisekkel szerzett tapasztalataink. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2002; 9 (1.szuppl.): S18.
3. **Liptai Z**, Barsi P, Mihály I: Acute symptomatic seizures and epilepsy related to childhood encephalitis. Epilepsia 2003; 44 (Suppl. 8): p76.
4. **Liptai Z**, Szabó Zs, Mihály I, Barsi P, Kahulits K: Non-paraneoplastic limbic encephalitis. Eur J Paediatr Neurol 2005; 9: 200-1.
5. **Liptai Z**, Papp E, Barsi P, Mihály I, Csomor J, Jelenik Zs: Progresszív multifocalis leukoencephalopathia gyermekkorban. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2005; 12 (1.szuppl.): S21.
6. **Liptai Z**, Barsi P, Ujhelyi E: Acute Disseminated Encephalomyelitis. Eur J Paediatr Neurol 2008; 12, S1: S73.
7. **Liptai Z**: Neurological complications of varicella-zoster virus infections. Eur J Paediatr Neurol 2009; 13, S1: S102.
8. Papp E, Ujhelyi E, **Liptai Z**: HSV encephalitis kezelése a gyermekintenzív osztályon. Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2009; 9 (suppl.1): 41.

9. Ujhelyi E, Benke P, **Liptai Z**, Markia B: Dekompressziós craniectomia – új lehetőség a gyermekkori neuroinfekciók kezelésében? *Gyermekgyógyászat* 2011; 62: 242.

## **10.2. Egyéb, jelentősebb közlemények**

### **10.2.1. Folyóirat cikkek**

1. **Liptai Z**, Bors Zs, Kálmánchey R: K-vitamin hiányos agyvérvzés csecsemőkorban. *Pediáter* 1994; 3: 26-30.
2. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Rudas G, Farkas Á: Septo-opticus dysplasia (De Morsier syndrome). *Orv Hetil* 1996; 137: 1705-9.
3. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Almássy Zs, Gaszner A: Benignus familiaris újszülöttkori convulsiók. *Pediáter* 1996; 5: 91-3.
4. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Siska É, Karcagi V: A II. típusú spinalis izomatropia klinikai képének elemzése. *Pediáter* 1998; 7: 93-4.
5. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Marschalkó M, Barsi P: Hypomelanosis Ito (incontinentia pigmenti achromians). *Orv Hetil* 1998; 139: 2587-91.
6. **Liptai Z**: Gyermekkori Guillain-Barré szindróma sikeres kezelése intravénás gammaglobulinnal. *Transzfúzió* 2000; 33 (4.különsz.): 29-33.
7. **Liptai Z**, Benyó G, Rényi I, Urbanek K, Bognár L, Kónya E, Bálint K: Subcut meningitis tüneteivel induló leptomeningealis gliomatosis. *Pediáter* 2001; 10: 106-8.
8. **Liptai Z**, Gyarmati É, Kulcsár A, Cenni B, Faggyas A: Az ornitin-transzkarbamiláz-hiány fatális lefolyású késői formája. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2001; 54: 385-91.
9. **Liptai Z**, Barsi P, Sárvári Cs, Szakáll Sz: Meningitis basilaris csecsemő- és gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat* 2005; 56: 187-95.
10. **Liptai Z**, Barsi P, Kahulits K, Mihály I: Akut myelitis csecsemő- és gyermekkorban. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2005; 12: 17-22.
11. **Liptai Z**, Fekete F: A lázgörcs klinikuma: diagnosztikus és terápiás megfontolások. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2005; 4: 215-8.

12. Renault F, Nicot F, **Liptai Z**, Benharrats T, Fauroux B. Congenital diaphragm weakness without neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1201-5.  
**IF: 2.594**
13. **Liptai Z**: A meningococcus betegségről. *Praxis* 2008, 17: 503-8.
14. Ivády B, **Liptai Z**, Újhelyi E, Balázs Gy: Pneumococcus-meningitis gyermekkorban – kilenc és fél év tapasztalata a Szent László Kórházban. *Clin Neurosci/Ideggyszle* 2008, 61: 385-90.
15. Kollár K, **Liptai Z**, Rosdy B, Móser J: Guillain-Barré szindróma gyermekkorban. *Clin Neurosci/Ideggyszle* 2009; 62: 399-404.
16. Móser J, **Liptai Z**, Veres É, Rosdy B, Kollár K: Akut myelitis transversa gyermekkorban. *Clin Neurosci/Ideggyszle* 2009; 62: 405-10.
17. Kállay K, **Liptai Z**, Benyó G, Kassa C, Goda V, Sinkó J, Tóth Á, Kriván G. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in Lesch-Nyhan syndrome. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 193-6. **IF: 2.343**
18. Szabó L, Siegler Z, Zubek L, **Liptai Z**, Körhegyi I, Bánsági B, Fogarasi A. A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2012; 53: 565-70. **IF: 3.955**
19. Valálik I, van der Knaap MS, Scheper GC, Jobbágy A, **Liptai Z**, Csókay A. Long-term tremor control with bilateral Vim-DBS in vanishing white matter disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 May 24. [Epub ahead of print] **IF: 3.245**

### 10.2.2. Könyvfejezet

**Liptai Zoltán**: Purulens és serosus meningitisek. In: Tulassay Tivadar, MTA TKI/MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport (szerk.): Gyermekgyógyászati útmutató 2004. Diagnosztikus és terápiás ajánlások gyermekgyógyászati kórképekhez és tünetekhez. A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium által kidolgozott 28 új ajánlás. Budapest: Medition Kiadó, 2004; 61-71.

### 10.2.3. Kongresszusi absztraktok

1. **Liptai Z**, Mészner Zs, Kalocsai K, Barsi P: Conservatively treated multiple brain abscess. *Brain & Development* 2002; 24: 492.

2. **Liptai Z**, Sárvári Cs, Barsi P: Tuberculous meningitis. 21<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Book of Abstracts, 2003; 47.
3. **Liptai Z**: Acute cerebellar ataxia. Eur J Paediatr Neurol 2007; 11, S1: S24.
4. Hadzsiev K, Komlósi K, Polgár N, Janicsek I, **Liptai Z**, Melegh B: Monogénis epilepsziák genetikai vizsgálata – kezdeti tapasztalatok. Gyermekgyógyászat 2011; 62: 195.