

Pregledni članek / Review article

ENCEFALITIS IN MIELITIS

ENCEPHALITIS AND MYELITIS

M. Arnež

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

V preglednem prispevku prikazujemo definicije, pogostost bolezni in epidemiologijo, etiologijo, patogenezo in patologijo, klinično sliko, napoved izida bolezni, diagnozo, diferencialno diagnozo, zdravljenje in preprečevanje pri otrocih z encefalitisom in mielitisom.

Ključne besede: otrok, encefalitis, mielitis.

ABSTRACT

This review article describes definitions, the incidence and epidemiology, aetiology, pathogenesis and pathology, the clinical picture, prognosis, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prevention in children with encephalitis and myelitis.

Key words: child, encephalitis, myelitis.

DEFINICIJE

Encefalitis je vnetje možganov, ki povzroča klinično jasno motnjo v delovanju možganov (1–3). Klinična diagnoza encefalitis temelji na merilih, ki jih prikazujemo v Tabeli 1 (1, 2).

Mielitis je vnetje hrbtenjače, ki povzroča klinično jasno motnjo v delovanju hrbtenjače. V različnem

obsegu lahko zajame različne strukture hrbtenjače. Transverzni mielitis je prečno vnetje, omejeno na en segment ali več segmentov hrbtenjače (4–8), in je redkejši od encefalitisa (6).

Vnetje lahko hkrati zajame možganske ovojnice in možgane (meningoencefalitis), možgane in hrbte-

Tabela 1. Merila za klinično diagnozo encefalitis (1, 2).

Table 1. Diagnostic criteria for encephalitis (1, 2).

I. glavno merilo (obvezno)	
	spremenjeno duševno stanje (motnja zavesti, letargija, spremembe osebnosti), ki traja >24 ur, brez drugega jasnega vzroka
II. pomožna merila (2 – možen encefalitis; ≥ 3 – verjeten ali potrjen encefalitis)	
1.	izmerjena telesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ob pregledu ali 72 ur pred pregledom ali po njem
2.	generalizirane ali parcialne konvulzije (krči), ki jih ne moremo pripisati že znani epilepsiji
3.	novi žariščni nevrološki znaki
4.	pleocitoza možganske tekočine (koncentracija levkocitov $\geq 5 \times 10^6/\text{l}$ likvorja)
5.	encefalitične spremembe možganov na slikovnih preiskavah, ki so nastale na novo ali so videti akutne
6.	elektroencefalogram, ki je značilen za encefalitis in ni posledica drugih bolezni

njačo (encefalomielitis) ali vse tri strukture osrednjega živčevja (OŽ) (meningoencefalomielitis) (5).

POGOSTOST BOLEZNI IN EPIDEMIOLOGIJA

Encefalitis je razmeroma redka bolezen, ki pogosto ogrozi bolnikovo življenje. Letna pojavnost encefalitisa je 0,07–12,6/100.000 prebivalcev (9) in je pogostejši pri otrocih (10). V zahodnih državah je letna pojavnost encefalitisa 6,3–7,4/100.000 prebivalcev, pri otrocih 10,5–13,8/100.000 otrok (11), pri dojenčkih pa 13,7–18,4/100.000 dojenčkov (12). S starostjo otrok se letna pojavnost encefalitisa zmanjšuje; slaba polovica bolnikov je mlajša od štirih let, približno 28 % je starih 5–8 let, 16 % bolnikov do 12 let in 11 % bolnikov 13–17 let (13). Pogostejše zbole vajo moški (4, 6, 9, 13, 14). Epidemiologija encefalitisa se zaradi uvedbe cepljenja proti nekaterim znanim povzročiteljem, kot sta virus klopne meningoencefalitisa (KME) in virus *Varicella zoster* (VZV), ter zaradi porajajočih se povzročiteljev bolezni spreminja (10). Po podatkih iz literature narašča pojavnost akutnega diseminiranega encefalomielitisa (ADEM), ki ni posledica okužbe (12). Več bolnikov z encefalitisom je pozimi in spomladi (9). Izjema je KME, saj največ otrok s

KME zboli julija, kar sovпада z aktivnostjo klopov. Bolezen povzroča virus KME, ki ga prenaša povzročitelj *Ixodes ricinus*. Okužba v večini primerov nastane zaradi vboda okuženega klopa, približno 1 % okužb pa je posledica uživanja okuženega nepasteriziranega mleka ali mlečnih izdelkov. Letna pojavnost KME pri otrocih je 0,253–16,5/100.000 otrok, mlajših od 15 let. V Sloveniji je pojavnost KME pri otrocih – verjetno zaradi nizke precepljenosti otrok v Sloveniji proti KME – ena najvišjih v Evropi (14). Encefalitis, ki ga povzroča virus herpes simpleks tipa 1 (HSV-1), se pojavlja vse leto (10).

Pojavnost subakutnega sklerotizirajočega panencefalitisa (SSPE) je 1/1700 otrok, ki zbolijo z ošpicami pred petim letom starosti (5).

Mielitis je zelo redka bolezen, ki se pojavlja sporadično. Poliomyelitis je tudi danes endemičen v Afganistanu, Nigeriji in Pakistanu (8).

ETIOLOGIJA

Encefalitis povzročajo virusi, bakterije, glive in paraziti. Pojavi se lahko po cepljenju ali pa je posledica parameningealnih okužb. Najpogostejši povzročitelji so HSV, VZV in enterovirusi, v Sloveniji tudi virus KME. Lahko je tudi posledica neinfekcijskih

bolezni, kot so avtoimunski encefalitis, sistemske bolezni, žilne bolezni in rak (2, 3, 9, 15).

Najpogostejši vzrok encefalitisa pri otrocih je okužba, najpogostejši povzročitelji pa so virusi (12). Vsaj 100 od 200 virusov, ki povzročajo bolezen pri ljudeh, lahko okuži osrednje živčevje ali povzroči nevrolško bolezen z imunskimi mehanizmi (10). Povzročitelj encefalitisa pri otrocih je odvisen od geografskega področja bivanja (Tajska – denga, Japonska – virus japonskega encefalitisa, Finska – VZV in enterovirusi, Avstralija – virus Murray valley in virus Kunjin) (12). V Sloveniji je najpogostejši vzrok akutnega encefalitisa pri otrocih okužba z virusom KME (16).

Porajajoče se okužbe so okužbe z virusom zahodnega Nila v Afriki, na Bližnjem vzhodu in v ZDA, z virusom Nipah v Indiji, Bangladešu in južni Aziji, z virusom Chikungunya v Afriki, Indiji in jugovzhodni Aziji ter na zahodni polobli s parehovirusom, ki povzroča hudo bolezen novorojencev (10). Ko se je leta 1999 v ZDA pojavil virus zahodnega Nila, se je število prijavljenih bolnikov z encefalitisom močno povečalo. Relativno stalno je število okuženih z virusom La Crosse in z virusom vzhodnega konjskega encefalitisa. V Afriki in Indiji je pogosta steklina, v Aziji je endemična okužba z virusom japonskega encefalitisa, v Evropi pa KME (10).

Pri popotnikih so vzrok encefalitisa malarija, tuberkuloza, denga, steklina, virus japonskega encefalitisa, virus vzhodnega konjskega encefalitisa, virus zahodnega Nila, KME, tripanosomioza, cisticerkoza in shistosomoza (11).

Pri otrocih z imunsko pomanjkljivostjo encefalitis povzročajo HSV, VZV, virus Epstein-Barr (EBV), virus citomegalije (CMV), humani herpesvirus 6 (HHV-6), humani herpesvirus 7 (HHV-7), parvovirus B19, virus ošpic, virus zahodnega Nila, poliomavirus BK, poliomavirus JC, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, humani virus imunske pomanjkljivosti (HIV), *Cryptococcus neoformans*,

Toxoplasma gondii, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* in *Listeria monocytogenes* (11).

Med dobro opredeljenimi vzroki encefalitisa pri otrocih so *Mycoplasma pneumoniae* (7–8 %), *Mycobacterium tuberculosis* (1%), *Balamuthia mandrillaris* (0,7 %), enterovirusi (4–12 %), rotavirusi (2 %), HSV (1–10 %), HHV-6 (2 %), HHV-7 (1,3–5,7 %), EBV (2 %), VZV (0,7 %), respiratorni sincicijski virus (RSV) (2 %), CMV (1–2 %), virus influence (1–3 %), adenovirusi (1 %), virus ošpic (0,7 %), virus parainfluence in parvovirus B19 (4, 10, 12, 17). Avtoimunski encefalitis ugotavljamo pri približno eni tretjini otrok z encefalitisom (4). V raziskavi California Encephalitis Project so etiologijo encefalitisa ugotovili pri samo 16 % otrok z encefalitisom: pri 69 % izmed njih so odkrili virusno okužbo, pri 20 % bakterijsko okužbo, pri 7 % prionsko okužbo, pri 3 % zajedavsko okužbo in pri 1 % glivno okužbo. Najpogostejši virusni povzročitelj je bil HSV (18). Etiologija encefalitisa ostane nepojasnjena v kar 28–75 % (4, 12, 19).

Povzročitelji mielitisa so enaki kot povzročitelji encefalitisa. Akutni flakcidni mielitis, ki je podoben poliomielitisu, najpogosteje povzročajo enterovirusi tipov 70, 71 in D68, coxsackievirus A7 in ehovirus (7, 8).

PATOGENEZA IN PATOLOGIJA

Encefalitis lahko nastane zaradi neposrednega vdora povzročitelja v možgane z aktivnim retrogradnim transportom po živcih, z reaktivacijo povzročitelja, ki je že v živčevju, iz krvi ali z imunskimi celicami. Povzročitelj se v živčevju pomnoži, okvari celice in povzroči okolno vnetje z okvaro tkiva ali ishemijo zaradi vaskulitisa. Lahko je posledica aberantnega imunskega odziva v možganih, lahko pa avtoimunski odziv pozneje sproži tudi sam povzročitelj okužbe (2).

Patologija virusnega encefalitisa je odvisna od virusnega bremena, nevrotropnosti virusa (sposobnost vstopa v osrednje živčevje ali nevroinvazivnost, sposobnost okužbe živčnih celic ali nevrovirulenca), citopatskega učinka, delovanja osrednjega živčevja (nemoteno delovanje krvno-možganske pregrade, humoralni imunski odziv) in imunskega odziva gostitelja na okužbo (5, 10). Vstopno mesto virusa v telo so lahko sluznica dihal (ošpice, mumps), sluznica prebavil (enterovirusi), sluznica spolovil (virus herpes simpleks 2, HSV-2) ali koža (KME, VZV). Nevrotropni virusi vstopijo v osrednje živčevje po dveh poteh, tj. hematogeno in po perifernih ali možganskih živcih (5), lahko pa jih v osrednje živčevje vnesemo tudi z vsaditvijo umetnih materialov (10). Nekateri virusi vstopajo po obeh poteh. Možgani so zaščiteni pred virusi s krvno-možgansko pregrado. Virusi pridejo iz krvi v osrednje živčevje na več načinov: 1) z okužbo endotelnih celic ter neposrednim vdorom skozi krvno-možgansko pregrado; 2) skozi horoidni pletež, ki ni v celoti obdan s krvno-možgansko pregrado; 3) z okuženimi hematopoetskimi celicami iz kostnega mozga ali 4) skozi okvarjeno krvno-možgansko pregrado zaradi vnetja (5). Virusi, ki ostanejo pretežno v celicah možganskih ovojníc in ob možganskih ventriklih, povzročijo meningitis. Virusi, ki vdrejo v parenhim, povzročijo encefalitis in mielititis, pogosto pa hkrati izzovejo tudi vnetje možganskih ovojníc (5).

Nevropatološke spremembe, ki nastanejo v osrednjem živčevju, so značilne za encefalitis, niso pa specifične. Nekateri virusi (virus vzhodnega konjskega encefalitisa, virus zahodnega konjskega encefalitisa, virus venezuelskega konjskega encefalitisa, enterovirusi) neposredno okužijo nevrone možganov in hrbtenjače. Možgani so edematozni in hiperemični. Spremlja jih močna limfocitna infiltracija možganskih in hrbtenjačnih ovojníc. Skoraj v vseh delih sivine osrednjega živčevja ugotavljamo mikroskopske okvare tkiva, ki se kažejo s perivaskularnimi limfocitnimi infiltrati, vnetnimi infiltrati celic glije, nekrozo živčnih celic in nevronofagijo. Alfa-

virusi s stimulacijo sproščanja vnetnih citokinov in ekscitatornih aminokislin še dodatno prispevajo k smrti nevronov. Pri KME na potek in izid okužbe vplivajo tako virusni kot tudi imunski dejavniki. Glede na neravnovesje med virusnim bremenom in stopnjo vnetnega odziva so za propad nevronov verjetno bolj odgovorni imunopatogeni mehanizmi. Okvare tkiva so najbolj izrazite v podaljšani hrbtenjači, ponsu, malih možganih, možganskem deblu, bazalnih ganglijah, talamusu in hrbtenjači (5).

Imunska pomanjkljivost je lahko vzrok smrtnega encefalitisa, dedna dovzetnost za okužbo s posameznimi povzročitelji (KME, HSV-1) pa vzrok hudega poteka bolezni s trajnimi nevrološkimi okvarami (10).

Nevropatogeneza je odvisna tudi od starosti bolnika z encefalitisom. Virus japonskega encefalitisa povzroča okužbo možganov praviloma pri otrocih, virus St. Louis in virus zahodnega Nila pa pretežno pri starejših odraslih. Virus japonskega encefalitisa povzroči številne žariščne nekroze z izgledom »prerešetanih« možganov. Virus zahodnega Nila povzroča številne nekrotične spremembe, gliozo in vnetne infiltrate predvsem v možganskem deblu, možganski skorji, hipokampusu in malih možganih, zaradi vnetja pa razpade krvno-možganska pregrada (5).

Nevrotropni virusi lahko okvarijo nevrone tudi posredno. Primer sta okvari HAND (angl. *HIV-associated neurocognitive disorders*) in HAD (angl. *HIV-associated dementia*), ki se kažeta s hudo kognitivno in motorično okvaro. Ob prvi okužbi s HIV virus z imunskimi celicami vstopi v osrednje živčevje ter se pomnožuje v makrofagih in mikroglijji ob možganskih ventriklih. Sčasoma se genetsko spremeni – ni več odvisen od receptorjev na površini limfocitov CD4⁺ T, ampak postane odvisen od makrofagov in lahko povzroči encefalitis. Sproščajo se citokini in kemokini, ki ustvarijo novo protivnetno okolje, uničujejo za nevrone (5).

Pri okužbi z virusom stekline ugotavljamo v osrednjem živčevju zelo malo nevropatoloških sprememb. V možganskem deblu in talamusu so izraženi edem, perivaskularni infiltrati, gliozna in vozlički mikroglije. Imunski odziv gostitelja in delovanje nevronov sta zavrta (5).

Encefalitis lahko povzročijo tudi latentni virusi. Z virusom John Cunningham (JCV) je okužena približno polovica odraslih oseb. Pri osebah s pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo lahko ta poliomavirus povzroči napredujočo večžariščno levkoencefalopatijo. Nevrotropni JCV se ponovno aktivira v pomagalkah CD4⁺ T, verjetno z limfociti B migrira v osrednje živčevje, prestopi krvno-možgansko pregrado in okuži oligodendrocite. V možganih nastanejo številne žariščne demielinizacije nevronov (5).

Reaktivacija HSV v trigeminalnem gangliju lahko povzroči encefalitis. Nevropatološko sliko sestavljajo perivaskularni vnetni infiltrati, eozinofilija, okuženi nevroni in nevronofagija. Praviloma sta prizadeta frontalni in temporalni možganski reženi (5).

Virus ošpic lahko povzroči trajno okužbo možganov, ki jo imenujemo subakutni sklerotizirajoči panencefalitis (angl. *subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE). Na celični ravni so nevroni možganov in celice glije kronično okuženi z virusom. Vnetni in imunski odziv gostitelja sta dobra, vendar telo ni virusa ni sposobno odstraniti. Virus se kljub visoki ravni specifičnih nevtralizacijskih protiteles nemočno širi iz nevrone v nevron. Morda imajo prav specifična nevtralizacijska protitelesa pomembno vlogo v nevropatogenezi bolezni (5).

Akutni hemoragični encefalitis možganskega debla je pogosto smrtna bolezen, ki nastane zaradi okužbe (HHV-7, HHV-6, HSV, VZV, EBV, CMV, *M. pneumoniae*), postinfekcijskega vnetja, vnetnega encefalomielitisa, hemoragičnega akutnega diseminiranega encefalomielitisa (ADEM), akutnega nekrotizirajočega encefalomielitisa otroške dobe

(influenca A, enterovirusi, dedno) ali aktivnega hemoragičnega encefalitisa (Hurstova bolezen) (20).

Za okužbo osrednjega živčevja s povzročiteljem *M. pneumoniae* sta odgovorna tako neposredni nevropatogeni mehanizem (prodromalno obdobje je krajše od 7 dni ali ga sploh ni) kot posredni nevropatogeni mehanizem (prodromalno obdobje je daljše od 7 dni) (7).

Mielitis nastane zaradi neposrednega vdora povzročitelja v hrbtenjačo (praviloma s krvjo, redkeje po perifernih živcih), zaradi imunskega dogajanja ali zaradi motnje v preskrbi tkiva s kisikom, ki je posledica motenega pretoka v hrbtenjačnih žilah. Virus poliomielitisa, virus zahodnega Nila, enterovirus tipa 71, virus KME in virus japonskega encefalitisa lahko prestopijo iz krvi v motorične nevrone sprednjih rogov hrbtenjače in povzročijo izrazito perivaskularno vnetje.

Za paralitično obliko stekline je značilna huda bolečina na mestu ugriza stekle živali in motorična ohromelost prizadetega uda, ki se hitro razširi na nasprotni ud. Hudo vnetje uniči nevrone v sprednjih rogovih hrbtenjače, prizadete psa so tudi senzorične korenine, ki izstopajo iz zadnjih rogov hrbtenjače. Virus stekline povzroči segmentno demielinizacijo spinalnih in perifernih živcev (5).

KLINIČNA SLIKA

Glavne značilnosti encefalitisa so vročina, glavobol, bruhanje, otrplost tilnika in spremembe duševnega stanja z difuznimi ali žariščnimi nevrološkiimi znaki (15). Klinična slika encefalitisa je odvisna od številnih dejavnikov, kot so povzročitelj, bolnikova starost, bolnikovo imunske stanje, sezona bolezni, geografsko področje, stik z obolelimi osebami, živalmi in prenašalci, spolni stik, poklic, prostčasne dejavnosti, potovanja, področje vnete možganovine, pridruženi simptomi in znaki zunaj živčevja idr. (1, 2, 9). Encefalitis je lahko difuzen,

večžariščni ali žariščni. Bolnik z encefalitisom ima motnje zavesti, kognitivne motnje, vedenjske motnje, psihozo, spremembe osebnosti, motnje gibanja, žariščne nevrološke znake, flakcidno paralizo in krče (1–3, 9). Bolezen se lahko prične nenadno ali postopno, poteka pa hitro ali počasi napreduje. Poteka lahko dvofazno. Prvi fazi z nespecifičnimi simptomi, kot so vročina, glavobol, bolečine pri požiranju in slabo počutje, sledi prosti interval, temu pa druga faza s pozitivnimi znaki meningitisa ter s simptomi in znaki encefalitisa.

Inkubacijska doba encefalitisa je navadno 1–21 dni, pri steklini in SSPE lahko tudi več let (5, 10). Sistemski simptomi in znaki encefalitisa so slabo počutje, vročina, bolečine pri požiranju, mrzlica, slabost, bruhanje, driska, izpuščaj, povečane bezgavke, bolečine v sklepih in mišicah ter otrplost tilnika. Hud encefalitis poteka s hipotenzijo ali hipertenzijo, šokom, hepatitisom, ledvično odpovedjo, dihalno odpovedjo ali smrtjo zaradi sistemskih zapletov (10). Makulopapulozni izpuščaj povzročajo virus zahodnega Nila, virus ošpic, virus rdečk, HHV-6, EBV in drugi. Mehurčke imajo bolniki, okuženi z VZV, HSV in enterovirusi. Drisko povzročajo enterovirusi in enterični virusi. Nevrološki simptomi in znaki so glavobol, izraženi znaki meningitisa, motnje vida, nenormalno odzivanje zenic, vedenjske motnje, krči, motnje učenja, ataksija, tremor, hiperrefleksija, hemipareza, motnja zavesti idr. (6, 10). Vročino ima 77 % otrok z encefalitisom, krče 54 %, glavobol 43 %, ohromelost in piramidne znake 37 %, okužbo dihal 35 % in agitiranost 37 % otrok z encefalitisom (4). Encefalitis je pomemben vzrok akutnih konvulzij in postencefalitisne epilepsije (13). Delni ali generalizirani krči se pojavijo pri 10–50 % otrok z encefalitisom. Enostavni in kompleksni žariščni krči so značilni za HSV-encefalitis, encefalitis La Crosse, enterovirusni encefalitis, EBV-encefalitis, encefalitis zaradi okužbe z *M. pneumoniae* in vzhodni konjski encefalitis. Epileptični status je lahko začetek bolezni ali pozni zaplet (10, 13). Akutne konvulzije so pri 27 % žariščne, pri 32,2 % generalizirane tonično klonične, pri 12,1 %

mioklonične in pri 28,7 % otrok z encefalitisom sekundarno generalizirane (13). Otroci z encefalitisom imajo v poteku bolezni eno epizodo krčev v 18 %, dve ali več epizod v 49 %, epileptični status v 22 % in refraktarni epileptični status v 11 % (13).

Srednja inkubacijska doba KME pri otrocih je 12 dni (razpon 1–55 dni). Bolezen praviloma poteka v dveh obdobjih. Drugo obdobje pri 72 % poteka kot meningitis, pri 26 % kot meningoencefalitis in pri 3 % kot meningoencefalomielitis. Ob sprejemu v bolnišnico pri večini otrok ugotavljamo glavobol, bruhanje, zvišano telesno temperaturo in znake meningitisa. Tremor in fotofobijo ima 25 % oz. 10 % otrok s KME. Vrtoglavica, tremor, motnje ravnotežja in koordinacije gibov se lahko pojavijo tudi pozneje. Akutna bolezen pri otrocih poteka v lažji obliki kot pri odraslih (14).

Inkubacijska doba SSPE je 6–13 let. Bolezen se začne s kognitivnimi motnjami, ki jim sledijo krči in slabšanje nevrološkega stanja vse do kome in smrti (5).

Avtoimunski encefalitis nastane akutno ali subakutno. V ospredju klinične slike so agitiranost, anksioznost, paranoja, motnje spomina, vidne in slušne halucinacije, nenormalni gibi, horeoatetoz, orofacialna diskinezija, mutizem in katatonija (10). Otroci s Hashimotovim encefalitisom zbolijo akutno ali subakutno, bolezen pa se kaže s krči, »migrenskim« glavobolom in akutnimi žariščnimi nevrološkimi izpadi (10).

Klinična slika mielitisa je odvisna od obsega vnetih sprememb in mesta vnetja v hrbtenjači. Zajame lahko celoten presek hrbtenjače (transverzni mielitis), samo sivino ali samo belo živčevje. Pri transversnem mielitisu so v ospredju klinične slike ohlapna paraliza, odsotni proprioceptivni refleksi, slika spinalnega šoka s hipotenzijo in izpad senzibilitete kavalno od mesta okvarjene hrbtenjače. P prizadetost vegetativnega živčevja se kaže z motnjami uriniranja. Za akutni flakcidni mielitis, ki je lahko

Tabela 2. Nevrološke okvare in smrtnost pri otrocih z encefalitisom glede na povzročitelja (10).

Table 2. Neurological sequelae and case-fatality rate in children with encephalitis according to aetiology (10).

Povzročitelj	Nevrološke okvare (%) [*]	Smrtnost (%)
virus vzhodnega konjskega encefalitisa	50	40
virus japonskega encefalitisa ¹	50	40
virus La Crosse	<15	<1
virus St. Louis ²	<15	<1
virus zahodnega Nila ²	20	10
EBV	10	≤10
HSV	≥40	≤10
virus ošpic	50	20
enterovirus	<10	<1
virus stekline	0	100

Opombe: ^{*} motorične, kognitivne, vedenjske, vidne, psihiatrične motnje, epilepsija, okvare možganskih živcev; EBV – virus Epstein-Barr; HSV – virus herpes simpleks; ¹ pretežno otroci; ² pretežno odrasli.

bulbarni, spinalni ali spinobulbarni, so značilni ohlapna ohromelost proksimalnih mišičnih skupin, znižan tonus mišic, odsotni kitni refleksi, siljenje na vodo ali retenca urina, zaprtje, periferna okvara obraznega živca, disfagija, disartrijska, trizmus, bolečine v vratu in križu, disfonija, povečano slinjenje, pareza abducentnega živca, deviacija jezika, parapareza idr. Bolniki približno sedem dni pred pojavom flakcidne pareze pogosto zbolijo za okužbo dihal (7, 8).

NAPOVED IZIDA BOLEZNI

Zapleti encefalitisa so koma, epileptični status, možganski edem, povečan znotrajlobanjski tlak, ukleščanje možganov, odpoved dihanja, odpoved srca, možganski infarkt, tromboza venskih sinusov, nestabilnost avtonomnega živčevja, moteno delovanje hipotalamusa in smrt (1, 3, 17). Zaradi encefalitisa umre 10–12 % odraslih bolnikov (9). Pri otrocih je smrtnost zaradi encefalitisa od <1 % (enterovirusi, La Crosse, KME) vse do 100 % (steklina, SSPE) (10, 14), navadno pa 2–7 % (4, 12, 13, 19, 21). Pri hemoragičnem encefalitisu možganskega debla je smrtnost višja in znaša 30–40 % (19). Glavna vzroka za smrt sta praviloma neobvladljivi epileptični

status in/ali možganski edem (10, 13). Približno polovica preživelih utrpí trajne nevrološke okvare (21).

Virusni encefalitis je eden glavnih vzrokov trajne invalidnosti otrok po vsem svetu (10). Dejavniki tveganja za pozne nevrološke okvare so: 1) epileptični status, 2) magnetnoresonančni znaki citotoksičnega možganskega edema in 3) zdravljenje v enoti za intenzivno terapijo (EIT). Sprejem v EIT potrebuje kar 40 % otrok z encefalitisom. Približno 3 % otrok umre (4). Epileptični status je dejavnik tveganja za daljšo hospitalizacijo, pozne nevrološke okvare, postencefalitično **epilepsijo in večjo smrtnost** (10). Nevrološke okvare in smrtnost glede na povzročitelja prikazujemo v Tabeli 2.

Pozne nevrološke okvare ima skoraj polovica otrok z encefalitisom. Napoved izida bolezni je najslabša pri bolnikih s HSV-encefalitisom in z encefalitisom neznanega vzroka. Hude okvare utrpí približno 12 % bolnikov, srednje hude 29 % bolnikov in lahke 26 % bolnikov. Učne težave ima 28 %, vedenjske motnje 24 %, epilepsijo 18 % in govorne težave 24 % bolnikov. Pri 5 % otrok se bolezen ponovi v obliki relapsa. Pri bolnikih, ki imajo pred pojavom nevroloških znakov prodromalno obdobje, je izid

bolezni praviloma dober (4). Otroci z encefalitisom zaradi okužbe z *M. pneumoniae* imajo v 45 % pozne nevrološke okvare, bolezen pa ni smrtna (7). Pozne nevrološke okvare ima 30 % odraslih in kar 67 % otrok po prebolelem HSV-encefalitisu (22). Dejavniki tveganja za neugoden izid HSV encefalitisa je odloženo protivirusno zdravljenje (≥ 48 ur po sprejemu v bolnišnico) (11).

V kalifornijski raziskavi so ugotovili pozne nevrološke okvare (izvzeti so bili otroci s posledično epilepsijo) pri 48 % otrok, motnje učenja pri 48 % otrok, razvojni zaostanek (globalni razvojni zaostanek) pri 40 % (14,6 %) otrok, vedenjske motnje pri 21 % otrok, motorične okvare pri 4 % otrok ter motnje vida, motnje sluha in spastičnost sečnega mehurja pri 2 % otrok po prebolelem encefalitisu (22). Prepoznali so tudi dejavnike tveganja za pozne nevrološke okvare. Ob sprejemu v bolnišnico sta najpomembnejša dejavnika tveganja nižja starost in krči, med zdravljenjem v bolnišnici daljša hospitalizacija in neobvladljivi krči, ob odpustu iz bolnišnice pa prejemanje antiepileptičnih zdravil, ponovni sprejem v bolnišnico in pozni razvoj epilepsije (22).

Približno 3–27 % primerov epilepsije v otroštvu je posledica prebolele okužbe osrednjega živčevja. Neustrezno zdravljenje krčev v akutnem obdobju bolezni je lahko vzrok refraktarnega epileptičnega statusa in postencefalitisne epilepsije. Približno 27 % otrok ob odpustu iz bolnišnice prejema antiepileptična zdravila, pri 26 % pa se razvije postencefalitisna epilepsija. Neobvladljivo epilepsijo po prebolelem akutnem encefalitisu ima 15 % otrok (13).

Bolniki z akutnim flakcidnim mielitom, ki ga povzroča enterovirus D68, v 77 % utrpijo pozne nevrološke okvare po preboleli akutni bolezni (7).

Po preboleli akutni bolezni ima posledice 30–40 % otrok s KME. Trajne nevrološke okvare utрпи približno 2 % otrok. Pri 26 % ugotavljajo dolgotrajne motnje pozornosti, koncentracije in motorične spretnosti. Več let po preboleli akutni bolezni so z

EEG odkrili difuzno upočasnjeno osnovno možgansko aktivnost pri kar 60 % otrok. Postencefalitisni sindrom (PES) ima 31 % otrok s KME, ki so bili v času akutne bolezni mlajši od 15 let. PES se značilno pogosteje pojavlja pri šolarjih (38 %) kot pri predšolskih otrocih (13 %) ter pogosteje pri otrocih z meningoencefalitisom (57 %) kot pri otrocih z meningitisom (19%). Pri 60 % PES poteka v lahki obliki, ne vpliva na vsakodnevne dejavnosti in v enem do treh mesecih izzveni. Pri 31 % ugotavljamo srednjehudo obliko PES, ki pomembno vpliva na vsakodnevne dejavnosti in traja več kot tri mesece, pri 9 % pa PES poteka v hudi obliki s trajnimi nevrološkimi okvarami, ki zahtevajo prilagoditev na novo življenje (14).

DIAGNOSTICIRANJE

Pravilno in pravočasno diagnosticiranje encefalitisa ter ustrezno zdravljenje sta ključnega pomena za končni izid bolezni (3). Diagnozo encefalitisa ugotovimo klinično, laboratorijsko, s slikovnimi preiskavami in z nevrofiziološkimi preiskavami (1). Etiologijo skušamo ugotoviti predvsem pri tistih oblikah bolezni, ki so pogoste, za katere imamo specifična zdravila ali so pomembne za javno zdravje (2, 4). Klinični sum encefalitisa potrdimo s pregledom možganske tekočine (likvorja), ki jo dobimo z lumbalno punkcijo (1). Likvor je praviloma bister in vsebuje povečano koncentracijo levkocitov (do $200 \times 10^6/l$), normalno ali povečano raven proteinov (do $1g/l$) in normalno ali zmanjšano koncentracijo glukoze ($\leq \frac{1}{2}$ glukoze v krvi). V prvih 24 urah bolezni lahko v likvorju prevladujejo nevtrofilni levkociti, pozneje pa je značilna limfocitna pleocitoza. Pleocitoza več kot $1000 \times 10^6/l$ je redka. Razmaz po Gramu in kultura likvorja na patogene bakterije sta negativna. Etiologijo encefalitisa ugotovimo z usmerjenimi mikrobiološkimi preiskavami ob upoštevanju epidemiološke anamneze, osebne anamneze, anamneze o poteku bolezni in klinične slike (1–3). Povzročitelja najpogosteje dokažemo, če opravimo preiskave v prvem tednu bolezni in pred

Tabela 3. Priporočene začetne preiskave pri bolniku s sumom na encefalitis (Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana).

Table 3. Recommended initial investigations in patients with suspected encephalitis (Department of Infectious Diseases, University Medical Centre Ljubljana).

Preiskave	Kri	Možganska tekočina
	hemogram	celice
	jonogram	glukoza
	hepatogram	proteini
	albumin	albumin
	IgA, IgM, IgG	IgA, IgM, IgG
	HSV-1, IgM in IgG	PCR HSV-1, HSV-1 IgM in IgG
	-	osamitev virusa na kulturi
	<i>B. burgdorferi</i> sensu lato, IgM in IgG	<i>B. burgdorferi</i> sensu lato, IgM in IgG
	kultura <i>B. burgdorferi</i> sensu lato	kultura <i>B. burgdorferi</i> sensu lato
	IgM in IgG KME virus (tudi pri cepljenih proti KME)	IgM in IgG, virus KME (samo pri cepljenih proti KME)
	kultura na patogene bakterije	razmaz po Gramu, kultura na patogene bakterije
	*shranimo 2 x 2 ml	*shranimo 2 x 1 ml
osamitev virusa na kulturi (bris žrela, iztrebki)		
EEG		
MRI možganov		

Opombe: HSV – virus herpes simpleks; PCR – verižna reakcija s polimerazo; Ig – imunoglobulini; KME – klopni meningoencefalitis;

* – ponovimo čez 2–21 dni (ref. 1, 2); EEG – elektroencefalogram; MRI – magnetna resonanca.

uvodbo protimikrobnih zdravil (3). Z neposrednimi preiskavami skušamo dokazati povzročitelja v likvorju (osamitev, dokaz antigena, dokaz deoksiribonukleinske kisline (DNK), ribonukleinske kisline (RNK)), s posrednimi pa intratekalno nastajanje specifičnih protiteles proti povzročitelju. KME potrdimo serološko z dokazom specifičnih serumskih protiteles IgM in IgG ali z IgG serokonverzijo (1, 2). Povzročitelja encefalitisa lahko dokazujemo tudi v dihalnih izločkih, iztrebkih, urinu ter drugih telesnih tekočinah in tkivih (1–3). Magnetnoresonančno slikanje s kontrastnim sredstvom je za zgodnje odkrivanje sprememb pri encefalitisu bolj občutljiva in specifična preiskava kot računalniška tomografija (CT). CT možganov svetujejo zgolj kot presejalni test za odkrivanje tumorjev, krvavitve ali edema (1–3, 9). Elektroencefalografija (EEG) zgodaj v poteku bolezni (pred MRI in CT) pokaže motnje v delovanju možganov in je včasih v pomoč tudi pri etiolo-

škem diagnosticiranju encefalitisa. Pri encefalitisu možganskega debla, za katerega je značilna huda klinična slika, je EEG zelo malo patološko spremenjen, pri cerebelitisu pa je praviloma normalen (3). Pri bolniku s hitro napredujočim encefalitisom, ki je etiološko nepojasnen in ne odgovori na empirično zdravljenje, naredimo diagnostično biopsijo možganov (3). Priporočene začetne preiskave pri bolniku s sumom na encefalitis prikazujemo v Tabeli 3.

Bolniku odvzamemo tri zaporedne epruvete možganske tekočine: za biokemijske in imunološke analize, za mikrobiološke preiskave ter za štetje in diferenciacijo levkocitov in eritrocitov (skupaj 6–7 ml). Nekaj možganske tekočine shranimo.

Pri bolniku ocenimo hitrost pretoka možganske tekočine oziroma ocenimo delovanje krvno-možganske pregrade. Vzamemo parne vzorce venske krvi

in možganske tekočine. Interval med odvzemom likvorja in krvi ne sme biti večji od ene ure. V krvi in v možganski tekočini določimo koncentracijo albumina in koncentracije imunoglobulinov razredov G (IgG), A (IgA) in M (IgM). Nenormalen rezultat opredelimo pri številu levkocitov $\geq 5 \times 10^6/l$, koncentraciji proteinov $\geq 0,45 \text{ g/l}$, koncentraciji glukoze pod $\frac{1}{2}$ koncentracije glukoze v krvi, koncentraciji albumina $\geq 300 \text{ mg/l}$, IgG $\geq 40 \text{ mg/l}$, IgA $\geq 5 \text{ mg/l}$ in IgM $\geq 0,7 \text{ mg/l}$. Likvor ne sme biti krvav (število eritrocitov $< 700 \times 10^6/l$).

Hitrost pretoka možganske tekočine oziroma delovanje krvno-možganske pregrade ter intratekalni humoralni imunski odziv ocenimo z Reiberjevim izračunom (23, 24).

Za bolnika izračunamo količnik albumina (Q_{Alb}), količnik IgG (Q_{IgG}), količnik IgA (Q_{IgA}) in količnik IgM (Q_{IgM}) po formuli:

$$Q_{\text{Alb}} = \frac{\text{albumin (likvor)}}{\text{albumin (serum)}}$$

oziroma za imunoglobuline (Ig):

$$Q_{\text{Ig}} = \frac{\text{Ig (likvor)}}{\text{Ig (serum)}}$$

Referenčno vrednost za Q_{Alb} , ki je napisana na izvidu, izračunamo ob upoštevanju bolnikove starosti. Vse vrednosti nad referenčno vrednostjo za starost so nenormalen rezultat. Nenormalen rezultat so tudi vse vrednosti Q_{IgG} , Q_{IgA} , in Q_{IgM} , večje od 1. Za dokaz intratekalnega humoralnega imunskega odziva oziroma intratekalne sinteze IgG, IgA in IgM izdelamo diagrame količnikov za Q_{IgG} , Q_{IgA} in Q_{IgM} v odvisno-

sti od Q_{Alb} (t. i. reibergrame) (23, 24). Za izmerjene vrednosti določenega imunoglobulina (G, A, M) določimo Q_{Lim} , tj. mejno vrednost ($_{\text{Lim}}$ = limit) referenčnega območja za količnik možganska tekočina/serum. S Q_{Lim} ločimo frakcijo imunoglobulinov, ki je v možgansko tekočino prešla iz krvi, od frakcije imunoglobulinov, ki nastane intratekalno. Vrednost Q_{Lim} je 0 %, vse vrednosti imunoglobulinov nad Q_{Lim} pa so odraz intratekalne sinteze nespecifičnih imunoglobulinov. To je intratekalna frakcija ($_{\text{IF}}$), ki jo označimo z IgG_{IF} , IgA_{IF} in IgM_{IF} ter jo izrazimo v %. Vrednosti IgG_{IF} , IgA_{IF} in $\text{IgM}_{\text{IF}} > 10 \%$ so dokaz nenormalne intratekalne sinteze imunoglobulinov (23, 24). V reibergramu določimo 4 razpone:

1. normalen pretok možganske tekočine oziroma normalno delovanje krvno-možganske pregrade brez intratekalne sinteze imunoglobulinov;
2. upočasnjjen pretok možganske tekočine oziroma moteno delovanje krvno-možganske pregrade brez intratekalne sinteze imunoglobulinov;
3. upočasnjjen pretok možganske tekočine oziroma moteno delovanje krvno-možganske pregrade z dokazano intratekalno sintezo imunoglobulinov;
4. normalen pretok možganske tekočine oziroma normalno delovanje krvno-možganske pregrade z dokazano intratekalno sintezo imunoglobulinov.

Bolniku odvzamemo tudi kri in možgansko tekočino za določitev specifičnih protiteles iz razredov IgM in IgG proti povzročitelju (mikroorganizmu). Intratekalno sintezo specifičnih protiteles ugotavljamo s pomočjo izračuna indeksa protiteles AI (angl. *antibody index*) iz razredov IgM in IgG proti povzročitelju po formuli (25):

$$\text{AI Ig (M, G)}_{\text{mikroorganizem}} = \frac{\text{Ig (M, G)}_{\text{mikroorganizem likvor}}}{\text{Ig (M, G) likvor}} : \frac{\text{Ig (M, G)}_{\text{mikroorganizem serum}}}{\text{Ig (M, G) serum}}$$

Vrednost AI >1,4 je nenormalen rezultat in dokaz intratekalne sinteze specifičnih protiteles proti povzročitelju (23, 24).

Na izbiro mikrobioloških preiskav vplivajo številni dejavniki, npr. bolnikova starost, sezona bolezni, geografsko področje, stik z živalmi, prenašalci, po-

tovanja, spolni stiki, podatek o cepljenju, klinična slika idr. V zadnjem času v praksi za neposreden dokaz povzročitelja encefalitisa pogosto uporabljamo verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR). Pozitiven rezultat je najbolj verjeten, če preiskavo naredimo 3–7 dni po začetku nevrološke bolezni (10). Priporočamo odvzem

Tabela 4. Mikrobiološke preiskave za dokaz povzročitelja encefalitisa (prirejeno po 10, 14, 18).

Table 4. Microbiological investigations for the aetiological diagnosis of encephalitis (modified from 10, 14, 18).

Povzročitelj	Mikrobiološka metoda in vzorec
<i>virusi</i>	
virus klopnega meningoencefalitisa (KME)	1. IgM, IgG serum (in likvor pri cepljenih proti virusu KME) 2. ITS IgM, IgG (pri cepljenih proti virusu KME)
virus Epstein-Barr (EBV) ^{1, 2}	1. IgM, IgG, EBNA IgG likvor in serum 2. kvantitativni PCR likvor
virus herpes simpleks tipov 1, 2 (HSV-1,2) ²	1. PCR likvor, vezikula 2. osamitev likvor, vezikula 3. IgM, IgG likvor in serum
virus <i>Varicella zoster</i> (VZV)	1. PCR likvor, vezikula 2. osamitev likvor, vezikula 3. IgM, IgG likvor in serum
humani herpesvirus-6 (HHV-6) ³	1. PCR likvor 2. IgM, IgG likvor in serum
virus gripe	PCR dihal
virus ošpic	1. IgM, IgG likvor in kri 2. PCR likvor, urin, žrelo
enterovirusi	1. PCR likvor, serum, iztrebki, žrelo 2. osamitev iztrebki, dihal
parehovirusi	PCR likvor
virus stekline	1. IgM, IgG likvor, serum 2. PCR slina 3. osamitev slina 4. antigen v kožnem bioptu na meji z lasiščem
virus zahodnega Nila ⁴	1. IgM v likvorju in serumu 2. PCR likvor
virus vzhodnega (zahodnega) konjskega encefalitisa, virus St. Louis, virus California	IgM, IgG likvor in serum
virus citomegalije (CMV)	1. PCR likvor in plazma 2. IgM, IgG likvor in serum
virus John Cunningham (JCV)	PCR likvor
virus mumpsa	1. IgM, IgG likvor in serum 2. osamitev likvor, urin 3. PCR likvor 4. PCR bukalni bris
adenovirus	1. DIF ali PCR nosno žrelo 2. PCR likvor, plazma
virus limfocitnega horiomeningitisa	IgM, IgG likvor in serum

Povzročitelj	Mikrobiološka metoda in vzorec
bakterije	
<i>Bartonella spp</i>	1. PCR likvor in plazma 2. IgM, IgG likvor, serum
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1. PCR likvor, dihala 2. IgM, IgG likvor in serum
<i>Tropheryma whipplei</i>	PCR likvor
<i>Listeria monocytogenes</i>	1. razmaz likvor in kri po Gramu 2. osamitev likvor in kri 3. protitelesa likvor in serum
<i>Coxiella burnetii</i>	1. IgM, IgG serum 2. PCR polna kri, tkivo
<i>Rickettsia rickettsii</i>	1. IgM, IgG likvor in serum 2. PCR kožnega izpuščaja (biopsija) 3. PCR polna kri
<i>Ehrlichia chaffeensis, Anaplasma phagocytophilum</i>	1. IgM, IgG likvor in serum 2. PCR polna kri
<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	1. IgM, IgG likvor in serum 2. ITS IgM, IgG 3. osamitev likvor, kri 4. PCR likvor (slabo občutljiv)
<i>Treponema pallidum</i>	1. VDRL, FTA-ABS likvor 2. RPR in potrditev s TP-PA 3. EIA, CIA in potrditev z RPR
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1. mikroskopski preparat likvor 2. kultura likvor (≥ 5 ml!) 3. PCR likvor
glive	
<i>Cryptococcus neoformans (gatii)</i>	1. antigen likvor, serum 2. razmaz likvor (črnilo India) 3. razmaz po Gramu likvor 4. osamitev likvor 5. glivna kultura likvor
<i>Coccidioides spp</i>	1. protitelesa likvor in serum 2. razmaz likvor, drugo 3. glivna kultura likvor, drugo 4. histologija tkiva, tkivo formalin
paraziti	
<i>Acanthamoeba spp, Negleria fowleri</i>	1. mikroskopski preparat likvor 2. razmaz po Giemsi likvor 3. histologija likvor, možgani 4. kultura likvor, možgani 5. protitelesa serum, možgani (CDC)
<i>Balamuthia mandrillaris</i>	1. protitelesa serum (CDC) 2. barvanje, možgani (CDC)
<i>Trypanosoma brucei spp</i>	razmaz po Giemsi likvor, možgani, kri
<i>Baylisascaris procyonis</i>	protitelesa likvor in serum (CDC)
<i>Toxoplasma gondii</i>	1. PCR likvor, serum, plazma 2. IgM, IgG likvor in serum 3. razmaz po Giemsi likvor 4. histologija možgani

Tabela 4. nadaljevanje

Table 4. continuing

Povzročitelj	Mikrobiološka metoda in vzorec
prioni	
Creutzfeldt-Jakobova bolezen	1. 14-3-3 beljakovina likvor 2. enolaza nevronov likvor 3. histologija, imunska barvanja možgani 4. WB za beljakovine prionov, zmrznjeni možgani 5. WB protitelesa proti PrP kri, tkivo

Opombe: Ig – imunoglobulini; PCR – verižna reakcija s polimerazo; ITS – intratekalna sinteza protiteles; VDRL – angl. Veneral Disease Research Laboratory; FTA-ABS – imunofluorescenčni test z absorpcijo; RPR – angl. Rapid Plasma Reagin; TP-PA – aglutinacijski test s pasivnimi delci; EIA – encimskoimunski test; CIA – kemiluminiscenca;¹ lahko lažno pozitiven PCR pri kontaminaciji likvorja s krvjo pri osebah z latentno okužbo; ² lahko lažno negativen PCR; ³ lahko lažno pozitiven PCR; ⁴ lahko lažno negativen prvih 7 dni bolezni in lažno pozitiven >6 mesecev po akutni bolezni pri cepljenih proti rumeni mrzlici ali virusu japonskega encefalitisa; WB – Western blot; CDC – Center za nadzor in preprečevanje bolezni.

Tabela 5. Preiskave pri bolniku s sumom na avtoimunski encefalitis (10, 18).

Table 5. Investigations in a patient with suspected autoimmune encephalitis (10, 18).

Vrsta encefalitisa	Preiskave
anti-NMDAR	IgG NMDAR likvor in serum
Hashimotov	IgG ščitnična peroksidaza likvor in serum
limbični	1. leucine-rich glioma inactivated 1 IgG 2. voltage-gated potassium channel complex protitelesa serum 3. anti-glutamic acid decarboxylase IgG likvor 4. anti-GABA_B receptor IgG serum 5. protitelesa proti drugim specifičnim celičnim površinskim proteinom živčevja

Opombe: Ig – imunoglobulini; NMDAR – N-metil-D-aspartat receptor; GABA – gama-aminobutirična kislina.

akutnega seruma (3.–10. dan od začetka bolezni) in kovalescentnega seruma (2.–3. teden od začetka bolezni) ter odvzem ostalih kužnin glede na pričakovano vstopno mesto povzročitelja (18). Mikrobiološke preiskave za dokaz povzročitelja prikazujemo v Tabeli 4.

Preiskave pri bolniku s sumom na avtoimunski encefalitis prikazujemo v Tabeli 5 (10, 18).

Pri etiološko nepojasnjem encefalitisu svetujejo še naslednje preiskave: določitev protijedrnih protiteles (angl. *anti-nuclear antigen*, ANA), protiteles proti antigenom citoplazme nevtrofilcev ANCA (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), antikardiolipinskih protiteles, lupusnega antikoagulant, antikardiolipinskih protiteles, proti-

teles proti β_2 -glikoproteinu 1, C₃ in C₄ komponenti komplemента, C_{3d} razgradnega produkta komplemента, direktni Coombsov test, paraneoplastični panel ter pretočno citometrijo likvorja za maligne bolezni (20).

CT možganov pokaže patološke spremembe pri 23 % otrok z akutnim encefalitisom. To so možganski edem, hidrocefalus, krvavitev, herniacija in venska tromboza duralnih sinusov. Pri 28 % otrok z normalnim rezultatom CT z MRI odkrijemo patološke spremembe (19). MRI je veliko bolj občutljiva metoda za dokaz encefalitisa od CT, še posebej s sekvenco FLAIR (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*), ki dobro prikaže vazogeni možganski edem, in z DWI (angl. *diffusion-weighted imaging*), ki prikaže citotoksični možganski edem. S kontra-

stom si dobro prikažemo vnete možganske ovojnice. Pomembna je pravilna izbira sekvenc, da ne spregledamo drugih bolezni osrednjega živčevja, ki lahko oponašajo encefalitis, ter da ugotovimo razširjenost vnetja in razporeditev sprememb. Magnetnoresonančne posnetke morata odčitati otroški radiolog in nevrolog. Rezultat je lahko normalen, lahko pa pokaže poudarjene meninge in/ali posamezne žariščne spremembe, večžariščne spremembe, konfluirajoče spremembe ali spremembe z omejeno difuzijo, krvavitvami in/ali hidrocefalusom. Patološke spremembe na MRI ima 50 % otrok z encefalitisom. Pri otrocih niso našli tako trdne povezave med povzročiteljem encefalitisa in MRI spremembami glede na okvarjeno mesto **v možganih kot pri odraslih** (prizadetost možganskega debla in hrbtenjače – enterovirusi, mali možgani – VZV in rotavirusi, bazalni gangliji in talamus – virus zahodnega Nila, virus japonskega encefalitisa, restrikcija difuzije – HSV, vaskulitis – vročica skalnega pogorja, infarkt bazalnih ganglijev zaradi vaskulitisa – VZV in *M. tuberculosis*) (19). MRI je smiselno ponoviti čez 2–7 dni (19). Bolj patološki rezultat CT in/ali MRI možganov je napovedni dejavnik hujše oblike bolezni in daljše hospitalizacije (19).

Diagnozo mielitisa postavimo klinično, podkrepimo pa jo z laboratorijskimi preiskavami, lumbalno punkcijo in pregledom možganske tekočine. Morfološke spremembe v hrbtenjači opredelimo z MRI. Pri akutnem flakcidnem mielitisu svetujejo, da MRI ponovimo čez 14 dni, ker je prvi rezultat pogosto normalen (8).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Encefalitis lahko zamenjamo z encefalopatijo zaradi drugih bolezni, kot so sistemske okužbe, sistemske vnetne bolezni, presnovne (prirojene, pridobljene) bolezni, zastrupitve, elektrolitske nepravilnosti, odpoved jeter, ledvic ali trebušne slinavke, epileptični status, kompleksni vročinski krči, hipertenzivna kriza, poškodba glave, FIRES (angl. *febrile infection related epilepsy syndrome*) idr. (1, 3, 9, 26).

Najpogostejši specifični vzrok hospitalizacije otrok z encefalitisom je ADEM, misliti pa moramo tudi na encefalitis anti-NMDAR (10, 12). Pri etiološko nepojasnjem encefalitisu moramo iskati sistemske vezivnotkivne bolezni, toksične in presnovne vzroke, Hashimotov encefalitis, ki se dobro odziva na zdravljenje z glukokortikoidi, in limbični encefalitis (10, 19). Tudi mikroorganizem (HSV-1), ki je povzročil encefalitis, lahko sproži pri bolniku avtoimunski encefalitis (ADEM, anti-NMDAR), ki se klinično pokaže kot relaps bolezni (4, 6, 10).

Pri hemoragičnem encefalitisu možganske debla moramo pomisliti na vaskulitis osrednjega živčevja, hemoragično-ishemični infarkt, hemoragične rakaste zasevke ali primarni rak možganov (20).

Akutni flakcidni mielitisa lahko zamenjamo z Guillain-Barréjevim sindromom, infarktom hrbtenjače, miastenijo gravis in botulizmom (7).

Mielitis lahko zamenjamo s herniacijo medvretenčne ploščice, tumorjem hrbtenjače, krvavitvijo, infarktom spinalnih arterij, abscesom, vaskulitisom, sarkoidozo, multiplo sklerozo idr.

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov z encefalitisom je podporno in usmerjeno glede na povzročitelja. Encefalitis je medicinsko nujno stanje (1). Bolnik se praviloma ne odziva. Globino zavesti ocenimo z mednarodno Glasgowsko lestvico kome (angl. *Glasgow Coma Scale*, GCS) prilagojeno za otroke, ki jo prikazujemo v Tabeli 6 (4, 27). Pri ugotavljanju stopnje otrokove zavesti se ob postopku prve razpoznavne lahko poslužimo tudi lestvice AVPU: A (angl. *alert* – buden), V (angl. *verbal response* – besedno odzivanje; odzove se na zvočni dražljaj), P (angl. *pain* – bolečina; odzove se na bolečinski dražljaj) in U (angl. *unresponsive* – neodziven). Ocena stopnje zavesti V 100 % ustreza rezultatu ≥ 8 točk pri uporabi Glasgowske lestvice kome (28).

Tabela 6. Ocena globine zavesti z mednarodno Glasgowsko lestvico kome, prilagojena za otroke in intubirane bolnike (4, 27).
Table 6. Evaluation of level of consciousness using the modified international Glasgow Coma Scale for children and intubated patients (4, 27).

Starost >5 let	Starost <5 let	Intubiran bolnik	Število točk
odpiranje oči	odpiranje oči	odpiranje oči	
spontano	spontano	spontano	4
na ukaz	na ukaz	na ukaz	3
na boleč dražljaj	na boleč dražljaj	na boleč dražljaj	2
ne odpira oči	ne odpira oči	ne odpira oči	1
govor	govor	grimase	
smiselno odgovarja	buden, čeblja, vokalizira starosti primerno	spontana, normalna mimika obraza in ustni gibi	5
zmedeno odgovarja	govori manj kot navadno, spontano in razdražljivo joka	zmanjšana spontana mimika obraza, mimi-ka le ob dotiku	4
napačno, neprimerno odgovarja	joka le ob bolečem dražljaju	močno grimasira ob bolečem dražljaju	3
nerazumljivo govori	stoka ob bolečem dražljaju	blago grimasira ob bolečem dražljaju	2
ne govori	ni verbalnega odgovora ob bolečem dražljaju	ne grimasira ob bolečem dražljaju	1
gibanje	gibanje	gibanje	
uboga ukaze	normalno spontano gibanje ali se odmakne na dotik	normalno spontano gibanje ali se odmakne na dotik	6
lokalizira boleč dražljaj	lokalizira boleč dražljaj	lokalizira boleč dražljaj	5
odmakne ud ob bolečem dražljaju	odmakne ud ob bolečem dražljaju	odmakne ud ob bolečem dražljaju	4
nenormalna fleksija ob bolečem dražljaju (dekortikacija)	nenormalna fleksija ob bolečem dražljaju (dekortikacija)	nenormalna fleksija ob bolečem dražljaju (dekortikacija)	3
nenormalna ekstenzija ob bolečem dražljaju (decerebracija)	nenormalna ekstenzija ob bolečem dražljaju (decerebracija)	nenormalna ekstenzija ob bolečem dražljaju (decerebracija)	2
ni gibanja ob bolečem dražljaju	ni gibanja ob bolečem dražljaju	ni gibanja ob bolečem dražljaju	1

Opomba: Največje skupno število točk je 15.

Najprej preverimo prehodnost dihalne poti in jo po potrebi ustrezno oskrbimo ter ocenimo dihanje in krvni obtok (cirkulacijo) (ABC). Nadzorujemo vitalne znake (krvni tlak, EKG monitoriranje, sPO_2), določimo vrednost krvnega sladkorja in vzpostavimo intravensko pot. Indikacija za napotitev bolnika v EIT je GCS < 8 (ustreza rezultatu P – U), motnja dihanja in/ali cirkulacije in pričakovana etiologija encefalitisa. Pri intubiranem bolniku izvajamo nadzorovano hiperventilacijo ter vzdržujemo normalno oksigenacijo in krvni tlak (1). Zdravljenje bolnikov z encefalitisom prikazujemo v Tabeli 7 in Tabeli 8 (1, 3, 26, 29–31).

Bolniku s krči in hipoglikemijo (pri otrocih vrednost krvnega sladkorja <2,6 mmol/l) damo pred začetkom zdravljenja s protiepileptičnimi zdravili intravensko glukozo (pri otrocih 2–4 ml/kg telesne teže 10 % glukoze) in 100 mg tiamina (vitamin B1). Pri dojenčkih svetujejo tudi piridoksin (vitamin B6) intravensko v odmerku 100 mg (30). Pri bolniku z encefalitisom je pomembna ustrezna prehrana, uravnavanje tekočin in elektrolitov ter nestabilnosti avtonomnega živčevja, zniževanje povišane telesne temperature ter preprečevanje bolnišničnih okužb, razjed zaradi pritiska in globoke venske tromboze (1, 3, 10, 15). Akutno simptomatsko hiponatremijo

Tabela 7. Zdravila in ukrepi, ki jih pogosto uporabljamo pri bolnikih z encefalitisom (1, 3, 10, 29, 30).

Table 7. Drugs and measures commonly used in patients with encephalitis (1, 3, 10, 29, 30).

Indikacija	Zdravilo/ukrep
možganski edem	20 % manitol 0,25–1,0 g/kg/4–6 ur iv. ali 2–3 % NaCl 250–500 ml (do s-Na 150–155 mmol/l) iv. in 0,9 % NaCl za vzdrževanje cirkulacije in diureze
ukleščenje možganov	23 % NaCl 30 ml iv. v 20 minutah po CVK
hitro napredujoči (vazogeni) možganski edem	deksametazon 0,5 mg/kg iv., nato infuzija 0,5 mg/kg/dan : 4, dva dni
refraktorni možganski edem	stalno merjenje znotrajlobanjskega tlaka, nevrokirurška dekompresija
protivirusno zdravljenje	glej Tabelo 9
avtoimunski	I. faza: metilprednizolon 1000 mg (otroci 20–30 mg/kg)/dan iv., 5 dni in/ali IVIG 0,4 g/kg/dan, 5 dni in/ali plazmafereza vsak drugi dan, 5- do 7-krat II. faza: ciklofosfamid ali rituksimab

Opombe: iv. – intravensko; HSV – virus herpes simpleks; VZV – virus Varicella-zoster; CMV – virus citomegalije; HHV – humani herpesvirus; CVK – centralni venski kateter; IVIG – intravenski imunoglobulini.

Tabela 8. Zdravljenje krčev in epileptičnega statusa pri bolnikih z encefalitisom (1, 26, 29–31).

Table 8. Treatment of seizures and epileptic status in patients with encephalitis (1, 26, 29–31).

Indikacija	Zdravilo	Odrasli	Otroci
prehospitalno (I. faza, trajanje krčev 5–10 min, začetni ES)			
intravenska pot ni vzpostavljena	midazolam (Dormicum®)	10 mg hitro intramuskularno	0,3 mg/kg (največ 10 mg) hitro intramuskularno
	ali		
	midazolam (Epistatus®)	10 mg bukalno	0,3 mg/kg bukalno (največ 10 mg)
	ali		
intravenska pot vzpostavljena	diazepam (Stesolid®)	-	≤13 kg, 5 mg rektalno >13 kg, 10 mg rektalno; lahko ponovimo čez 5 min
	lorazepam (Temesta®)	4 mg iv. (v 100 ml 0,9 % NaCl, teče 5 min); lahko ponovimo čez 10 min	0,05–0,1 mg/kg iv. (teče 3 min; največ 4 mg iv.); lahko ponovimo čez 10 min
	ali		
	diazepam (Valium®)	10 mg iv. (v 100 ml 0,9 % NaCl, teče 5 min); lahko ponovimo čez 10 min	0,2–0,3 mg/kg iv. (teče 2–5 min; največ 10 mg); lahko ponovimo čez 10 min
	ali		
	midazolam (Dormicum®)	0,2 mg/kg iv. (največ 10 mg)	0,1–0,2 mg/kg iv. (največ 10 mg)
hospitalno (II. faza, trajanje krčev 10–30 min, napredovali ES)	fenitoin (Epanutin®, Dilantin®)	15–50 mg/kg iv. *(teče 15 min; največ 1000 mg); EKG monitoring!	15–20 mg/kg iv. *(teče 50 mg/min; največ 1000 mg); EKG monitoring!
	ali		

Tabela 8. nadaljevanje

Table 8. continuing

Indikacija	Zdravilo	Odrasli	Otroci
	fosfenitoin (Cerebyx®)	15 mg/kg iv.; *isto	15–20 mg/kg iv; * isto
	ali		
	fenobarbiton (Luminal®)	10 mg/kg iv. (teče 100 mg/min; največ 1000 mg)	15–20 mg/kg iv. (teče 100 mg/min; največ 1000 mg)
	ali		
	valproat (Depakine®)	25 mg/kg iv. (teče 3–6 mg/kg/min); EEG monitoring!	20–30 mg/kg iv. (teče 3 mg/kg/min); EEG monitoring!
	ali		
	levetiracetam (Keppra®)	2000–3000 mg iv. (teče 15 min)	20–40 mg/kg iv. (teče 10–15 min kot infuzija 10 ml levetiracetama v 1 ml 0,9 % NaCl)
	ali		
	lakoamid (Vimpat®)	200–400 mg iv. (200 mg teče 15 min)	-
EIT (III. faza, trajanje krčev 30–60 min, refraktorni ES in IV. faza, trajanje krčev >24 ur; super refraktorni ES)	propofol (Diprivan®)	infuzija 5–10 mg/kg/h za vzdrževanje vzorca izbruh-tišina v EEG za obdobje 12 ur, počasno zmanjšanje odmerka v naslednjih 12 urah (1 cikel). Če se napad ponovi, ponovi cikel; največ 48 ur	1–2 mg/kg iv., nato infuzija 0,03 mg/kg/min (= 1–10 mg/kg/h); največ 48 ur
	ali		
	midazolam (Dormicum®)	infuzija 0,1–0,4 mg/kg/h do prekinitve epileptiformne aktivnosti EEG v obdobju 12 ur, počasno zmanjšanje odmerka v naslednjih 12 urah (1 cikel). Če se napad ponovi, ponovi cikel	0,1–0,2 mg/kg iv. (največ 10 mg), nato infuzija 2–10 µg/kg/min (= 0,1 mg/kg/h do največ 0,5 mg/kg/h)
	ali		
	pentobarbital (Nembutal®)	infuzija 3–5 mg/kg/h za vzdrževanje vzorca izbruh-tišina v EEG v obdobju 12 ur, počasno zmanjšanje odmerka v naslednjih 12 urah (1 cikel). Če se napad ponovi, ponovi cikel	5–15 mg/kg/h iv., nato infuzija 0,5–3,0 mg/kg/h)
	ali		
	tiopental (Nesdonal®)	2–7 mg/kg iv., nato infuzija 0,5–5,0 mg/kg/h)	4–6 mg/kg iv., nato infuzija 2–10 mg/kg/h)

Opombe: ES – epileptični status; im. – intramuskularno; iv. – intravensko; EEG – elektroencefalogram; EIT – enota za intenzivno terapijo.

Tabela 9. Usmerjeno protivirusno zdravljenje pri otrocih z encefalitisom (10, 11, 36).

Table 9. Antiviral treatment according to etiology in children with encephalitis (10, 11, 36).

Povzročitelj	Starost bolnika in/ali telesna teža	Zdravilo in način odmerjanja
virus herpes simpleks tipa 1 (HSV-1) ¹	0–3 mesece	aciklovir 60 mg/kg/dan : 3, 21 dni iv.
	3 mesece do 12 let	aciklovir 30–45 mg/kg/dan : 3, 21 dni iv.
	≥12 let	aciklovir 30 mg/kg/dan : 3, 14–21 dni iv.
virus <i>Varicella-zoster</i> (VZV) ²	<1 leto	aciklovir 30 mg/kg/dan : 3, 14 dni iv.
	≥1 leto	aciklovir 1500 mg/m ² /dan : 3, 14 dni iv.
virus citomegalije (CMV)		ganciklovir 10–12 mg/kg/dan : 2, 14–21 dni iv.
		aciklovir 45–60 mg/kg/dan : 3, iv.
virus Epstein-Barr (EBV) ³		ali
		ganciklovir 10–15 mg/kg/dan : 2, iv.
virus gripe	<14 dni do 11 mesecev	oseltamivir 3 mg/kg/dan : 2, 5 dni po.
	≥1 leto:	
	≤15 kg	oseltamivir 30 mg 2x/dan, 5 dni po.
	16–23 kg	oseltamivir 45 mg 2x/dan, 5 dni po.
	24–40 kg	oseltamivir 60 mg 2x/dan, 5 dni po.
	>40 kg (≥13 let)	oseltamivir 75 mg 2x/dan, 5 dni po.
humani herpesvirus 6 (HHV-6)		ganciklovir 10–20 mg/kg/dan, 21 dni iv.
		ali
		foskarnet 90 mg/kg x 2 ali 60 mg/kg x 3/dan, 21 dni iv.
virus stekline		umetna koma s ketaminom in midazolamom in
	<9 let	amantadin 5–9 mg/kg/dan (največ 150 mg/dan) : 2 po.
	≥9 let	amantadin 200 mg/dan : 2 po. ali
		ribavirin 15 mg/kg/dan : 2 po.

Opombe: ¹ pred ukinitvijo zdravljenja mora biti rezultat verižne reakcije s polimerazo (PCR) za dokaz virusa herpes simpleks tipa 1 (HSV-1) v možganski tekočini negativen; če ni, preiskavo ponavljamo enkrat na teden. Zdravljenje ukinemo, če je PCR HSV-1 negativen in imamo drugo diagnozo ali če je PCR HSV-1 negativen dvakrat v razmiku 24–48 ur in MRI možganov >72 ur po začetku nevrološke bolezni normalna ali če je PCR HSV-1 negativen >72 ur po začetku nevrološke bolezni in bolnik nima pleocitoze (ref. 11); ² pri *Varicella-zoster* vaskulitisu in infarktu možganov dodaj glukokortikoide za 3–5 dni (ref. 11); ³ glede učinkovitosti protivirusnega zdravljenja in trajanja zdravljenja ni podatkov.

(trajanje <48 ur) zdravimo s 3 % (513 Eq/L) NaCl intravensko v odmerku 2 ml/kg (največ 100 ml) v 10 minutah. Odmerek lahko ponovimo (17). Pri možganskemu edemu in SIADH (sindrom nepravilnega izločanja antidiuretiskega hormona) svetujejo omejitve tekočine na 60 % dnevnih potreb (30). Dodatna metoda zdravljenja je zmerna (32–34°C) terapevtska hipotermija (32–34). Pri otrocih (34–35°C)

ima ugodne učinke na potek in izid encefalitisa, če jo uvedemo v 12 urah od pojava nevroloških simptomov (35).

Kar 87 % otrok z encefalitisom prejme v akutnem obdobju bolezni antibiotike in virostatike, v nadaljevanju pa 37 % bolnikov imunoterapijo (36 % glukokortikoide, 10 % intravenske imunoglobuline

(IVIG) in 1 % rituksimab) (4). Izboljšati je potrebno tako akutno zdravljenje otrok z encefalitisom kot tudi zgodnjo rehabilitacijo (4, 11). Bolnika z encefalitisom mora v prvih 24 urah po sprejemu v bolnišnico pregledati pediater nevrolog (11). Bolnik s krči potrebuje optimalna zdravila proti krčem v akutni fazi bolezni, da preprečimo ali vsaj zmanjšamo okvaro možganov (13). Fenobarbital je kot zdravilo drugega reda boljše zdravilo od fenitoina, kot zdravilo tretjega reda pa za zdravljenje refraktarnega epileptičnega statusa svetujejo kombinacijo visokih intravenskih odmerkov topiromata in fenobarbitala ali lidokaina (13).

Usmerjeno protivirusno zdravljenje pri otrocih z encefalitisom prikazujemo v Tabeli 9 (10, 11, 36).

Glukokortikoide pri okužbi s HSV in *M. pneumoniae* odsvetujejo (6, 11). Makrolidni antibiotiki in kinoloni pri bolnikih z encefalitisom zaradi okužbe z *M. pneumoniae* ne preprečijo nastanka poznih nevroloških okvar (6).

Pri bolnikih z akutnim flakcidnim mielitismom bolečine lajšamo z gabapentinom (8), medtem ko mielitis zdravimo vzročno. Etiološko nepojasnjeno obliko mielitisa zdravimo z glukokortikoidi 5–7 dni. Če ni izboljšanja, pride v poštev plazmafereza. Bolnik z mielitismom mora strogo mirovati.

PREPREČEVANJE

S cepljenjem z veliko verjetnostjo preprečimo encefalitis, ki ga povzročajo virus ošpic, virus rdečk, virus poliomielitisa, VZV, virus gripe, virus stekline, rotavirus, virus KME, virus japonskega encefalitisa in virus mumps. Steklino preprečujemo tudi s specifično pasivno imunizacijo (10).

V poštev pridejo še nespecifični preventivni ukrepi, kot so javnozdravstvena vzgoja, ustrezna splošna osebna higiena, pasterizacija mleka, zmanjševanje populacije klopotov in komarjev, osebna zaščita (iz-

ogibanje klopotov, primerna obleka in obutev, uporaba repelentov, zaščitne mreže), pregledovanje celotnega telesa po povratku iz narave, odstranitev prisenanega klopa itd. (37).

ZAKLJUČEK IN SMERNICE RAZVOJA

Encefalitis je redka bolezen, ki ogroža bolnikovo življenje. Kdo bo zbolel in kako huda bo bolezen, je odvisno od številnih dejavnikov, kot so povzročitelj, količina vnešenega povzročitelja in njegova virulenca, starost bolnika in bolnikovo imunsko stanje. Odkritje genetskih dejavnikov tveganja za nastanek in potek bolezni ter razumevanje nevroin vazivnih zapletov encefalitisa bi bilo lahko v prihodnosti ključnega pomena za preprečevanje in zdravljenje bolezni (2).

LITERATURA

1. Venkatesan A, Geocadin R. Diagnosis and management of acute encephalitis. A practical approach. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 206-15.
2. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A et al. Case definition, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1114-28.
3. 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: 999-1009.
4. Pillaia SC, Hachon Y, Tantis E, Prelog K, Merheb V, Kesson A, et al. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: Clinical features and long-term outcome. *Pediatrics* 2015; 135: e974-84.
5. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol* 2015; 11: 44-54.

6. Al-Zaidy SA, MacGregor D, Mahant S, Richardson SE, Bitnun A. Neurological complications of PCR-proven *M. pneumoniae* infections in children: prodromal illness duration may reflect pathogenetic mechanism. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1092-8.
7. Greninger AL, Naccache SN, Messacar K, Clayton A, Yu G, Somasekar S, Federman S, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012–14): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 671-82.
8. Crone M, Tellier R, Wei XC, Kuhn S, Vanderkooi OG, Kim J, Mah JK, et al. Polio-like illness associated with outbreak of upper respiratory tract infection in children. *J Child Neurol* 2016; 31: 409-14.
9. Britton PN, Dale RC, Booy R, Jones CA. Acute encephalitis in children: progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 147-58.
10. Bale JF. Virus and immune-mediated encephalitis: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Pediatr Neurol* 2015; 53: 3-12.
11. Kneen R, Michael BD, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children – Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. *Journal Infect* 2012; 64: 449-77.
12. Britton PN, Khoury L, Booy R, Wood N, Jones CA. Encephalitis in Australian children: contemporary trends in hospitalisation. *Arch Dis Child* 2016; 101: 51-6.
13. Lin K-L, Lin J-J, Hsia S-H, Chou M-L, Hung P-C, Wang H-S, et al. (2015) Effect of antiepileptic drugs for acute and chronic seizures in children with encephalitis. *PloS One* 2015; 10: e139974.
14. Arnež M. Značilnosti klinične slike klopnega meningoencefalitisa pri otrocih. In: Klopni meningoencefalitis in humana granulocitna anaplazmoza 2014 /uredniki Stanka Lotrič-Furlan, Vera Maraspin Čarman, Franc Strle. - Ljubljana : Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center : Združenje za infektologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu, 2014. 71-6.
15. Long SS. Encephalitis diagnosis and management in the real world. *Adv Exp Med Biol* 2011; 697: 153-73.
16. Čižman M, Jazbec J. Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 903-8.
17. Moritz ML, Ayus JC. Management of hyponatremia in various clinical situations. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 310.
18. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson Jr. RB et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis* 2013; 57: e22-121.
19. Bykowski J, Kruk P, Gold JJ, Glaser CA, Sheriff H, Crawford JR. Acute pediatric encephalitis neuroimaging: single-institution series as part of the california encephalitis project. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 606-14.
20. Fay AJ, Noetzel MJ, Mar SS. A case of pediatric hemorrhagic brainstem encephalitis associated with HHV-7 infection. *Pediatr Neurol* 2015; 53: 523-6.
21. Michaeli O, Kassis I, Shachor-Meyouhas Y, Shahar E, Ravid S. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. *Pediatrics* 2014; 133: e546-52.
22. Rismanchi N, Gold JJ, Sattar S, Glaser C, Sheriff H, Proudfoot J, et al. Neurological outcome after presumed childhood encephalitis. *Pediatr Neurol* 2015; 53: 200-6.
23. Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol and Neurosci* 2003; 21: 79-96.
24. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid

- analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001; 184: 101-22.
25. Cimperman J. Prizadetost živčevja pri lymski boreliozii. In: Strle F, editor. *Lymska boreliozia '96*. Zbornik predavanj 1. slovensko posvetovanje o lymski boreliozii; 1996 nov 29-30; Ljubljana. Ljubljana: Društvo za lymsko boreliozo-Infektološka sekcija SZD, 1996; 67-72.
 26. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23.
 27. Tatman A, Warren A, Williams A, Powell JE, Whitehouse W. Development of a modified paediatric coma scale in intensive care clinical practice. *Arch Dis Child* 1997; 77: 519-21.
 28. Hoffmann F, Schmalhofer M, Lehner M, Zimatschek S, Grote V, Reiter K. Comparison of the AVPU scale and the pediatric GCS in prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* mar 2016. Dosegljivo na doi: 10.3109/10903127.2016.1139216.
 29. Helbok R, Olson DM, Le Roux PD, Vespa P. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure monitoring in non-TBI patients: special consideration. *Neurocrit Care* 2014; Suppl 2: 85-94.
 30. Algoritem zdravljenja epileptičnega statusa pri otrocih – poneonatalno obdobje, KO za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, januar 2012. Dosegljivo na: <http://www.intranet.kclj.si>.
 31. Zdravljenje epileptičnega statusa pri odraslih. Služba urgentne nevrologije, Nevrološka klinika, april 2012. Dosegljivo na: <http://www.intranet.kclj.si>.
 32. Kutleša M, Baršić B, Lepur D. Therapeutic hypothermia for adult viral meningoencephalitis. *Neurocrit Care* 2011; 15: 151-5.
 33. Kutleša M, Baršić B. Therapeutic hypothermia for severe adult herpes simplex virus encephalitis. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 855-8.
 34. Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Wang HS, CHEE-SE Study Group. Therapeutic hypothermia for febrile infection-related epilepsy syndrome in two patients. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 448-50.
 35. Kawano G, Iwata O, Iwata S, Kawano K, Obu K, Kuki I et al. Determinants of outcome following acute child encephalopathy and encephalitis: pivotal effect of early and delayed cooling. *Arch Dis Child* 2011; 96: 36-41.
 36. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infection. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 313-35.
 37. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015; 16: 430-41.

Kontaktna oseba/Contact person:

Izr. prof. dr. Maja Arnez, dr. med.,
specialistka pediatrije in specialistka infektologije
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Japljeva 2
SI-1525 Ljubljana
E-pošta: maja.arnez@kclj.si

Prispelo/Received: 5. 6. 2016

Sprejeto/Accepted: 22. 7. 2016