

Marta Popiel<sup>1\*</sup>, Ewa Wietrak<sup>1</sup>, Tomasz Laskus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Pawińskiego 3c, 02-106 Warszawa

Wpłynęło w lutym 2012 r.

1. Wstęp. 2. Wirusowe zapalenia mózgu. 3. Opryszczkowe zapalenie mózgu. 3.1. Epidemiologia. 3.2. Patogeneza. 3.3. Objawy kliniczne. 3.4. Diagnostyka. 3.4.1. Reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR – *Polymerase Chain Reaction*). 3.4.2. Badania serologiczne. 3.5. Leczenie. 4. Podsumowanie.

### Herpes simplex encephalitis (HSE)

**Abstract:** Encephalitis is a severe neurological disease, usually caused by viral infection. Most cases of viral encephalitis have unclear etiology. Herpes simplex encephalitis (HSE) comprises about 10–20% of cases of viral encephalitis, and is the most common cause of encephalitis with known etiology. HSE is associated with 30% mortality in treated patients, while mortality in the untreated patients is as high as 70%. Rapid and correct diagnosis of HSE is essential for fast introduction of right treatment, which leads to significant reduction in mortality and lowers the risk of neurological complications.

1. Introduction. 2. Viral encephalitis. 3. Herpes simplex encephalitis. 3.1. Epidemiology. 3.2. Pathogenesis. 3.3. Clinical symptoms. 3.4. Diagnostics. 3.4.1. Polymerase Chain Reaction. 3.4.2. Serology. 3.5. Treatment. 4. Summary

**Słowa kluczowe:** HSV, opryszczkowe zapalenie mózgu, wirusowe zapalenie mózgu

**Key words:** herpes simplex encephalitis, HSV, viral encephalitis

## 1. Wstęp

Zapalenie mózgu (*encephalitis*), jest ciężkim zespołem neurologicznym przebiegającym z klinicznymi objawami zaburzenia czynności mózgu. Może być ono spowodowane zarówno czynnikami zakaźnymi, jak i niezakaźnymi. Do czynników niezakaźnych można zaliczyć m.in. choroby immunologiczne, sercowo-naczyniowe, metaboliczne czy też nowotworowe [37]. Większość przypadków jest jednak następstwem czynników zakaźnych wśród których dominują wirusy. Także bakterie oraz grzyby mogą być czynnikiem etiologicznym zapalenia mózgu [16, 19].

## 2. Wirusowe zapalenie mózgu

Wirusowe zapalenie mózgu jest najczęstszą przyczyną wszystkich zapaleń mózgu, a częstość jego występowania waha się w większości populacji od 3,5 do 7,4 przypadków na sto tysięcy osób [15]. Przykładowo, w Wielkiej Brytanii rocznie odnotowuje się ok. 700 przypadków wirusowego zapalenia mózgu [4], natomiast we Francji zachorowalność jest wyższa i sięga ok. 1200 przypadków rocznie [26]. Bardzo często etiologia zapaleń mózgu pozostaje nieznana – w dotychczas przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych przyczyny zapaleń

mózgu nie udało się ustalić w 31–75% przypadków [3, 4, 13–15, 21, 25, 31].

Dotychczas opisano ponad 100 wirusów, które mogą prowadzić do rozwoju zapalenia mózgu [9]. Najczęściej są to herpes wirusy, takie jak wirusy opryszczki (HSV-1 – *Herpes Simplex Virus* – 1); (HSV-2 – *Herpes Simplex Virus* – 2), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV – *Varicella-Zoster Virus*), wirus mononukleozy (EBV – *Epstein-Barr Virus*), jak również enterowirusy (głównie enterowirus 71), arbowirusy jak wirus Zachodniego Nilu (WNV – *West Nile Virus*), wirus japońskiego zapalenia mózgu (JE – *Japanese Encephalitis*) oraz wirus kleszczowego zapalenia mózgu (TBEV – *Tick-Borne Encephalitis Virus*) [1, 8, 9]. W ciągu ostatniej dekady, pojawiły się doniesienia o nowych wirusach mogących stanowić czynnik etiologiczny zapalenia mózgu. Należą do nich m.in. wirus Nipah (*Nipah Virus*), australijski lyssawirus nietoperzy (ABLV – *Australian bat lyssavirus*,) czy też wirus grypy A H5N1 [9, 14].

## 3. Opryszczkowe zapalenie mózgu

Wirusy HSV-1 i HSV-2 należą do  $\alpha$ -herpes wirusów, których genom zbudowany jest z liniowego dsDNA. Materiał genetyczny wirusów otoczony jest kapsydem. Pomiędzy kapsydem a otoczką znajduje się warstwa

\* Autor korespondencyjny: Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Pawińskiego 3c, 02-106 Warszawa; tel. 0 602-757-148; e-mail: mszabl@wp.pl

białek, natomiast zewnętrzna część wirusa stanowi błona lipidowa na powierzchni której znajdują się glikoproteiny wirusowe [34].

HSV jest powszechnie występującym wirusem u populacji ludzkiej [46, 47], a częstość jego występowania zależy m.in. od czynników demograficznych. Zakażenia HSV-1 występują już we wczesnym okresie życia wśród rasy czarnej zamieszkującej USA i obecność swoistych przeciwciał stwierdza się u około 30% dzieci w wieku 5 lat i ok 70–80% nastolatków [46]. Wśród rasy białej zamieszkującej USA zakażenie następuje w późniejszym wieku. Zakażenia HSV-2 w USA występują rzadziej i dotyczą 20–30% osób w wieku 15–29 lat, wzrastając do 35–60% u osób w wieku 60 lat [46].

HSV zakaża głównie skórę i błony śluzowe doprowadzając do charakterystycznych zmian pęcherzykowych. HSV-1 jest przenoszony drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni. Typowe miejsce lokalizacji wirusa to jama ustna, gardło, skóra górnej połowy ciała (najczęściej twarzy) oraz rogowka. Nabycie zakażenia HSV-2 jest natomiast zwykle następstwem transmisji wirusa za pośrednictwem narządów płciowych i głównie obejmuje drogi moczowo-płciowe, odbył oraz skórę dolnej połowy ciała [45–47].

Po pierwotnym zakażeniu HSV może przechodzić w stan latencji, co jest wspólną i charakterystyczną cechą wszystkich herpes wirusów. Utajenie HSV zachodzi w neuronach zwojów czuciowych rdzenia kręgowego

(najczęściej zwoju nerwu trójdzielnego i nerwów krzyżowych), a także w neuronach czuciowych w ośrodkowym układzie nerwowym [34]. Dzięki temu HSV może przetrwać w organizmie gospodarza przez całe jego życie a kolejne objawy zakażenia mogą pojawiać się w innym miejscu co pierwotne. HSV może czasami powodować nietypowe zakażenia zapalenie wątroby, płuc, przelyku, odbyticy, rumień wielopostaciowy czy też zapalenia mózgu [22, 24, 39, 40, 46].

### 3.1. Epidemiologia

W przeciągu ostatnich lat przeprowadzono kilkanaście badań epidemiologicznych dotyczących zapaleń mózgu. W większości z nich, najczęściej stwierdzanym czynnikiem etiologicznym był HSV. Dokładna częstość występowania opryszczkowego zapalenia mózgu (HSE – *Herpes Simplex Encephalitis*) nie jest znana, szacuje się, że może wynosić od 1 do 4 przypadków na milion osób rocznie [30, 44]. Według niektórych danych, HSE stanowi 10–20% wszystkich wirusowych zapaleń mózgu [24, 32, 39], chociaż inne dane wskazują na jeszcze większą częstość jego występowania (Tabela I).

Większość przypadków HSE spowodowana jest przez HSV-1, który uważany jest za najczęstszy znany czynnik etiologiczny zapaleń mózgu u osób dorosłych i starszych dzieci [20, 22, 34]. Natomiast ok. 10% HSE może być wywołana przez HSV-2, który powoduje prze-

Tabela I

Występowanie HSE w etiologicznych badaniach mózgu

| L.p. | Kraj [piśmiennictwo]  | Czas trwania obserwacji | Zapalenia mózgu (n) | Wirusowe zapalenia mózgu (n) | HSE (n) | % zapaleń mózgu | % wirusowych zapaleń mózgu |
|------|-----------------------|-------------------------|---------------------|------------------------------|---------|-----------------|----------------------------|
| 1.   | Finlandia [28]        | 1973–1987               | 95 (d)              | 58                           | 7       | 7,4%            | 12,1%                      |
| 2.   | Finlandia [29]        | 1967–1991               | 322 (D)             | 134                          | 53      | 16,5%           | 39,6%                      |
| 3.   | Słowacja [3]          | 1979–1991               | 170 (d)             | 107                          | 17      | 10,0%           | 15,9%                      |
| 4.   | USA [21]              | 1988–1997               | 186 804 (D + d)     | 28 930                       | 21 507  | 11,5%           | 74,3%                      |
| 5.   | Wielka Brytania [4]   | 1989–1998               | 6 414 (D + d)       | 2 574                        | 1 419   | 22,1%           | 55,1%                      |
| 6.   | Szwecja [35]          | 1992–1996               | 27 (D)              | 14                           | 10      | 37%             | 71,4%                      |
| 7.   | USA – Kalifornia [36] | 1990–1999               | 17 318 (D + d)      | ---                          | 2007    | 11,6%           | ---                        |
| 8.   | Australia [17]        | 1990–2007               | 5 926 (D + d)       | ---                          | 763     | 12,9%           | ---                        |
| 9.   | USA – Kalifornia [12] | 1998–2000               | 334 (D + d)         | 31                           | 11      | 3,3%            | 35,5%                      |
| 10.  | Francja [38]          | 1991–2002               | 32 (d)              | ---                          | 6       | 18,8%           | ---                        |
| 11.  | Finlandia [23]        | 1999–2003               | 42 (D)              | 15                           | 4       | 9,5%            | 26,7%                      |
| 12.  | USA – Kalifornia [13] | 1998–2005               | 1 570 (D + d)       | 170                          | 45      | 2,9%            | 26,5%                      |
| 13.  | Syria [18]            | 2005                    | 106 (D + d)         | 106                          | 32      | 30,2%           | 30,2%                      |
| 14.  | Grecja [10]           | 2003–2006               | 45 (D)              | 8                            | 4       | 8,9%            | 50,0%                      |
| 15.  | Wielka Brytania [14]  | 2005–2006               | 203 (D + d)         | ---                          | 38      | 18,7%           | ---                        |
| 16.  | Francja [25]          | 2007                    | 253 (D + d)         | 90                           | 55      | 21,7%           | 61,1%                      |
| 17.  | Grecja [11]           | 2005–2008               | 42 (d)              | ---                          | 10      | 23,8%           | ---                        |

HSE – opryszczkowe zapalenie mózgu; D – dorośli; d – dzieci; n – ilość przypadków

ważnie łagodnie przebiegające limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rdzenia kręgowego czy też zapalenia korzeni nerwowych [47]. Stwierdzono również, że HSV-2 stanowi najczęstszą przyczynę HSE wśród noworodków. W tym przypadku transmisja wirusa następuje wertykalnie podczas porodu [22, 27, 46].

Występowanie opryszczkowego zapalenia mózgu jest niezależne od takich czynników jak płeć czy też pora roku, natomiast zależy od wieku pacjenta. W 30% przypadków zapalenie rozwija się u osób poniżej 20 r.ż. (z wyjątkiem niemowląt), a w 50% u osób powyżej 50 r.ż. [44]. Najwyższy odsetek zachorowań stwierdza się pomiędzy 60 a 64 r.ż. [34, 44].

Zapalenie mózgu wywołane przez HSV-1, mimo rzadkości występowania, uważane jest za jedną z najpoważniejszych chorób wirusowych układu nerwowego. Odsetek zgonów w przypadku pacjentów z prawidłowo wdrożonym leczeniem sięga 30%, natomiast w przypadku pacjentów nie leczonych osiąga aż 70% co uzasadnia konieczność szybkiego rozpoczęcia leczenia pacjentów ze stwierdzonym HSE [24, 34, 40]. U znacznej części chorych HSE pozostawia jednak trwałe zaburzenia neurologiczne, a tylko 2–5% pacjentów powraca do pełnego zdrowia [40].

### 3.2. Patogeneza

Przyczyną HSE może być zarówno pierwotne, jak i wtórne zakażenie HSV. Pierwotne zakażenie stanowi przyczynę ok. 30% zapaleń mózgu i najczęściej przebiega bezobjawowo. W większości przypadków spowodowane jest przez HSV-2 i obserwuje się je głównie u osób poniżej 18 r.ż. [34, 39].

Po pierwotnie przebytych zakażeniach HSV ulega latencji w ośrodkowym układzie nerwowym. Reaktywacja wirusa może następować m.in. pod wpływem stresu, gorączki, promieniowania UV, promieniowania rentgenowskiego, czy też urazu [39, 44]. Uważa się zatem, że większość przypadków zapaleń mózgu wywołanych przez HSV-1 jest wynikiem reaktywacji wirusa przebywającego w stanie latencji [39]. Częstość występowania tego typu zakażeń jest jednak niewspółmiernie niska w porównaniu do powszechnego występowania wirusa w stanie latencji w zwojach nerwowych zdrowych ludzi. Przyczyna tego stanu rzeczy nie jest jasna. Mechanizm, który aktywuje rozwój HSE także nie jest do końca poznany, ale wiadomo, że możliwe jest kilka dróg rozwoju wtórnego zakażenia HSV. Jednym z nich jest reaktywacja wirusa w układzie nerwowym, w miejscu gdzie pozostawał w stanie latencji. Innym możliwym mechanizmem zakłada migrację wirusa bądź to wzdłuż włókien nerwu trójdzielnego, bądź wzdłuż włókien węchowych ze zwojów nerwu trójdzielnego. W zależności od miejsca reaktywacji, a następnie migracji wirusa zmiany zapalne mogą być różnie zlokalizowane [1, 22, 34, 47].

### 3.3. Objawy kliniczne

Przebieg HSE może być łagodny, ale najczęściej ma charakter gwałtowny i może prowadzić do śmierci [34]. Przebieg zakażenia uzależniony jest również od poziomu odporności. Osoby z obniżoną odpornością, wynikającą zarówno z chorób towarzyszących (np. pacjenci po przeszczepach, chorzy z AIDS), jak również kobiety w ciąży, są bardziej narażeni na HSE, zwłaszcza o ciężkim przebiegu [19].

Opryszczkowe zapalenie mózgu objawia się gorączką, bólem głowy, sztywnością karku w połączeniu z zaburzeniami mózgowymi takimi jak zmiany świadomości, osobowości, zachowania oraz ogniskowymi objawami neurologicznymi [34]. Gorączka występuje w 90% przypadków, a jej brak powinien wzbudzać wątpliwości co do prawidłowo postawionej diagnozy. Napady padaczkowe, zarówno ogniskowe, jak i uogólnione pojawiają się u 70% pacjentów z potwierdzoną chorobą [39]. Tylko 25% pacjentów z HSE ma opryszczkowe zmiany skórne, a zatem ich brak nie może stanowić kryterium wykluczenia diagnozy [20].

Zdarzają się również HSE o objawach ograniczonych do gorączki, które charakteryzują się łagodnym przebiegiem. Mogą one być spowodowane zarówno przez HSV-1, jak i HSV-2. Ocenia się, że takie formy zapalenia mózgu mogą stanowić do 20% wszystkich przypadków HSE, co podkreśla znaczenie wykonywania badań potwierdzających obecność wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z gorączką, nawet w przypadku braku pleocytozy płynu mózgowo-rdzeniowego lub ogniskowych objawów neurologicznych [2].

### 3.4. Diagnostyka

Historycznie, w diagnostyce opryszczkowego zapalenia mózgu, w przypadku wątpliwości klinicznych, biopsja mózgu była badaniem rozstrzygającym. Metoda ta charakteryzuje się zarówno wysoką czułością (99%), jak i swoistością (100%); [16]. Aktualnie istotną rolę odgrywają metody obrazowe: przede wszystkim rezonans magnetyczny (MRI), tomografia komputerowa (CT), ewentualnie elektroencefalografia (EEG); [5, 33]. Poza technikami neuroradiologicznymi, diagnostyka pacjentów opiera się na metodach laboratoryjnych. Nieprawidłowości w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) występują u 95% pacjentów. U chorych na HSE stwierdza się w PMR umiarkowaną limfocytarną pleocytozę oraz zwiększoną ilość białka [5, 9, 24]. Niewielki procent pacjentów (3–5%) z ciężkim wirusowym zapaleniem mózgu (w tym z opryszczkowym zapaleniem mózgu) może mieć całkowicie prawidłowe parametry płynu mózgowo-rdzeniowego i najczęściej zdarza się to na początku trwania choroby [24, 44]. Połączenie metod neuroradiologicznych oraz badań płynu

mózgowo-rdzeniowego stanowi podstawę prawidłowego rozpoznania zapalenia mózgu.

### 3.4.1. Reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR – *Polymerase Chain Reaction*)

Techniki biologii molekularnej zrewolucjonizowały diagnostykę pacjentów z HSE. Jest to jedna z pierwszych infekcji centralnego układu nerwowego, dla której do diagnostyki rutynowej wprowadzono metody wykrywające DNA wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym przy pomocy PCR [44]. Metoda ta obecnie jest „złotym standardem” w diagnostyce HSE i jest znacznie mniej inwazyjna niż biopsja mózgu [6]. Niemniej jednak dotychczas nie ma zgody co do standaryzacji wykonywania samego testu, w tym analizowanego regionu wirusa, warunków reakcji czy też stosowanych starterów (primerów) [1]. Określenie liczby kopii wirusa może być wykładnikiem ciężkości przebiegu choroby, co uzasadnia potrzebę użycia ilościowych metod w diagnostyce HSE [1].

PCR z płynu mózgowo-rdzeniowego charakteryzuje się bardzo dużą czułością (96–98%) i swoistością (95–99%) u osób dorosłych, natomiast u noworodków i niemowląt zarówno czułość jak i swoistość są mniejsze [37]. Materiał genetyczny wirusa w 80% badanych próbek utrzymuje się ponad tydzień od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego [39]. Prawdopodobieństwo uzyskania fałszywie ujemnego wyniku w przypadku HSE jest niewielkie [6]. Może być to spowodowane zbyt wczesnym (pierwsze 24–48 godzin) lub zbyt późnym (po 10–14 dniach) pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego [2]. Dlatego też, w przypadku uzyskania negatywnego wyniku na początku choroby, zaleca się po 4 dniach powtórne pobranie PMR i wykonanie PCR. Inną przyczyną negatywnego wyniku PCR może być zbyt niski poziom wirusa w PMR. Chociaż jego replikacja następuje głównie w mózgu, to do płynu mózgowo-rdzeniowego uwalniana jest niewielka ilość wirionów [7]. Dlatego też interpretacja wyników PCR musi być skorelowana z obrazem klinicznym.

### 3.4.2. Badania serologiczne

Rola badań serologicznych w diagnostyce HSE jest ograniczona, zwłaszcza u starszych dzieci i u osób dorosłych. Związane jest to z obecnością przeciwciał anty-HSV u pacjentów z nawracającymi zakażeniami, które to zakażenia są przyczyną aż połowy HSE [22]. Przeciwciała anty-HSV w trakcie infekcji pierwotnej pojawiają się zwykle późno, natomiast ich wzrost w trakcie nawracających infekcji nie zawsze występuje. Oznaczanie przeciwciał w surowicy krwi jest mało użyteczne, zwłaszcza w pierwszych dniach choroby, chociaż ich czterokrotny wzrost może sugerować etiologię

HSV [22]. Jeśli stosunek pomiędzy mianem przeciwciał w surowicy krwi i PMR jest  $\leq 20$ , to sugeruje to ich produkcję w centralnym układzie nerwowym [33]. Podwyższone miano przeciwciał w PMR zwykle występuje po 10–12 dniach od wystąpienia objawów klinicznych [1]. Powyższe ograniczenie powoduje, że oznaczanie przeciwciał anty-HSV nie może być główną metodą rozpoznawania zakażenia HSV i stosowane jest głównie jako uzupełniająca metoda diagnostyczna lub też do retrospektywnej oceny zakażenia [22, 24].

### 3.5. Leczenie

W przypadku podejrzenia HSE zaleca się leczenie przeciwwirusowe zanim jeszcze nastąpi potwierdzenie obecności czynnika etiologicznego. Najczęściej leczenie rozpoczyna się wyłącznie na podstawie objawów klinicznych, co jest podyktowane dużą śmiertelnością i ilością powikłań w przypadku opóźnienia rozpoczęcia terapii.

HSE jest jednym z pierwszych zakażeń centralnego układu nerwowego, w którym dostępne jest relatywnie skuteczne leczenie [44]. Lekiem z wyboru stosowanym w opryszczkowym zapaleniu mózgu wywołanym zarówno przez HSV-1, jak i HSV-2, jest acyklowir będący analogiem nukleozydu 2'-deoksygwanozyny. Acyklowir po wprowadzeniu do komórki za pomocą białka transportującego ulega fosforylacji w wyniku czego powstaje difosforan i trifosforan acyklowiru. Wirusowa polimeraz wprowadzając do DNA wirusa trifosforan acyklowiru zamiast trifosforanu deoksygwanozyny inaktywuje polimerazę DNA wirusa przez co ogranicza lub uniemożliwia dalszą syntezę wirusa [41, 42].

Wczesne wdrożenie acyklowiru u pacjentów z HSE zwiększa efektywność leczenia oraz zmniejsza zarówno śmiertelność o 20–30% [41, 42] jak i ilość powikłań [2]. Efektywność leczenia HSE zależna jest od długości trwania zapalenia mózgu oraz wieku pacjenta. Jednak po leczeniu powrót do pełnego stanu zdrowia występuje zaledwie u ok. 10% pacjentów [47]. U większości chorych pozostają trwałe zaburzenia neurologiczne takie jak zaburzenia intelektualne, neuropsychiatryczne, zaburzenia pamięci czy też padaczka [47].

Po zakończeniu leczenia zdarzają się przypadki nawrotu zakażenia HSV, co ma miejsce w przypadku 5% pacjentów i dotyczy głównie osób, u których leczenie prowadzono zbyt krótko [44].

Mimo, że acyklowir jest lekiem pierwszego rzutu, poszukuje się nowych, skuteczniejszych metod leczenia wirusowych zapaleń mózgu. Związane jest to z niesatysfakcjonującą efektywnością leczenia, wynikającą m.in. ze słabego przenikania leku do centralnego układu nerwowego na skutek jego ograniczonych właściwości lipofilnych [43].

#### 4. Podsumowanie

Opryszczkowe zapalenie mózgu charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, a u pacjentów, którzy przeżyli obserwuje się trwałe następstwa neurologiczne. Ponieważ nieleczone HSE doprowadza do zgonu aż u 70% pacjentów, leczenie, którego efektem jest ograniczenie trwałych następstw neurologicznych oraz wyraźne zmniejszenie śmiertelności pacjentów powinno być wdrożone możliwie jak najszybciej. Z kolei dla szybkiego rozpoznania HSE konieczne jest wdrożenie tanich, czułych i szybkich metod diagnostycznych.

Mimo upływu wielu lat i wdrożenia nowych technik diagnostycznych, m.in. PCR, umożliwiających określenie czynnika etiologicznego, zachorowalność i śmiertelność wśród pacjentów z HSE nadal pozostaje wysoka. W wielu krajach, również w Polsce, nie prowadzi się rejestru przypadków zapaleń mózgu, w tym także spowodowanych przez HSV. Istnieje potrzeba zwiększenia ogólnej świadomości dotyczącej zakażeń centralnego układu nerwowego tym wirusem co mogłoby doprowadzić do poprawy diagnostyki i efektywności leczenia.

#### Piśmiennictwo

- Bloch K.C., Glaser C.: Diagnostic approaches for patients with suspected encephalitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **9**, 315–322 (2007)
- Chaudhuri A., Kennedy P.G.: Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad. Med. J.* **78**, 575–583 (2002)
- Cizman M., Jazbec J.: Etiology of acute encephalitis in childhood in Slovenia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **12**, 903–908 (1993)
- Davison K.L., Crowcroft N.S., Ramsay M.E., Brown D.W., Andrews N. J.: Viral encephalitis in England, 1989–1998: what did we miss? *Emerg. Infect. Dis.* **9**, 234–240 (2003)
- De Tiege X., Rozenberg F., Heron B.: The spectrum of herpes simplex encephalitis in children. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **12**, 72–81 (2008)
- DeBiasi R.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Weinberg A., Tyler K.L.: Use of PCR for the diagnosis of herpesvirus infections of the central nervous system. *J. Clin. Virol.* **25**, S5–S11 (2002)
- Denes E., Labach C., Durox H., Adoukonou T., Weinbreck P., Magy L., Ranger-Rogez S.: Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR. *Swiss. Med. Wkly.* **140**, 13107 (2010)
- Donoso Mantke O., Vaheri A., Ambrose H., Koopmans M., de Ory F., Zeller H., Beyrer K., Windorfer A., Niedrig M.: Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro. Surveill.* **13**, 1–10 (2008)
- Ferrari S., Toniolo A., Monaco S., Luciani F., Cainelli F., Baj A., Temesgenm Z., Vento S.: Viral Encephalitis: Etiology, Clinical Features, Diagnosis and Management. *Open. Infect. Dis. J.* **3**, 1–12 (2009)
- Frantzidou F., Kamaria F., Dumaidi K., Skoura L., Antoniadis A., Papa A.: Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur. J. Neurol.* **15**, 995–997 (2008)
- Galanakis E., Tzoufi M., Katragkou A., Nakou I., Roilides E.: A prospective multicenter study of childhood encephalitis in Greece. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **28**, 740–742 (2009)
- Glaser C.A., Gilliam S., Schnurr D., Forghani B., Honarmand S., Khetsuriani N., Fischer M., Cossen C.K., Anderson L.J.: In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998–2000. *Clin. Infect. Dis.* **36**, 731–742 (2003)
- Glaser C.A., Honarmand S., Anderson L.J., Schnurr D.P., Forghani B., Cossen C.K., Schuster F.L., Christie L.J., Tureen J.H.: Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1565–1577 (2006)
- Granerod J., Crowcroft N.S. i wsp.: Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multi-centre, population-based prospective study. *Lancet. Infect. Dis.* **10**, 835–844 (2010) (praca stanowi dzieło 16 autorów)
- Granerod J., Crowcroft N.S.: The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychol. Rehabil.* **17**, 406–428 (2007)
- Granerod J., Crowcroft N.S.: Causality in acute encephalitis: defining aetiologies. *Epidemiol. Infect.* **138**, 783–800 (2010) (praca stanowi dzieło 15 autorów)
- Huppatz C., Durrheim D.N., Levi C., Dalton C., Williams D., Clements M.S., Kelly P.M.: Etiology of encephalitis in Australia, 1990–2007. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 1359–1365 (2009)
- Ibrahim A.I., Obeid M.T., Jouma M.J., Roemer K., Mueller-Lantsch N., Gartner B.C.: Prevalence of herpes simplex virus (types 1 and 2), varicella-zoster virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 and 7 DNA in cerebrospinal fluid of Middle Eastern patients with encephalitis. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 4172–4174 (2005)
- Kennedy P.G.: Viral encephalitis. *J. Neurol.* **252**, 268–272 (2005)
- Kennedy P.G., Chaudhuri A.: Herpes simplex encephalitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **73**, 237–238 (2002)
- Khetsuriani N., Holman R.C., Anderson L.J.: Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1988–1997. *Clin. Infect. Dis.* **35**, 175–182 (2002)
- Kimberlin D.W.: Herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **14**, 83–89 (2003)
- Kupila L., Vuorinen T., Vainionpaa R., Hukkanen V., Marttila R.J., Kotilainen P.: Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology.* **66**, 75–80 (2006)
- Levitz R.E.: Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart. Lung.* **27**, 209–212 (1998).
- Mailles A., Stahl J. P.: Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 1838–1847 (2009).
- Mailles A., Vaillant V., Stahl J.P.: Infectious encephalitis in France from 2000 to 2002: the hospital database is a valuable but limited source of information for epidemiological studies. *Med. Mal. Infect.* **37**, 95–102 (2007)
- Nahmias A.J., Whitley R.J., Visintine A.N., Takei Y., Alford C.A.Jr.: Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J. Infect. Dis.* **145**, 829–836 (1982)
- Rantala H., Uhari M.: Occurrence of childhood encephalitis: a population-based study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **8**, 426–430 (1989)
- Rantalaiho T., Farkkila M., Vaheri A., Koskiniemi M.: Acute encephalitis from 1967 to 1991. *J. Neurol. Sci.* **184**, 169–177 (2001)
- Schmutzhard E.: Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex infections. *J. Neurol.* **248**, 469–477 (2001)
- Sivertsen B., Christensen P.B.: Acute encephalitis. *Acta. Neurol. Scand.* **93**, 156–159 (1996)
- Stahl J.P., Mailles A., Dacheux L., Morand P.: Epidemiology of viral encephalitis in 2011. *Med. Mal. Infect.* **41**, 453–464 (2011)
- Steiner I., Budka H., Chaudhuri A., Koskiniemi M., Sainio K., Salonen O., Kennedy P. G.: Viral meningoencephalitis: a review

- of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur. J. Neurol.* **17**, 999–1009 (2010)
34. Steiner I., Kennedy P.G., Pachner A.R.: The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet. Neurol.* **6**, 1015–1028 (2007)
35. Studahl M., Bergstrom T., Hagberg L.: Acute viral encephalitis in adults—a prospective study. *Scand. J. Infect. Dis.* **30**, 215–220 (1998)
36. Trevejo R.T.: Acute encephalitis hospitalizations, California, 1990–1999: unrecognized arboviral encephalitis? *Emerg. Infect. Dis.* **10**, 1442–1449 (2004)
37. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., Sejvar J.J., Marra C.M., Roos K.L., Hartman B.J., Kaplan S.L., Scheld W.M., Whitley R.J.: The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **47**, 303–327 (2008)
38. Vial C., Pozzetto B., Essid A., Stephan J.L., Chabrier S.: Acute encephalitis: report on 32 consecutive pediatric cases observed in one hospital. *Med. Mal. Infect.* **37**, 208–214 (2007)
39. Whitley R.J.: Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res.* **71**, 141–148 (2006)
40. Whitley R.J.: Herpes simplex virus infections of the central nervous system. Encephalitis and neonatal herpes. *Drugs*, **42**, 406–427 (1991)
41. Whitley R.J.: Viral encephalitis. *N. Engl. J. Med.* **323**, 242–250 (1990)
42. Whitley R.J., Alford C.A., Hirsch M.S., Schooley R.T., Luby J.P., Aoki F.Y., Hanley D., Nahmias A.J., Soong S.J.: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N. Engl. J. Med.* **314**, 144–149 (1986)
43. Whitley R. J., Gnann J. W.: The incidence and severity of herpes simplex encephalitis in Sweden, 1990–2001. *Clin. Infect. Dis.* **45**, 881–882 (2007)
44. Whitley R.J., Gnann J.W.: Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet*, **359**, 507–513 (2002).
45. Whitley R.J., Kimberlin D.W.: Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **16**, 17–23 (2005)
46. Whitley R.J., Roizman B.: Herpes simplex virus infections. *Lancet*, **357**, 1513–1518 (2001)
47. Zajkowska J.M., Hermanowska-Szpakowicz T., Pancewicz S.A., Kondrusik M., Grygorczuk S.: [Herpes simplex encephalitis]. *Pol. Neurolog. Rev.* **2**, 22–26 (2006)