

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

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Dr. Liptai Zoltán**

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

**Doktori Iskola vezetője:** Prof. Dr. Komoly Sámuel, MTA doktora

**Programvezető:** Prof. Dr. Janszky József, MTA doktora

**Témavezető:** Dr. med. habil. Fogarasi András



## BEVEZETÉS

Az encephalitis az agyi parenchyma gyulladós folyamata, mely neurológiai diszfunkcióval jár, és többnyire infektív ágensek, leggyakrabban vírusok okozzák. A neurológiai diszfunkció lehet: kognitív diszfunkció (pl. heveny memóriazavar, beszédzavar), magatartás-változás (deorientáció, hallucináció, pszichózis, személyiség-változás, agitáció), gócjelek, görcsök.

A kórisme leginkább a klinikai képen alapul, és olyan korszerű vizsgáló eljárások segítik, mint az MRI vagy a mikrobiológiai diagnosztika. Mindezek nem helyettesíthetik azonban a tapasztalt klinikust, akinek a beteg érkezésekor döntenie kell a terápiáról, és meg kell terveznie a kivizsgálás racionális menetét.

Az agyi parenchyma gyulladása létrejöhet közvetlen fertőzés következtében (**infekciós encephalitis, IE**), posztinfekciós, immunmediált folyamatként (**akut disszeminált encephalomyelitis, ADEM**), paraneopláziás tünetegyüttesként, ill. ritkán egyéb immunfolyamat eredményeként. Bár a klinikai kép legtöbbször hasonló, a fenti patomechanizmusokat a terápia szempontjából fontos elkülöníteni.

A neuroinfekciók **patomechanizmusa** a kórokozó és a gazdasejtek komplex interakciójának eredménye. A legtöbb vírus hematogén úton, néhány vírus (rabies vírus, egyes herpes vírusok) elsősorban neurális úton éri el a központi idegrendszert. Az arbovírusokat ízeltlábúak (kullancs, szúnyog) inokulálják a bőrbe, ahonnan replikáció után a vérárammal elárasztják és megfertőzik a központi idegrendszert.

A vírusok közvetlenül, az idegsejtek károsítása útján és/vagy a gazdaszervezet immunmechanizmusainak idegsejt működést befolyásoló hatása révén vezetnek neurológiai tünetekhez. A neurológiai tünetek spektruma függ a vírus neurovirulenciájától, neurotropizmusától és a gazdaszervezet immunválaszától.

Bizonyos vírusok immunfolyamatok révén vezetnek betegséghez (**ADEM**).

Immunmechanizmussal alakul ki a **limbikus encephalitis (LE)** is. Ezt kezdetben paraneoplasiás tünetegyüttesnek tartották, melynek alapja bizonyos tumorantigének immunológiai hasonlósága az idegrendszer sejtjeihez. A gyermekkori esetek többsége azonban nem paraneoplasiás.

Az IE-t leggyakrabban vírusok, ritkábban más **mikroorganizmusok** okozzák. A kórokozó függ a földrajzi területtől, az éghajlattól, az alkalmazott védőoltásoktól és a kórokozót közvetítő vektorok előfordulásától is. Többségük bárkinél, néhány kórokozó - egyes herpes vírusok, JC vírus (JCV), Toxoplasma gondii – elsősorban sérült immunitású betegeknél képes központi idegrendszeri fertőzést okozni.

Az ADEM esetek többségét nem identifikált kórokú felső légúti ill. enterális vírusinfekciók, igen ritkán védőoltások előzik meg.

Az encephalitis **incidenciája** 1,9-7,4, hazánkban 2009-ben 1,27/100.000 lakos/év volt. Gyermekekben gyakoribb. ADEM az akut encephalitisek 2-15%-a.

Az IE-t az esetek jelentős részében általános tünetek (**prodroma**) vezetnek be: rossz közérzet, étvágytalanság, hidegrázás, hányinger, hányás, hasfájás, hasmenés, fejfájás, köhögés, kiütések, ízületi ill. izomfájdalom. Enterovírusokra (EV) és kullancsencephalitis vírusra (KEV) jellemző a kétfázisú zajlás: a lázas prodromát néhány napos láztalanság, panaszmentesség követi, majd újabb lázkiugrással együtt jelennek meg a neurológiai tünetek. A prodroma sajátosságai segíthetnek a kórokozó identifikálásában. ADEM esetén a nemzetközi szakirodalom prodroma helyett az immunmechanizmust beindító megelőző eseményt említi, mely az esetek 1/2-3/4 -ében fordul elő. A neurológiai tünetek ezt 2-30 nap latenciával követik.

Az encephalitis típusosan **láz, fejfájás és tudatzavar/magatartásváltozás** triász, melyet **görcsök** és **gócjelek** is kísérhetnek. **Motoros diszfunkció** (bénulás, extrapiramidális mozgászavar, tremor) az esetek 1/4-ében alakul ki, de gyakori az

**ataxia**, az **agyidegtünetek**, a **beszédzavar**. Érintett lehet a **vegetatív idegrendszer**, a **hypothalamus**. Kialakulhat **intracranialis nyomásfokozódás**. Bizonyos kórokozók jellemző neurológiai tünetegyütteshez vezetnek. ADEM-re a vírusinfekció vagy védőoltás után 30 napon belül kialakuló fokális-multifokális neurológiai tünetek és encephalopathia együttese jellemző.

Az **AERRPS**-ről (akut encephalitis repetitív refrakter parciális rohamokkal) 1989-ben számoltak be először. Diagnosztikai kritériumai:  $\geq 2$  hétig tartó akut szak, az akut szaktól a rekonvaleszcenciáig húzódó folyamatos, egymáshoz hasonló partialis rohamok, gyakori, sokszor status epilepticusba torkolló, terápiarezisztens görcsök, és specifikus etiológia hiánya.

Az **EEG** az agyi diszfunkció érzékeny indikátora. Többnyire korán kóros: epizodikus vagy folyamatos, fokális vagy generalizált lassú aktivitás epileptiform kisülésekkel vagy anélkül. Ritkán kórokspecifikus, de herpes encephalitis esetek 1/3-1/2-ében periodikus lateralizált epileptiform kisülések (PLED) jelennek meg.

Az **MRI** már a korai szakban rendkívül szenzitív. Góctünetek, súlyos vagy romló klinikai állapot esetén feltétlenül elvégzendő! Hasznos egyéb kórállapotok kizárására is. A látott eltérések egy-egy mikroorganizmus oki szerepét is felvethetik. ADEM első napjaiban az MRI normális lehet, később 100%-ban kóros: fokális ill. multifokális, T2-jelfokozott, szabálytalan alakú, elmosódott szélű laesiók láthatók az agyban és sokszor a gerincvelőben is. Elengedhetetlen a radiológiai követés, melynek során 3-6 hónap elteltével ADEM-ben az elváltozások teljes vagy részleges resolúciója látható. LE-ben általában jelfokozódás látható a hippocampusban és az amygdalákban, néha a hypothalamusban, a striatumban is.

A **liquor**-sejtszám mind IE, mind ADEM esetek több, mint felében enyhén emelkedett, kezdetben granulocytá, később lymphocytá túlsúly jellemző. Vörösvértetek akut encephalitis betegek ~20%-ának liquorában megtalálhatók, főleg herpes simplex vírus (HSV) encephalitisben (HSE). A liquor-fehérje a betegek legalább egynegyedében, az IgG/albumin index az esetek 25-50%-ában emelkedett. Normális liquorkép nem zárja ki az encephalitist!

A **mikrobiológiai vizsgálatokkal** felderítendő kórokozók körét racionálisan a legkisebbre kell szűkíteni epidemiológiai adatok, a beteg immun- és oltási státusza, a kliniko-radiológiai kép ill. az EEG alapján. Biztos mikrobiológiai diagnózishoz szükséges a kórokozó kimutatása központi idegrendszeri mintából. Egyéb mintából (garat, orr, vér, széklet) végzett vizsgálat csak valószínűsíti a kórokozót. A **szeroológiai vizsgálatok** értékelése nagy körültekintést és tapasztalatot igényel. Egyes kórokozók a vérsavóban talált specifikus IgM alapján diagnosztizálhatók. A szerokonverzió detektálása sokszor időigényes, de a retrospektív diagnózishoz fontos. Bizonyos vírusok esetén liquor-IgM is kimutatható. A rutin diagnosztika része a **polimeráz láncreakció (PCR)** is. A liquor PCR vizsgálata HSE kórismézésében kiváltotta az agybiopsziát. PCR pozitívitas leginkább a tünetek megjelenését követő 4-7. napon várható, amikor a vírus átmenetileg bekerül a liquor térbe. Érdemes a PCR-t és a szerológiát együtt alkalmazni. A **vírusizolálás** munka- és időigényes, de enterovírus (EV) etiológia esetén gyakran diagnosztikus.

**Kóroki kezelésre** van szükség HSE-ben, ill. szóba jön ritkán egyéb vírusok, Mycoplasma pneumoniae vagy más baktériumok okozta encephalitisben. ADEM betegek oki terápiájának tekinthető a nagy dózisú metilprednizolon lökésterápia, a plazmaferézis vagy az intravénás immunglobulin.

A **koponyaűri nyomás csökkentésére** mannitol, furosemid adható, gépi hyperventilatio, fenyegető beékelődés esetén dekompressziós craniectomia végezhető. **Görcscsillapításra** phenytoin vagy más antikonvulzív szerek

használhatók. Figyelni és szükség esetén támogatni kell a **légzést**, a **keringést**, a **foliadékháztartást**, el kell kerülni a mélyvénás **thrombosis**t, a disszeminált intravaszkuláris koagulációt (DIC), az **aspirációs pneumoniát**, a **másodlagos bakteriális fertőzéseket**, a **gastrointestinalis vérzést**.

A morbilli-mumpsz-rubeola **oltás** elterjedésével ezen vírusok által okozott encephalitisek elkerülhetőek lettek. További néhány megbetegedés előzhető meg védőoltással, így a kullancsencephalitis, a varicella-encephalitis, a rotavírus encephalopathia, a rabies, a japán encephalitis.

A **prognózis** függ a kórokozótól, a beteg immunstátuszától, tüneteitől és attól, van-e mód specifikus terápiára. Maradvány nélkül vagy minimális maradvánnyal gyógyul a betegek 69-90%-a. **Postencephalitis epilepszia (PE)** kialakulása a betegek akár 16%-ában, az akut szakban görcsölők még nagyobb hányadában várható. Vírus encephalitissel is összefüggésbe hozható a mesialis temporalis lebeny epilepsziát okozó hippocampalis sclerosis. Minél rövidebb a PE kialakulásának latenciája annál kedvezőtlenebb a prognózisa. A PE-s betegeknél gyakori a mentális deficit. ADEM után **motoros diszfunkció** 4-40%-ban, **kognitív és/vagy magatartászavar** - a vizsgáló módszertől függően - 4-50%-ban fordul elő, a **halmozott sérülés** kockázata 9%.

**Relapszus** IE-re nem jellemző, HSE-ben azonban ismert. ADEM lezajlása után az esetek 8-30%-ában alakul ki újabb demyelinisatiós esemény: rekuráló ADEM, többfázisú (multifázisos) ADEM vagy sclerosis multiplex.

Az encephalitis **letalitása** 1 és 12% között van.

## CÉLKITŰZÉSEK

Az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

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

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Fővárosi Szent László Kórház Gyermekgyógyászati, Gyermekintenzív, Gyermekhematológiai és Csontvelő-transzplantációs Osztályain ill. Gyermekneurológiai Szakrendelőjében 1998 és 2009 között encephalitis miatt ellátott 0-18 éves betegek adatait dolgoztam fel.

Az encephalitis kórismézéséhez több szerző által használt **kritériumokat** együttesen alkalmaztam, ha kizárhatóak voltak a hasonló képhez vezető egyéb kórállapotok. Encephalitist állapítottam meg, ha jelen volt az agyi parenchyma diszfunkciójára utaló **legalább 1 tünet**: encephalopathia, görcs, paresis, ataxia, **valamint legalább 2** az alábbiakból: láz/hőemelkedés, kóros liquorlet, vírusinfekció mikrobiológiai bizonyítéka, encephalitisre utaló kóros EEG, CT vagy MRI eltérés.

Valamennyi beteg anamnézisének személyesen vettem föl, többségüknél a neurológiai szakvizsgálatot már az akut szakban magam végeztem. Az

epidemiológiai, klinikai adatokra, a kiegészítő vizsgálatok eredményeire vonatkozó információkat rögzítettem, a betegeket hazaadásuk után, ameddig lehetett, követtem.

A kórokozó kimutatását célzó vizsgálatok a Szent László Kórház Mikrobiológiai Laboratóriumában, ill. az Országos Epidemiológiai Központban történtek. Rutinszerűen elvégezték vérből és liquorból a HSV ill. az EV immunfluoreszcens tesztet (IFT), 2003-tól a HSV nested PCR-t, 2008-ig pedig liquorból, garatváladékból és székletből vírusizolálást is csaknem minden betegnél megkíséreltek. Klinikai gyanú esetén vérből és liquorból történt IFT adenovírus, Epstein-Barr vírus (EBV), varicella-zoster vírus (VZV), parainfluenzavírus (PIV), KEV, komplementkötési reakció (KKR) Mycoplasma pneumoniae, influenzavírusok, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) cytomegalovírus (CMV) irányában, immunszupprimált betegek esetében pedig multiplex PCR vizsgálatot végeztek az alábbi kórokozók felderítésére: HSV1-2, VZV, EBV, CMV, humán herpeszvírus 6 (HHV6), Toxoplasma gondii, JCV. Az egyik toxoplasma encephalitis betegnél a PCR-t agybiopsziás mintából is el kellett végezni. Rotavírus encephalopathia gyanújakor székletből rotavírus antigén teszt készült.

**Biztosnak tartottam egy mikroorganizmus kóroki szerepét,**

- ha az általa okozott jellegzetes prodromához (varicella, rotavírus enteritis, leptospirosis) társult az encephalitis,
- ha specifikus antitestek a vérsavóban és a liquorban is kimutathatók voltak,
- ha a liquorból a kórokozó izolálható, vagy PCR-rel kimutatható volt,
- ha a kórokozó kimutatható volt központi idegrendszeri szövetmintában.

**Valószínűnek tartottam egy mikroorganizmus kóroki szerepét,**

- ha exanthema subitumot kísért akut neurológiai tünetegyüttes (HHV6),
- ha valamely mikroorganizmus elleni specifikus antitestek csak a vérsavóban voltak kimutathatók, viszont jelen volt a friss infekcióra utaló IgM és/vagy IgA ellenanyag, vagy konvaleszcens mintából az IgG típusú ellenanyag titerének  $\geq 4x$ -es emelkedése volt megfigyelhető,
- ha a liquorból nem, de garatváladékból és/vagy székletből a kórokozó izolálható, vagy annak DNS-e PCR-rel kimutatható volt.

Az EEG felvételek a Szent László Kórház EEG Laboratóriumának 16 csatornás számítógépes készülékével, ill. a Gyermekintenzív Osztályon az ugyancsak 16 csatornás, hordozható, számítógépes berendezéssel készültek. Valamennyi felvételt egységes szempontok alapján magam értékeltem.

A kóros EEG eltéréseket az alábbi kategóriákba soroltam: enyhe-közepes diffúz funkciózavar, súlyos diffúz funkciózavar, fokális eltérés, paroxysmalis jel, periodicitás (PLED).

A koponya CT felvételek a Heim Pál Gyermekórház, a Szent István Kórház vagy a beküldő intézmény CT Laboratóriumában készültek. A koponya és gerinc MRI vizsgálatok a budapesti MÁV Kórház, az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, a Szent István Kórház, a Semmelweis Egyetem Központi Radiológiai Diagnosztika 1,0 ill. 1,5 T; 2006 májusától pedig a Semmelweis Egyetem MR Kutató Központjának 3,0 T MR készülékén történtek. Az elkészült felvételeket minden esetben átnéztem, s ha véleményem a radiológusétól különbözött, akkor személyes megbeszélést, neuroradiológiai konzíliumot kezdeményeztem.

A kvalitatív klinikai jellemzőkre és a képalkotó vizsgálatokra vonatkozó adatoknak az abszolút és relatív gyakoriságát számoltuk. A folytonos változók (pl. ápolási napok, laboratóriumi adatok) döntő többsége non-normális eloszlású, ezért ezek mediánjait és kvartiliseit, néhány esetben a szélső értékeit közöljük, a statisztikai összehasonlításokat ezekben az esetekben Mann-Whitney próbával

végeztük. A kvalitatív adatok összehasonlítása chi-négyzet és z-próbával, valamint kis gyakoriságok esetén Fisher-féle exact-teszttel történt. A statisztikai összehasonlítások kétoldali próbával  $p < 0,05$  szignifikancia szinten történtek, a többszörös összehasonlításoknál a szignifikancia szint szigorítása érdekében Bonferroni módszert alkalmaztunk. A vizsgált klinikai, laboratóriumi és radiológiai jellemzőknek a betegség kimenetelében játszott szerepét egy- ill. többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk, az esélyhányadost (odds ratio OR) és a 95%-os konfidencia intervallumot (95%CI) és a szignifikanciaszintet közöljük. A többváltozós logisztikus regresszió esetén stepwise (forward) módszert is alkalmaztunk.

## EREDMÉNYEK

A vizsgált 12 éves időszakban a Szent László Kórházban 178 gyermeket kezeltünk **179 encephalitis epizód** miatt. Ez a Gyermekosztály betegforgalmának 0,2, a Gyermekintenzív Osztály forgalmának 5%-a volt. Kórházunkban kezeltük a **Magyarországon bejelentett encephalitiszes gyermekek 47%-át!** 3 beteg volt sérült immunitású. A betegek medián életkora 7 év, a csecsemők és kisdetek aránya 12-12% volt. A fiúk aránya 57% volt. 103-an (**57%**) szorultak **intenzív ellátásra**.

A betegek **85%-ának IE-e, 13%-uknak ADEM-je** volt. 3 betegnél (1 LE, 2 Kawasaki betegség) egyéb immunmechanizmus állt a háttérben.

Az infekcióval összefüggésbe hozható esetek (IE és ADEM) **68%-ában sikerült a kórokozót igazolni (40%) vagy valószínűsíteni (28%)**. Az ismert kórokozók 16%-a HSV, 38%-a EV, 11%-a VZV, 7-7%-a KEV ill. adenovírus volt. Előfordult még rotavírus, EBV, CMV, HHV6, influenza A vírus, PIV, JCV, T. gondii, M. pn., Leptospira ill. egy esetben diphtheria-pertussis-tetanus oltás.

**Néhány különleges kórkép:** Egy 14 éves leány klinikai képe megfelelt az **AERRPS** (akut encephalitis refrakter, repetitív parciális rohamokkal) néven leírt súlyos, ismeretlen patomechanizmusú tünetegyüttesnek, vérből azonban EV-specifikus IgM, IgA és növekvő titerben IgG volt kimutatható. Egy 9 éves fiúnál a **devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)** nevű kórképet diagnosztizáltuk. Három betegnek volt **LE-e**, közülük 2-nél HSV oki szerepe igazolódott, 1 esetben az akut szakban okot nem találtunk, a későbbiekben autoimmun kórkép (SLE) alakult ki. Egy AIDS-beteg serdülőnek **progresszív multifokális leukoencephalopathiája** (PML) volt. Négy gyermek klinikai képe felelt meg **bilateralis striatalis laesió**nak (BSL). Ez ADEM különleges formája, melyben klinikailag és radiológiailag kétoldali striatum érintettség dominál: a verbális kommunikáció megszűnése, negativizmus, a legkisebb ingerre nyüzisztő sírasi hang, extrapiramidális rigör, olykor dystonia jellemzi. 3 esetben varicella kóroki szerepe volt igazolható. Egy serdülő leány adenovírus-etiológiájú infekciós encephalitisre kapcsán MRI-vel igazolt reverzibilis laesio alakult ki a corpus callosum spleniumában, ami megfelelt a 2004-ben japán szerzők által **mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion** (MERS) néven leírt kliniko-radiológiai entitásnak.

A betegek 65%-ában (ADEM-ben gyakrabban) előzte meg vagy követte a neurológiai tüneteket **prodroma**. ADEM esetén gyakoribbak voltak a gócjelek, a zavartság és a súlyos tudatzavar is, mint IE-ben. Görcsök gyakrabban fordultak elő HSV, mint egyéb kórokozó esetén, paresis, piramisjelek, beszédzavar és ataxia viszont VZV-re volt jellemzőbb.

Míg a „rutin” **liquorvizsgálat** (liquor-fehérje, -cukor és -sejtszám) az esetek 72%-ában, a fehérjehányadosokkal kiegészített liquorvizsgálat 85%-ukban adott kóros eredményt. Az IE-hez képest az ADEM csoportban szignifikánsan magasabb volt a Fvs és az IgG/albumin index, ami erőteljesebb szisztémás gyulladásra, ill.

jelentősebb intrathecalis humorális immunreakcióra utalhat. A liquor-fehérje HSE-ben szignifikánsan magasabb volt, mint EV encephalitisben.

**EEG** a vizsgált betegek 93%-ában mutatott kóros eltérést. ADEM-ben szignifikánsan gyakrabban fordult elő súlyos funkciózavar, mint IE-ben. A periodikus EEG eltérést (PLED) mutató 8 gyermekből 7-nek volt HSE-je, egynél PIV volt a kórokozó. A HSE esetek 35%-ában volt PLED. Mind a fokális, mind a paroxysmalis jelek, mind a PLED gyakrabban fordult elő HSV, mint más kórokok esetén.

Központi idegrendszeri **képalkotó vizsgálat** (UH, CT és/vagy MRI) a betegek 77%-ában történt. Koponya CT 93-ból 41 esetben (44%), MRI 96-ból 61 esetben (63%) mutatott kóros eredményt. A CT-t 56 esetben követte MRI, mely 24-ben (43%) normális CT után mutatott kóros eltérés(eke)t! Szignifikánsan magasabb volt a kóros MRI eltérések aránya többször görcsölő betegeknél. A CT ADEM esetek 50, az MRI azok 96%-ában volt kóros, az IE-ek vonatkozásában ezek az arányok 44 ill. 53%. Több MRI eltérés gyakoriságában is szignifikáns különbséget találtam ADEM és IE között, valamint a leggyakoribb 3 kórokozó (EV, HSV, KEV) között is.

A betegek 58%-a, ADEM betegek 79%-a igényelt **intenzív ellátást**. Ennek időtartam mediánja 11, az össz kórházi ellátásé 13, ADEM betegeknél 17 ill. 24 nap volt. Nagyobb valószínűséggel került intenzív osztályra és hosszabb kórházi tartózkodásra számíthatott a HSV, mint az EV, VZV vagy KEV encephalitiszes beteg.

Eseteink 47%-ában alkalmaztunk acyclovir **kezelést** medián 9, az igazoltan HSV encephalitiszes betegeknél 20 napig. A két toxoplasmosisos beteg clindamycin, sulfadiazin, pyrimethamin, ill. co-trimoxazol terápiában részesült. Nagy dózisú metilprednizolon lökésterápiát 22 esetben alkalmaztunk; ADEM betegeken kívül egy LE-es és – különböző megfontolásokból - 6 IE-es gyermeknél. 3 ADEM beteg a metilprednizolon lökésterápiára lassan reagált, ezért náluk azt plazmaferézissel egészítettük ki. Nagy dózisú iv. immunglobulint (IVIG) kapott 5 gyermek (Kawasaki szindróma: 2, AERRPS: 1, encephalitis+Guillain-Barré szindróma: 1, ADEM: 1). Gyógyszeres dehidrációban (mannitol és/vagy furosemid) 134-en (75%) részesültek, 4 betegnél pedig dekompresszív craniectomia is történt, mely egyiküknél életmentő volt. 43 beteg (24%) kapott – gyakran kombinált - antikonvulzív terápiát. Az AERRPS-ben szenvedő leánynál uralhatatlan görcsök miatt occipitalis lebenyresectio történt, sajnos eredménytelenül. 60 beteg (33%, intenzív osztályon kezelték 58%-a) igényelt gépi lélegeztetést, medián 7 napig. Valószínűbb volt a légzési elégtelenség HSV etiológia, súlyos tudatzavar, görcsök, az EEG-n észlelt súlyos diffúz funkciózavar, paroxysmalis és periodikus jelek, valamint kóros MRI esetén. A gépi lélegeztetés szignifikánsan hosszabb időtartamú volt fokális és/vagy periodikus EEG eltérés, kóros MRI valamint, kóros liquorlelet esetén.

A **halálozás** 3% volt (6 fő). A túlélő 172 betegből 169-et tudtam rövidebb-hosszabb ideig követni. A betegek **71%-a maradvány nélkül gyógyult**.

**Maradványtünetek** (26%) gyakrabban fordultak elő ADEM, mint IE után, súlyos tudatzavart, görcsö(ke)t követően, az EEG-n észlelt súlyos diffúz funkciózavar, fokális eltérések, paroxysmalis, periodikus jelek, ill. kóros MRI esetén.

**Motoros diszfunkció** (8%) gyakoribb volt HSE, súlyos motoros diszfunkció pedig <1 év, ismételt görcsök, fokális, paroxysmalis EEG jelek, kóros MRI esetén.

**Kognitív diszfunkció** (20%) gyakrabban fordult elő ADEM, valamint HSE után, súlyos tudatzavar, görcs(ök), 10,0 G/L alatti Fvs, emelkedett liquor fehérje, kóros MRI esetén. Középsúlyos-súlyos kognitív diszfunkcióra hajlamosított az 1 év alatti életkor, göctünetek hiánya, halmozott görcsök, fokális, paroxysmalis EEG eltérések.

**Epilepszia** (14%) kialakulásának latenciája medián 78 nap volt, és a rövidebb latencia után jelentkező postencephalitiszes epilepszia (PE) valószínűbben volt

súlyos, mint a hosszabb latencia után kialakuló. Gyakoribb volt a PE az akut szak görcse(i), súlyos tudatzavar, 10,0 G/L alatti Fvs, az EEG súlyos diffúz funkciózavara, fokális és paroxysmalis eltérései esetén. Súlyos PE-ra hajlamosított az 1 év alatti életkor, HSV etiológia, góctünetek.

**Halmazott sérülés** (11%) gyakoribb volt HSV etiológia, 1 év alatti életkor, súlyos tudatzavar, 10,0 G/L alatti Fvs, ismételt görcsök, az EEG súlyos funkciózavara, fokális, paroxysmalis és periodikus eltérései, kóros MRI esetén.

**Relapszus** 2 ADEM betegnél (1 többfázisú ADEM, 1 sclerosis multiplex) és egy HSV encephalitis csecsemőnél fordult elő.

A **kedvezőtlen kimenetel** (maradványtünetek és exitus) legjelentősebb prediktorai a következők voltak: immunpatomechanizmus (ADEM), HSV etiológia, súlyos tudatzavar, fokális görcsök, paresis, piramisjelek, 10,0 G/L alatti Fvs, paroxysmalis EEG eltérés, corticalis, subcorticalis jelzavar az MR felvételeken.

## LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Több szerző ajánlásait ötvözve **egységes diagnosztikai kritériumokat** vezettem be az encephalitis kórisméjének megállapítására.
2. A vizsgált 12 éves periódusban nemzetközi viszonylatban is **kimagasló számú encephalitis gyermek**et – az országosan bejelentett gyermekek közel felét - láttam el. A betegek többségét követni is módom volt. Magyarországon ilyen nagy számú encephalitis gyermek komplex klinikai, epidemiológiai, elektrofiziológiai, radiológiai elemzése eddig nem történt.
  - 2.1. Betegeinknek 2%-a volt sérült immunitású.
  - 2.2. Eseteink 85%-a infekciós, 15%-a immun-patomechanizmusú volt.
3. Nemzetközi viszonylatban is magas arányban, az **esetek 2/3-ában sikerült az infektív kiváltó okot igazolni vagy valószínűsíteni.**
  - 3.1. Ezek 38%-a *enterovírus* volt, ami a nemzetközi adatokhoz képest kiemelkedő, oka területi sajátosság is lehet.
  - 3.2. Az immunpatomechanizmusú (ADEM) csoporton belül kiemelkedő, 25%-os volt a *varicella-zoster vírus (VZV)* trigger szerepe.
4. Több **különleges kórképet** diagnosztizáltam:
  - 4.1. A VZV kiváltotta ADEM esetek közül 3 gyermek klinikai képe felelt meg *bilateralis striatalis laesió*nak (BSL). E jellegzetes kliniko-radiológiai kép és a varicella közötti valószínű oki kapcsolatot a nemzetközi szakirodalomban elsőként közöltem.
  - 4.2. Egy 14 éves leánybetegben az *akut encephalitis refrakter, repetitív parciális rohamokkal (AERRPS)* nevű tünetegyüttest kórisméztem. Szerológiai vizsgálatok szerint a kórkép kialakulásában enterovírus infekciónak is szerepe lehetett.
  - 4.3. Egy AIDS-beteg serdülőnél a gyermekkorban rendkívül ritka *progresszív multifokális leukoencephalopathiát (PML)* állapítottam meg, közöltem.
  - 4.4. Egy serdülő leány adenovírus-encephalitis kapcsán a ritka *mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)* kliniko-radiológiai szindrómát diagnosztizáltam.



5. A prodroma léte és jellemzői valamint az általános tünetek nem alkalmasak az **IE ill. ADEM elkülönítésére**, zavartság, súlyos tudatzavar és egyes góctünetek azonban jellemzőbbek ADEM-re, mint IE-re.
6. **Az egyes kórokokra jellemző klinikai tünetek:** görcsrohamok döntően a HSV és az EV encephalitist, míg paresis, piramisjel, beszédzavar és ataxia inkább az immunmechanizmussal megjelenő VZV encephalitist jellemezték.
7. A rutin liquorvizsgálat kiegészítése az **IgG/albumin index meghatározásával** a „negatív liquorleletek” számát csaknem a felére csökkentette.
8. **ADEM-ben a Fvs és az IgG/albumin index** magasabb volt, mint IE-ben.
9. A súlyosabb állapotú betegek **rutin diagnosztikájának részévé** tettem az **MRI-t**, melynek eredménye alapján az ADEM betegek immunterápiája, ill. a HSV encephalitis betegek antivirális kezelése hamarabb megkezdődhet.
10. **A betegek több mint fele szorult intenzív ellátásra**, különösen ADEM ill. HSV encephalitis esetén.
11. **Légzési elégtelenség rizikófaktorai** voltak a HSV etiológia, kóros MRI, egyes EEG-eltérések, leginkább a periodikus jelek. Hosszabb gépi lélegeztetésre hajlamosított az ADEM, a fokális és a periodikus EEG eltérés, a kóros MRI és a kóros liquorlelet.
12. Súlyos intracranialis nyomásfokozódás miatt 4 betegnél **dekompresszív craniectomiát** végeztünk, mely encephalitisben nem rutin eljárás. Egy betegünk életét sikerült vele megmenteni, ezért haladéktalan elvégzését minden, konzervatív kezelésre nem javuló intracranialis nyomásfokozódás esetén javasoljuk, encephalitises betegeken is.
13. **Maradványtünetek előfordulása:**
  - 13.1. *ADEM, súlyos tudatzavar, görcsök, az EEG-n észlelt súlyos funkciózavar, fokális, paroxysmalis ill. periodikus eltérések, valamint kóros MRI esetén maradvány-kép nagyobb valószínűséggel volt várható.*
  - 13.2. A legsúlyosabb maradványképek lényegesen gyakrabban alakultak ki *csecsemőkori* encephalitist követően.
  - 13.3. *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis anyagunkban minden esetben maradvány nélkül gyógyult.
  - 13.4. A *postencephalitis epilepszia (PE) kialakulásának latenciája* fordított összefüggést mutatott annak súlyosságával. Ezt korábban csak két munkacsoport fogalmazta meg, jóval kisebb betegenyagon szerzett tapasztalataik alapján.
  - 13.5. *Agytörzsi tünetek* esetén a PE kockázata kisebb volt.
14. Az **akut szak kedvezőtlen kimenetelt (maradványtünetek és exitus) előrevetítő legjelentősebb tényezői között** - immunpatomechanizmus, HSV etiológia, súlyos tudatzavar, fokális görcs(ök), paresisek, piramisjelek, paroxysmalis jelek az EEG-ben, corticalis és/vagy subcorticalis jelzavar az MRI képen – szerepel a perifériás vérképben észlelt **alacsonyabb Fvs**, melyet más szerzők eddig nem emeltek ki.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat elkészítéséhez nyújtott segítségért köszönettel tartozom

- **szüleimnek**, akik minél több ismeret megszerzésére ösztönöztek és támogattak abban, hogy orvos lehessenek,
- **Dr. Pintér Sándor** professzor úrnak és a szolnoki Hetényi Géza Kórház Gyermekosztálya csapatának, akik elindítottak a minőségi munka irányába,
- **Dr. Schuler Dezső** professzor úrnak, a II. sz. Gyermekklinika korábbi igazgatójának, akinek javaslatára lettem gyermekneurológus,
- néhai **Dr. Kálmánchey Rozália** professzor asszonynak, aki bevezetett a gyermekneurológia alapjaiba, és szakmai igényességre ösztönzött,
- **Dr. Mészner Zsófiának**, a Szent László Kórház I. Gyermekosztálya korábbi vezetőjének, aki szakmai szabadságot biztosított a betegek ellátásában,
- **Dr. Trethon Andrásnak**, a Szent László Kórház Gyermekosztálya vezetőjének, aki munkámban szakmailag és emberileg is támogat,
- a **Szent László Kórház Gyermekosztályán** korábban és jelenleg **dolgozó valamennyi orvoskollégának**, különösen **Dr. Gellért Mária, Dr. Kalocsai Krisztina és Dr. Kulcsár Andrea** főorvosnőknek, akik infektológiai szemléletre tanítottak, és lehetővé tették, hogy energiáimat teljes mértékben a gyermekneurológiai betegek ellátására fordítsam, s ebben a rutin munka megosztásával messzemenően támogattak és támogatnak,
- a Szent László Kórház gyermekellátó osztályain és Gyermekrendelőjében dolgozó **valamennyi ápoló- és asszisztensnőnek**, akik segítettek a dolgozat alapját képező klinikai munka kivitelezésében,
- **Mészáros Mátyásné és Varga Istvánné EEG asszisztenseknek** az EEG felvételek gyakran technikailag nehéz körülmények között való elkészítéséért,
- a Szent László Kórház **Gyermekintenzív valamint Gyermekhematológiai és Csontvelő-transzplantációs Osztályán** dolgozó valamennyi kollégának, akik konzíliáriusi véleményemet is figyelembe véve, nagy szakmai tudással, gyakorlattal és segítőkészséggel a beteg gyermekek gyógyulását szolgálják,
- a Szent László Kórház és az Országos Epidemiológiai Központ **Mikrobiológiai Laboratóriumai munkatársainak**, különösen **Dr. Mihály Ilona** főorvosnőnek, hogy óriási tapasztalattal és a betegek iránti empátiával nyújtanak segítséget a gyermekkori encephalitisek okának felderítésében,
- **Dr. Radnai Zoltánnak**, az Egyesített Szent István és Szent László Kórház főigazgatójának, aki lehetővé tette a képzésben való részvételemet,
- **Dr. Barsi Péter** egyetemi docensnek, a PTE Neuroradiológiai Tanszéke vezetőjének, **Dr. Rudas Gábor** főorvosnak, a Semmelweis Egyetem MR Kutató Központja igazgatójának és **Dr. Várallyay Györgynek**, az MR Kutató Központ főorvosának a színvonalas MR vizsgálatok bármikori elvégzéséért, megfelelő interpretálásáért, és a nélkülözhetetlen konzultatív segítségükért,
- **betegeimnek és családjaiknak** megtisztelő bizalmukért, együttműködésükért.
- Hálával tartozom témavezetőmnek, **Dr. Fogarasi András** főorvos úrnak, aki nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.
- Köszönet illeti **Dr. Paksy András**t a statisztikai számítások elvégzéséért.
- Köszönöm **feleségem és gyermekeim** türelmét, mellyel elfogadták, hogy a munkámra fordított időt részben tőlük vettem el.

# **THE IMPACT OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS ON THE OUTCOME OF INFANTILE AND CHILDHOOD ENCEPHALITIDES**

**PhD Theses**

**Zoltán Liptai M.D.**

**University of Pécs,  
Medical School**

**Pécs, Hungary - 2011**

**Leader of the Doctoral School:** Prof. Sámuel Komoly M.D., Ph.D., DSc.

**Program leader:** Prof. József Janszky M.D., Ph.D., DSc.

**Project leader:** András Fogarasi M.D., Ph.D.



## INTRODUCTION

Encephalitis is an inflammatory disorder of the brain parenchyma manifesting with neurological dysfunction. It is usually caused by infectious agents, mostly by viruses. The neurological dysfunction can be: cognitive dysfunction (e.g. acute memory loss, speech disturbance), mental change (disorientation, hallucination, psychosis, personality change, agitation), focal deficit, seizures.

The diagnosis is based on the clinical picture, and is supported by modern investigations such as MRI or microbiological diagnostics. All these however, cannot replace the experienced clinician who has to decide on treatment and make rational plans of diagnostic workup.

The inflammation of the brain parenchyma can be the result of direct infection (**infectious encephalitis, IE**), of a postinfectious, immune-mediated process (**acute disseminated encephalomyelitis, ADEM**), may manifest as paraneoplastic syndrome, or is - rarely - caused by other immune mechanisms. Though clinical picture is similar in most cases, the above pathomechanisms are worth to be differentiated in favour of appropriate treatment.

The **pathomechanism** of a neuroinfection is the result of a complex interaction between the infectious agent and host cells. Most viruses reach the nervous system by haematogenous whilst others (rabies virus, some herpes viruses) mainly by neural spread. The arboviruses are inoculated in the skin by arthropods (tick, mosquito), then they invade and infect the nervous system by the bloodstream.

The viruses can lead to neurological symptoms either by direct damaging of neurons or by influencing neuronal functions via modification of the host immune mechanisms. The spectrum of neurological signs and symptoms depends on neurovirulence and neurotropism of the virus on one hand and on host immune response on the other.

Some viruses cause a disease via immune mechanisms (**ADEM**).

**Limbic encephalitis (LE)** is the result of an immune process, too. First it was taken solely to a paraneoplastic syndrome, based on the immunological similarity of certain tumour antigens and neural cells. The majority of the paediatric cases however, are non-paraneoplastic.

IE is most often caused by viruses, less often by other **microorganisms**. The infectious agent is dependent of geographical region, climate, vaccinations and of the occurrence and density of vectors. Most of them may cause disease in anyone, while some agents - certain herpes viruses, the JC virus (JCV), *Toxoplasma gondii* – result in neuroinfection primarily of immunocompromised hosts.

Most ADEM cases are preceded by upper respiratory or enteric infections of unidentified origin, or – rarely – by immunizations.

The **incidence** of encephalitis is 1.9-7.4 per 100 000, being 1.27/100 000 inhabitants per year in Hungary in 2009. It is more frequent in children. ADEM represents 2 to 15% of all acute encephalitides.

IE is preceded in most cases by unspecific symptoms (**prodroma**) such as malaise, loss of appetite, chills, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, headache, cough, rash, joint or muscle pain. A biphasic course is typical of enteroviruses (EV) and the tick-borne encephalitis (TBE) virus: the febrile prodroma is followed by an afebrile period lasting a couple of days, then neurological symptoms develop with concurrent fever. The peculiarities of the prodroma may help identifying the microorganism. In ADEM the medical literature rather uses the term preceding event (that triggers immune mechanisms) instead of “prodroma”. This occurs in a half to one third of cases. Neurological symptoms follow in 2 to 30 days.

Encephalitis is typically a triad of **fever, headache and disturbed consciousness/mental change** that may be accompanied by **seizures and focal deficits. Motor dysfunction** (palsy, extrapyramidal movement disorder, tremor) occurs in a quarter of cases, but **ataxia, cranial nerve signs and speech disturbance** may be present, too. The **autonomic nervous system, the hypothalamus** may also be involved. **Intracranial hypertension** can develop. Some microorganisms result in specific neurological symptoms. Focal or multifocal neurological symptoms and encephalopathy preceded within 30 days by viral infection or immunization is typical of ADEM.

**AERRPS** (acute encephalitis with repetitive refractory partial seizures) was first described in 1989. Its diagnostic criteria: an acute phase lasting for at least 2 weeks, repetitive, refractory, similar partial seizures with frequently occurring status epilepticus from the acute phase to convalescence, and lack of a specific etiology.

**EEG** is a sensitive indicator of cerebral function. It is usually abnormal early and shows episodic or continuous, focal or generalized slow activity with or without epileptic discharges. It is rarely typical of the underlying pathogen however, in one third to a half of herpes simplex virus (HSV) encephalitis (HSE) cases periodic lateralized epileptic discharges (PLED) can be seen.

**MRI** is highly sensitive even in the early stage. It should be carried out in the presence of focal deficits, severe or progressive symptoms! It is also useful in excluding other conditions. The MRI abnormalities may refer to the pathogenic role of certain microorganisms. In the first days of ADEM MRI can be normal however, later it becomes abnormal in 100% of cases: focal or multifocal, ill-defined hyperintense lesions of irregular shape are seen in the brain and often in the spinal cord. Radiological follow-up is indispensable, and complete or partial resolution of lesions is seen within 3 to 6 months in ADEM. In LE areas of increased T2 signal are found in the hippocampi and amygdalae, sometimes also in the hypothalamus and the striatum.

**CSF** cell count is mildly elevated in more than half of both IE and ADEM cases. First granulocytes, whereas later lymphocytes predominate. Red blood cells are found in the CSF of approx. 20% of cases, especially in HSE. CSF protein is increased in a quarter, while IgG/albumin ratio in 25-50% of cases. A normal CSF does not exclude encephalitis!

**Microbiological investigations** should be rationally tailored upon epidemiological data, immunological and vaccination status of the patient as well as on clinical, radiological and EEG findings. A definite microbiological diagnosis relies upon the detection of the pathogen in central nervous system sample. Investigation of any other sample (throat or nasal swab, blood, faeces) can make the pathogen probable. Evaluation of **serological tests** needs caution and experience. Some microbes are diagnosed upon specific IgM found in the serum. The detection of seroconversion is often time-consuming but very important from the point of view of retrospective diagnosis. The specific IgM against some viruses can be detected in the CSF, too. **Polimerase chain reaction (PCR)** has become part of the routine diagnostics. PCR examination of the CSF has replaced brain biopsy in diagnosing HSE. PCR positivity is most likely detected on day 4 to 7 of symptoms when the virus temporarily enters the CSF space. It is worth to use both PCR and serology. **Viral culture** is labor-intensive and time-consuming but often of diagnostic value in cases of enteroviral (EV) etiology.

**Specific treatment** is necessary in HSE, and it comes up in encephalitides caused by other viruses, Mycoplasma pneumoniae or other bacteriae. High-dose

methylprednisolone pulse therapy as well as plasma exchange or high-dose intravenous immunoglobulin are regarded as causal treatment in ADEM.

To alleviate **intracranial hypertension** mannitol and furosemide can be administered, mechanical hyperventilation and – in case of imminent herniation - decompressive craniectomy may be undertaken. Phenytoin or other anticonvulsants can be given to stop or prevent seizures. **Respiration, circulation and fluid balance** has to be monitored and supported. **Thrombosis** of the deep veins, disseminated intravascular coagulation, **aspiration pneumonia, secondary bacterial infections and gastrointestinal bleedings** are to be avoided.

With the wide-spread use of measles-mumps-rubella **vaccination** encephalitides caused by these viruses have become preventable. Immunisation can prevent further diseases such as TBE, varicella-encephalitis, rotavirus encephalopathy, rabies or japanese encephalitis.

**Prognosis** depends on the pathogen, the host immune status, the symptoms and on whether a specific treatment is available. 69-90% of patients recover with minimal or no sequelae. **Postencephalitis epilepsy (PE)** develops in as much as 16% of patients or in a larger proportion of those having seizures in the acute stage. Hippocampal sclerosis resulting in mesial temporal lobe epilepsy may in part be related to viral encephalitis. The shorter the latency of developing PE, the less favourable is its outcome. PE patients often have cognitive deficit. **Motor dysfunction** is expected in 4-40%, **cognitive and/or behaviour disturbance** – depending on the testing method – in 4-50% of ADEM patients, whereas the risk of **multiple deficits** is 9%.

**Relapses** are not typical of IE however, they are known to occur in HSE. New demyelination event occurs in 8-30% of ADEM patients and it can be either recurrent ADEM, multiphasic ADEM or multiple sclerosis.

The **mortality rate** of encephalitis is 1 to 12%.

## AIMS OF THE PRESENT STUDY

I was seeking answers to the following questions:

- What is the frequency and outcome of childhood encephalitis in the leading infectious diseases hospital of Hungary?
- What is the frequency of IE and ADEM, respectively?
- What is the morbidity and mortality of encephalitis?
- What are the differences between the clinical picture and the outcome of IE and ADEM?
- In what proportion of cases can a microbiological diagnosis be verified?
- What is the frequency of certain microorganisms?
- Do clinical, electrophysiological, radiological findings and outcome differ according to the underlying pathogens?
- How do clinical, electrophysiological and radiological findings influence the outcome?
- What are our findings like compared to literature data?

## PATIENTS AND METHODS

I analysed data of patients less than 18 years of age treated for encephalitis between 1998 and 2009 at the Departments of Paediatrics, Paediatric Intensive Care, Paediatric Haematology and Bone Marrow Transplantation and Paediatric Neurology Outpatient Service of Szent László Hospital, Budapest.

To diagnose encephalitis I simultaneously used criteria proposed by several authors if conditions resulting in similar clinical picture could be excluded. I established the diagnosis of encephalitis, if **≥1 of the following** signs revealing dysfunction of the brain parenchyma was present: encephalopathy, seizure(s), paresis, ataxia, **plus ≥2 of the following**: fever, abnormal CSF findings, microbiological proof of infection, abnormal EEG, CT or MRI typical of encephalitis.

I personally took case histories of all patients. In the majority of them the first neurological exam was also done by myself. I documented epidemiological, clinical data, results of complementary investigations and followed-up the patients after their discharge for as long as I could.

Microbiological tests were performed in the Microbiological Labs of Szent László Hospital and of the National Centre of Epidemiology, respectively. Immunofluorescent assays (IFA) for HSV and EV were routinely performed from both serum and CSF samples, as was HSV PCR from 2003 onwards and viral culture from CSF, throat swab and faeces until 2008. When clinically suspected serum and CSF IFA for adenovirus, Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV), parainfluenzavirus (PIV), TBEV as well as complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*, influenza viruses, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) for cytomegalovirus (CMV), and – in immunocompromised patients - multiple PCR for the following microbes were undertaken: HSV1-2, VZV, EBV, CMV, human herpesvirus 6 (HHV6), *Toxoplasma gondii*, JCV. At one patient with cerebral toxoplasmosis PCR had to be done on brain biopsy specimen, too. When rotavirus encephalopathy was suspected, antigen test from faeces was performed.

I established the **definite pathogenic role** of a microorganism if

- encephalitis was in relation with a prodroma obviously attributed to that microbe (varicella, rotavirus enteritis, leptospirosis),
- specific antibodies were detected both in serum and CSF,
- the pathogen could either be cultured or detected by PCR from the CSF,
- the pathogen could be detected in biopsied central nervous system tissue.

I established the **probable pathogenic role** of a microorganism if

- an acute neurological syndrome followed exanthema subitum (HHV6),
- specific antibodies were solely detected in serum, but either IgM and/or IgA revealing recent infection were present or a 4-fold rise in the titre of specific IgG was found in the convalescent sample,
- the pathogen could be cultured or detected by PCR from extraneural sample (throat swab or faeces) but not from the CSF.

**EEG** recordings were made by a 16-channel computerised equipment of the Szent László Hospital EEG Lab, or at the Paediatric Intensive Care Department by a 16-channel computerised, portable device. All recordings were analysed according to uniform regards.

Abnormal EEG changes were classified as follows: mild to moderate diffuse dysfunction, severe diffuse dysfunction, focal change, paroxysmal sign, periodicity (PLED).

**Cranial CT** scans were performed at Heim Pál Children's Hospital, at Szent István Hospital or in the referring institute. Cranial and spinal **MRIs** were carried out by 1,0 and 1,5 T MR devices of Budapest MÁV Hospital, National Institute of Psychiatry and Neurology, Szent István Hospital, Semmelweis University Central Radiology Diagnostics, respectively; whereas from May 2006 onwards by the 3,0 T equipment of Semmelweis University MR Research Centre. I reviewed all images,

and if my opinion differed from that of the radiologist, I proposed personal discussion or consulted with a neuroradiologist.

Absolute and relative frequencies of data concerning qualitative clinical characteristics and neuroimaging were estimated. The majority of continuous variables (e.g. hospital days, laboratory parameters) are of non-normal distribution, thus their medians and quartiles, in some instances the min-max. values are given. Statistical comparisons were made in these cases by the Mann-Whitney probe. Comparison of qualitative data was done by the chi-square and z-probe, or – in case of low frequencies – by the Fisher's exact-test. Statistical comparisons were performed by two-sided probes on  $p < 0.05$  significance level, whereas at multiple comparisons, to make significance level more strict, the Bonferroni method was applied. The role of the analysed clinical, laboratory and radiological attributes in the outcome of the disease was examined by uni- or multivariate logistic regression. The odds ratio (OR), the 95% confidence interval (95%CI) and the significance level is communicated. In case of multivariate logistic regression the stepwise (forward) method was also used.

## RESULTS

In the 12-year-period 178 children were treated at Szent László Hospital for **179 encephalitis episodes**. This represented 0.2% of the patient turnover of the Paediatric, while 5% of that of the Paediatric Intensive Care Department. **47% of all children communicated with encephalitis in Hungary** were treated at our hospital. 3 patients were immunocompromised. The median age of patients was 7 y, the ratio of infants and toddlers was 12 and 12%, respectively. The ratio of boys was 57%. 103 patients (**57%**) required **intensive care**.

**85%** of patients had **IE**, **13%** had **ADEM**. 3 patients (1 LE, 2 Kawasaki syndrome) had a different immune mechanism in the background.

In **68%** of cases related to infection (IE and ADEM) the **infectious agent was found definite (40%) or probable (28%)**. 16% of the verified pathogens was HSV, 38% was EV, 11% was VZV, 7 and 7% were TBEV and adenovirus, respectively. There were cases related to rotavirus, EBV, CMV, HHV6, influenza A virus, PIV, JCV, T. gondii, M. pn., Leptospira and diphtheria-pertussis-tetanus vaccine.

**Special diseases:** In a 14-y-o girl the clinical picture corresponded to **AERRPS** (acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures), a severe syndrome of unknown pathomechanism however, EV-specific IgM, IgA and increasing amount of IgG was detected in her serum. A 9-y-o boy was diagnosed with **devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC)**. Three patients had **LE**. In 2 of them causative role of HSV was proved, in 1 case no etiology was found in the acute stage, but later she developed an autoimmune disease (SLE). An adolescent AIDS patient had **progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)**. Four children had **bilateral striatal laesion (BSL)**, a peculiar form of ADEM, where both clinically and radiologically bilateral involvement of the striatum predominates: cessation of verbal communication, negativism, whining cry, extrapyramidal rigour, sometimes dystonia is present. In 3 of these cases etiological role of varicella was proven. An adolescent girl with adenovirus encephalitis developed reversible lesion in the callosal splenium, which corresponded to the clinical and radiological entity of **mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)** described in 2004 by Japanese authors.

In 65% of patients (more often in ADEM) neurological symptoms were preceded or followed by a **prodroma**. In ADEM focal deficits, confusion and severe disturbance



of consciousness were more common than in IE. Seizures occurred more often in encephalitis caused by HSV than by other pathogens. Paresis, pyramidal signs, speech disturbance and ataxia were more typical of VZV.

While “routine” testing of the **CSF** (protein, glucose and cell count) was abnormal in 72%, the examination with estimation of protein ratios was abnormal in 85% of patients. Peripheral blood WBC and IgG/albumin ratio was significantly higher in ADEM as compared to IE, which may reflect more marked systemic inflammation and intrathecal humoral immune reaction. CSF protein was significantly higher in HSE as compared to EV encephalitis.

**EEG** was abnormal in 93% of cases. Severe diffuse dysfunction occurred more often in ADEM than in IE. Seven of the 8 patients showing periodic EEG changes (PLED) had HSE, and PIV was the pathogen in one. Only 35% of HSE cases had PLED. Both focal, paroxysmal changes and PLEDs were more common in HSE than in cases of other etiologies.

**Central nervous system imaging** (echography, CT or MRI) was performed in 77% of patients. Cranial CT scan was abnormal in 41 of 93 cases (44%), whereas MRI showed abnormalities in 61 of 96 (63%). CT was followed by MRI in 56 patients, and proved abnormal after a normal CT scan in 24 (43%)! MRI more often showed pathologies in patients who had multiple seizures. CT scan was abnormal in 50 while the MRI in 96% of ADEM cases. These proportions were 44 and 53% for IE. I found significant differences so between ADEM and IE as among the most frequent 3 pathogens (EV, HSV, TBE) in regard to certain MR abnormalities.

58% of all and 79% of ADEM patients required **intensive care**. The median duration of it was 11 while that of the overall hospital stay was 13 days. In ADEM patients these were 17 and 24 days, respectively. There was a higher likelihood of an HSV patient to require intensive care and for a longer duration, in contrast to patients with EV, VZV or TBE encephalitis.

Acyclovir **treatment** was administered in 47% of patients - for a median of 9 days and for a median of 20 days in patients with proven HSE. The 2 patients with toxoplasmosis were given clindamycin, sulfadiazin, pyrimethamin and co-trimoxazol. High-dose methylprednisolone pulse therapy was applied in 22 cases; besides ADEM patients one with LE and – of different considerations - 6 IE patients. 3 ADEM patients responded unsatisfactorily to methylprednisolone, thus in them plasma exchange was added. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) was given to 5 children (2 with Kawasaki disease, 1 with AERRPS, 1 with encephalitis+Guillain-Barré syndrome and 1 with ADEM). Medical dehydration with mannitol or/and furosemide was used in 134 (75%). In 4 patients decompressive craniectomy was also carried out and was life saving in one. 43 patients (24%) were given – often combined - anticonvulsive therapy. Occipital lobe resection was performed because of intractable seizures in the girl with AERRPS, unfortunately with no effect. 60 patients (33%, or 58% of those requiring intensive care) needed mechanical ventilation, for a median of 7 days. Respiratory insufficiency was more likely in cases with HSV etiology, severely disturbed consciousness, seizures, severe dysfunction, paroxysmal and periodic changes of the EEG and abnormal MRI. Mechanical ventilation was of significantly longer duration in cases with focal and/or periodic EEG changes, abnormal MRI and CSF result.

**Mortality** was 3% (6 patients). Of the surviving 172 I could follow-up 169 patients. **71%** of patients **completely recovered**.

**Sequelae** (26%) occurred more often after ADEM than after IE, following severely disturbed consciousness, seizure(s), severe diffuse dysfunction, focal, paroxysmal and periodic changes of the EEG and abnormal MRI.

**Motor dysfunction** (8%) was more likely following HSE, while severe motor dysfunction occurred more often in patients less than one year of age, in those with repeated seizures, focal, paroxysmal EEG signs or abnormal MRI.

**Cognitive dysfunction** (20%) was more frequent after ADEM and HSE, severe disturbance of consciousness, seizure(s), or when WBC was less than 10,0 G/L, CSF protein was increased or the MRI was abnormal. Patients under 1 year of age, those without focal deficits, with multiple seizures, focal or paroxysmal EEG changes were more prone to moderate to severe cognitive dysfunction.

The median latency of developing **epilepsy** (14%) was 78 days and postencephalitic epilepsy (PE) was more likely to be severe after shorter latency. PE occurred more often in case of acute seizure(s), severely disturbed consciousness, WBC lower than 10,0 G/L, severe diffuse dysfunction, focal and paroxysmal EEG changes. PE was more likely to be severe in patients less than 1 year of age, those with HSV etiology and focal deficits.

**Multiple handicap** (11%) was more frequent following HSV etiology, in patients less than one year old, in those with severely disturbed consciousness, WBC less than 10,0 G/L, repeated seizures, severe dysfunction, focal, paroxysmal and periodic EEG changes or abnormal MRI.

**Relapses** occurred in 2 ADEM patients (1 multiphasic ADEM, 1 multiple sclerosis) and in 1 infant with HSV encephalitis.

The most important predictors of **unfavourable outcome** (sequelae and death) were: immune pathomechanism (ADEM), HSV etiology, severe disturbance of consciousness, focal seizures, paresis, pyramidal signs, WBC<10,0 G/L, paroxysmal EEG changes, cortical, subcortical abnormal signal on MRI.

## SUMMARY OF THE MOST IMPORTANT RESULTS

1. Combining recommendations of several authors I introduced **unified criteria** to establish the diagnosis of encephalitis.
2. In the study period of 12 years I saw a **high number of encephalitic children**, approximately one half of the patients communicated throughout the country. The majority of patients could be followed-up. Complex clinical, epidemiological, electropysiological and radiological analysis of such a high number of encephalitic children has not been carried out in Hungary before.
  - 2.1. 2% of our patients were immunocompromised.
  - 2.2. 85% of cases were of infectious (IE), whereas 15% were of immune pathomechanism.
3. The **infectious cause** or trigger could be **verified or made likely in two thirds** of cases: a high proportion even compared to international data.
  - 3.1. 38% of these were *enterovirus*, what is very high compared to international data and may be a local particularity.
  - 3.2. In the ADEM group the participation of *varicella-zoster virus (VZV)* as a trigger was outstanding - 25%.
4. I have diagnosed some **special conditions**:

- 4.1. The ADEM cases related to varicella included 3 children whose clinical picture corresponded to *bilateral striatal laesion (BSL)*. The likely causal relationship between this peculiar clinico-radiological entity and varicella has been first described by me.
- 4.2. I diagnosed *acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)* in a 14-y-o girl. According to serological tests enterovirus might have had an etiological role.
- 4.3. I established and published *progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)* in an adolescent AIDS patient.
- 4.4. I diagnosed the rare syndrome of *mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion (MERS)* in an adolescent girl with adenovirus-encephalitis.
- 4.5. So the presence and characteristics of the prodroma as the general signs are incapable to differentiate between **IE and ADEM** however, confusion, severe disturbance of consciousness and some focal deficits are more typical of ADEM than of IE.
5. **Clinical signs typical of certain microbes:** seizures rather characterize HSV and EV encephalitis, whereas paresis, pyramidal tract signs, speech disturbance and ataxia are more common in VZV encephalitis.
6. Adding **IgG/albumin ratio** to “routine” CSF testing decreased “negative CSF results” to nearly the half.
7. **WBC and IgG/albumin ratio** was **higher in ADEM** than in IE.
8. I introduced **MRI in routine workup** of more severe cases, relying upon which both immune therapy of ADEM and antiviral treatment of HSE is started at an earlier stage.
9. **More than half of the patients required intensive care**, especially ADEM and HSE patients.
10. **Risk factors of respiratory insufficiency were** HSV etiology, abnormal MRI, certain EEG changes particularly periodicity. ADEM, focal and periodic EEG changes, abnormal MRI and CSF predisposed to a more lengthy course of mechanical ventilation.
11. Due to severe intracranial hypertension 4 patients underwent **surgical decompression**, which is not routinely applied in encephalitis. One patient could be saved by it, thus we recommend immediately performing it in all cases of intracranial hypertension not responding to conservative treatment, even in patients with encephalitis.
12. **Morbidity:**
  - 12.1. *In cases of ADEM, severely disturbed consciousness, seizures, severe dysfunction, focal, paroxysmal or periodic EEG changes, abnormal MRI* made sequelae more likely.
  - 12.2. The most severe sequelae occurred more frequently following encephalitis in *infancy*.
  - 12.3. All patients with encephalitis due to *Mycoplasma pneumoniae* recovered completely.

- 12.4. The *latency of postencephalitic epilepsy was inversely related to its severity*. This has been previously established by only two groups, based upon experiences with markedly smaller number of patients.
- 12.5. Patients with *brainstem symptoms* had a lower risk of PE.
13. Among **the most important predictors of unfavourable outcome (permanent sequelae and death)** we found **lower** peripheral blood **WBC**, that has not yet been emphasized by others.

## A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK PUBLICATIONS RELATED TO THESE

### Folyóirat-cikkek/Articles

1. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Ferencz T: MR-vizsgálatok varicella-encephalitisben. *Pediáter* 1995; 4: 46-8.
2. **Liptai Z**: Human herpesvirus-6 okozta infekciók. *Lege Artis Medicinae* 2000; 10: 592-7.
3. **Liptai Z**, Kulcsár A, Mihály I, Barsi P, Kahulits K: Bilateralis striatum laesio varicella kapcsán. *Pediáter* 2001; 10: 83-6.
4. **Liptai Z**, Gellért M, Kulcsár A, Bán É, Mihály I, Barsi P, Berta Cs: Gyermekkori neuroinfekciók kórházunk beteganyagában - 3 év tapasztalata. *Pediáter* 2002; 11: 33-5.
5. **Liptai Z**: Heveny csecsemő- és gyermekkori intracranialis infekciók első ellátása. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2003; 2: 15-21.
6. **Liptai Z**: A kullancsok által terjesztett betegségekről. *GyógyHírek* 2004; 9: 6-7.
7. **Liptai Z**, Mihály I, Kulcsár A, Barsi P, Vásárhelyi B, Kocsis I: Bilateral Striatal Lesion Associated with Varicella. *Neuropediatrics* 2005; 36: 117-9. **IF: 1.377**
8. **Liptai Z**, Papp E, Barsi P, Szalai E, Mihály I, Csomor J, Jelenik Zs: Progressiv multifocalis leukoencephalopathia gyermekkorban. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2006; 13: 60-3.
9. **Liptai Z**: Kullancsok közvetítette idegrendszeri kórképek. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2007; 6: 107-12.
10. **Liptai Z**, Papp E, Barsi P, Mihály I, Szalai E, Csomor J, Jelenik Zs: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in an HIV-Infected Child. *Neuropediatrics* 2007; 38: 32-5. **IF: 1.225**
11. **Liptai Z**: Egy megelőzhető neuroinfekció, a kullancsencephalitis. *Praxis* 2008; 17: 177-81.
12. Neuwirth M, Paraicz É, **Liptai Z**: Pusztító epilepsziás encephalopathia - pseudoencephalitis, a katasztrófaepilepsziák új alcsoportjának előfordulása osztályunk betegei között. *Ideggyógyászati Szemle* 2008; 61: 391-6.
13. Ujhelyi E, Szűcs A, **Liptai Z**: Miért oltunk a varicella ellen? *Gyermekorvos Továbbképzés* 2009; 8: 146-50.
14. **Liptai Z**, Ujhelyi E, Mihály I, Rudas G, Barsi P: Akut disszeminált encephalomyelitis gyermekkorban. *Ideggyogy Sz* 2009; 62: 244-54.
15. **Liptai Z**: A varicella neurológiai szövődményei. Hazai és nemzetközi tapasztalatok. *Gyermekgyógyászat* 2009; 60: 176-9.
16. Ujhelyi E, **Liptai Z**: Neuroinfekciók. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2009; 8: 233-7.
17. **Liptai Z**, Ferenczi E: Kullancsencephalitis gyermekkorban - esetismertetés. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2010; 9: 53-6.

18. **Liptai Z**, Ferenczi E: A kullancsencephalitisről egy eset kapcsán. Praxis 2010; 19: 13-7.
19. **Liptai Z**: Egy megelőzhető betegség, a kullancsencephalitis. Gyógyszerész Továbbképzés 2010; 4: 58–60.
20. **Liptai Z**, Ferenczi E: A kullancsencephalitisről egy eset kapcsán. Házi orvos Továbbképző Szemle 2010; 15: 94-7.
21. **Liptai Z**: A japán encephalitisről. Praxis 2010; 19: 31-3.
22. **Liptai Z**: A japán encephalitis epidemiológiája, klinikuma és megelőzése. Házi orvos Továbbképző Szemle 2010; 15: 300-2.
23. **Liptai Z**: A japán encephalitis epidemiológiája, klinikuma és megelőzése. Gyermekorvos Továbbképzés 2010; 9: 146-8.
24. Mihály I, Kolozsi T, **Liptai Z**, Lukács A, Molnár P, Budai J, Prinz G, Ábrahám A, Palánszky M, Dóczy J: Tapasztalatok a heveny központi idegrendszeri fertőzések herpes simplex vírus-1/2 diagnosztikájában a multiplex nested PCR- és a fluoreszcens jelzésű antitestválasz-vizsgálat kombinációjával. Orv Hetil 2010; 151: 1896-903.
25. **Liptai Z**: VZV okozta neurológiai kórállapotok. Gyermekorvos Továbbképzés 2011; 10: 6-9.
26. Reuter G, Új M, Pankovics P, Kolozsi T, Mihály I, **Liptai Z**, Boros Á: A humán parechovírusok klinikai jelentősége és első hazai azonosítása. Orv Hetil 2011; 152: 1007-12.
27. **Liptai Z**, Fogarasi A: A kullancsencephalitis klinikai formái, következményei különböző korcsoportokban. Gyermekgyógyászat 2012; 63: 130-3.
28. **Liptai Z**, Ivády B, Barsi P, Várallyay Gy, Rudas G, Fogarasi A: Mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion in children. Ideggy Szle (Submitted 25-01-2012)

#### **Kongresszusi absztraktok/Published conference abstracts**

1. **Liptai Z.**, Mihály I., Barsi P., Kulcsár A., Kahulits K.: Bilateral striatal lesion related to chickenpox. European Journal of Paediatric Neurology 2001; 5: A87.
2. **Liptai Z**, Kulcsár A, Mihály I, Barsi P, Gesztes É: Gyermekkori encephalitisekkel szerzett tapasztalataink. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2002; 9 (1.szuppl.): S18.
3. **Liptai Z**, Barsi P, Mihály I: Acute symptomatic seizures and epilepsy related to childhood encephalitis. Epilepsia 2003; 44 (Suppl. 8): p76.
4. **Liptai Z**, Szabó Zs, Mihály I, Barsi P, Kahulits K: Non-paraneoplastic limbic encephalitis. Eur J Paediatr Neurol 2005; 9: 200-1.
5. **Liptai Z**, Papp E, Barsi P, Mihály I, Csomor J, Jelenik Zs: Progresszív multifocalis leukoencephalopathia gyermekkorban. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2005; 12 (1.szuppl.): S21.
6. **Liptai Z**, Barsi P, Ujhelyi E: Acute Disseminated Encephalomyelitis. Eur J Paediatr Neurol 2008; 12, S1: S73.
7. **Liptai Z**: Neurological complications of varicella-zoster virus infections. Eur J Paediatr Neurol 2009; 13, S1: S102.
8. Papp E, Ujhelyi E, **Liptai Z**: HSV encephalitis kezelése a gyermekintenzív osztályon. Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2009; 9 (suppl.1): 41.
9. Ujhelyi E, Benke P, **Liptai Z**, Markia B: Dekompressziós craniectomia – új lehetőség a gyermekkori neuroinfekciók kezelésében? Gyermekgyógyászat 2011; 62: 242.

## EGYÉB, JELENTŐSEBB KÖZLEMÉNYEK

### MOST IMPORTANT PUBLICATIONS UNRELATED TO THESE

#### Folyóirat cikkek/Articles

1. **Liptai Z**, Bors Zs, Kálmánchey R: K-vitamin hiányos agyvérzés csecsemőkorban. *Pediáter* 1994; 3: 26-30.
2. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Rudas G, Farkas Á: Septo-opticus dysplasia (De Morsier syndrome). *Orv Hetil* 1996; 137: 1705-9.
3. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Almássy Zs, Gaszner A: Benignus familiaris újszülöttkori convulsiók. *Pediáter* 1996; 5: 91-3.
4. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Siska É, Karcagi V: A II. típusú spinalis izomatropia klinikai képének elemzése. *Pediáter* 1998; 7: 93-4.
5. **Liptai Z**, Kálmánchey R, Marschalkó M, Barsi P: Hypomelanosis Ito (incontinentia pigmenti achromians). *Orv Hetil* 1998; 139: 2587-91.
6. **Liptai Z**: Gyermekkori Guillain-Barré szindróma sikeres kezelése intravénás gammaglobulinnal. *Transzfúzió* 2000; 33 (4.különsz.): 29-33.
7. **Liptai Z**, Benyó G, Rényi I, Urbanek K, Bognár L, Kónya E, Bálint K: Subacut meningitis tüneteivel induló leptomeningealis gliomatosis. *Pediáter* 2001; 10: 106-8.
8. **Liptai Z**, Gyarmati É, Kulcsár A, Cenni B, Faggyas A: Az ornitin-transzkarbamiláz-hiány fatális lefolyású késői formája. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2001; 54: 385-91.
9. **Liptai Z**, Barsi P, Sárvári Cs, Szakáll Sz: Meningitis basilaris csecsemő- és gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat* 2005; 56: 187-95.
10. **Liptai Z**, Barsi P, Kahulits K, Mihály I: Akut myelitis csecsemő- és gyermekkorban. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2005; 12: 17-22.
11. **Liptai Z**, Fekete F: A lázgörcs klinikuma: diagnosztikus és terápiás megfontolások. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2005; 4: 215-8.
12. Renault F, Nicot F, **Liptai Z**, Benharrats T, Fauroux B. Congenital diaphragm weakness without neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1201-5.  
**IF: 2.594**
13. **Liptai Z**: A meningococcus betegségről. *Praxis* 2008, 17: 503-8.
14. Ivády B, **Liptai Z**, Újhelyi E, Balázs Gy: Pneumococcus-meningitis gyermekkorban – kilenc és fél év tapasztalata a Szent László Kórházban. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2008, 61: 385-90.
15. Kollár K, **Liptai Z**, Rosdy B, Móser J: Guillain-Barré szindróma gyermekkorban. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2009; 62: 399-404.
16. Móser J, **Liptai Z**, Veres É, Rosdy B, Kollár K: Akut myelitis transversa gyermekkorban. *Clin Neurosci/Ideggy Szle* 2009; 62: 405-10.
17. Kállay K, **Liptai Z**, Benyó G, Kassa C, Goda V, Sinkó J, Tóth Á, Kriván G. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in Lesch-Nyhan syndrome. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 193-6. **IF: 2.343**
18. Szabó L, Siegler Z, Zubek L, **Liptai Z**, Körhegyi I, Bánsági B, Fogarasi A. A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2012; 53: 565-70. **IF: 3.955**
19. Valálik I, van der Knaap MS, Scheper GC, Jobbágy A, **Liptai Z**, Csókay A. Long-term tremor control with bilateral Vim-DBS in vanishing white matter disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 May 24. [Epub ahead of print]. **IF: 3.245**

### **Könyvfejezet/Book chapter**

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

### **Kongresszusi absztraktok/Published conference abstracts**

1. **Liptai Z**, Mészner Zs, Kalocsai K, Barsi P: Conservatively treated multiple brain abscess. Brain & Development 2002; 24: 492.
2. **Liptai Z**, Sárvári Cs, Barsi P: Tuberculous meningitis. 21<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Book of Abstracts, 2003; 47.
3. **Liptai Z**: Acute cerebellar ataxia. Eur J Paediatr Neurol 2007; 11, S1: S24.
4. Hadzsiev K, Komlósi K, Polgár N, Janicsek I, **Liptai Z**, Meleg B: Monogénis epilepsziák genetikai vizsgálata – kezdeti tapasztalatok. Gyermekgyógyászat 2011; 62: 195.

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank for the help given in completing these theses

- **my parents** who urged me to acquire as much knowledge as I can and supported the process of becoming physician,
- **Prof. Sándor Pintér** and the team of my first workplace (Szolnok County Hospital), who launched me on the way to work of high standard,
- **Prof. Dezső Schuler** former head of the 2<sup>nd</sup> Dept. of Paediatrics Semmelweis University, to whose proposal I became child neurologist,
- late **Prof. Rozália Kálmánchey**, who introduced me to child neurology, and urged me working at high professional level,
- **Dr. Zsófia Mészner** former head of the 1<sup>st</sup> Dept. of Paediatrics Szent László Hospital, who gave me professional independence in the care of neurological patients,
- **Dr. András Trethon** head of Dept. of Paediatrics Szent László Hospital, who supports my work in both professional and human sense,
- all former and still active colleagues of the Dept. of Paediatrics Szent László Hospital, especially senior physicians **Drs. Mária Gellért, Krisztina Kalocsai and Andrea Kulcsár** who taught me the infectologist's approach of medicine, and made it possible to turn all my time and energy to neurological patients by widely supporting me in sharing routine daily work,
- **all nurses** of paediatric in- and outpatient depts at Szent László Hospital, who helped me in the clinician's work that forms the basis of the theses,
- **Mrs. Mátyásné Mészáros** and **Mrs. Istvánné Varga** EEG technicians for performing EEG recordings often among complicated, technically hard conditions,
- **all colleagues at the Depts of Paediatric Intensive Care and Paediatric Haematology and Bone Marrow Transplantation** who – taking my opinion into account – serve the recovery of sick children with high quality professional knowledge, experience and helpfulness,
- **all the team mates of the microbiological labs** in both Szent László Hospital and National Centre of Epidemiology, especially **Dr. Ilona Mihály** for their essential help in clarifying the etiologies of childhood encephalitides with outstanding experience and empathy for sick children,
- **Dr. Zoltán Radnai** director of Szent István and Szent László Hospital, who made me possible to participate at the doctoral training,
- **Dr. Péter Barsi** associate professor, **Dr. Gábor Rudas** director and **Dr. György Várallyay** senior neuroradiologist of the MR Research Centre Semmelweis University for performing high standard MR imaging at any time it is necessary, for the appropriate interpretation and essential consultative help,
- **my patients and their families** for their honorific confidence and cooperation.
- my project leader **Dr. med.habil. András Fogarasi**, without whom this work would not have been effectuated.
- Special thanks to **Dr. András Paksy** for performing statistical analysis.
- I express my gratitude to **my wife and daughters** for their patience in accepting that this work took plenty of my time instead of spending it with them.