

# Dugoročni ishodi u odraslih bolesnika s akutnim encefalitisom

---

Panić, Hana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:477249>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Hana Panić**

**Dugoročni ishodi u odraslih bolesnika s akutnim  
encefalitisom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neuroinfektologiju i intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Marije Santini i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

<b>SŽS</b>	središnji živčani sustav
<b>HHV</b>	humani herpesvirusi
<b>HSV</b>	Herpes simplex virus
<b>HSV-1</b>	Herpes simplex virus tip 1
<b>VZV</b>	Varicella zoster virus
<b>EEG</b>	engl. electroencephalogram, hrv. elektroencefalogram
<b>CSF</b>	engl. cerebrospinal fluid, hrv. cerebrospinalni likvor
<b>AIE</b>	engl. autoimmune encephalitis, hrv. autoimuni encefalitis
<b>CSAab</b>	engl. antibodies against cell surface antigens, hrv. antitijela usmjerena na membranske antigene
<b>SyAab</b>	engl. antibodies against synaptic antigens, hrv. antitijela usmjerena na sinaptičke antigene
<b>INAab</b>	engl. antibodies against intraneuronal antigens, hrv. antitijela usmjerena na unutarstanične antigene
<b>NMDA</b>	engl. N-methyl-D-aspartate, hrv. N-metil-D-aspartat
<b>NMDAR</b>	engl. N-methyl-D-aspartate receptor, hrv. N-metil-D-aspartat receptor
<b>MR</b>	engl. magnetic resonance, hrv. magnetska rezonancija
<b>HSE</b>	Herpes simplex encefalitis
<b>CT</b>	engl. computed tomography, hrv. kompjutorizirana tomografija
<b>GCS</b>	engl. Glasgow coma scale, hrv. Glasgowska ljestvica kome
<b>BBB</b>	engl. blood-brain barrier, hrv. krvno-moždana barijera
<b>KME</b>	krpeljni meningoencefalitis
<b>PCR</b>	engl. polymerase chain reaction, hrv. lančana reakcija polimerazom

<b>RT-PCR</b>	engl. reverse transcription polymerase chain reaction, hrv. reverzna transkripcija lančane reakcije polimerazom
<b>IgM</b>	imunoglobulin M
<b>IgG</b>	imunoglobulin G
<b>WNV</b>	West Nile virus
<b>FLAIR</b>	engl. fluid – attenuated inversion recovery, hrv. potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji
<b>ADEM</b>	akutni diseminirani encefalomijelitis
<b>MDEM</b>	engl. multiphasic disseminated encephalomyelitis, hrv. višefazni diseminirani encefalomijelitis
<b>mRS</b>	engl. Modified Rankin Scale / Score

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1 Infektivni encefalitis .....	2
1.1.1 Humani herpesvirusi (HHV) .....	2
1.1.2 Flavivirusi .....	8
1.2 Autoimuni encefalitis .....	14
1.2.1 Anti-N-metil-D-aspartat (ANTI-NMDA) receptor encefalitis.....	14
1.3 Postinfektivni encefalitis .....	15
1.3.1 Akutni demijelinizirajući encefalomijelitis (ADEM) .....	15
1.4 Ishodi encefalitisa.....	17
1.4.1 Modified Rankin Scale (mRS).....	19
2. CILJEVI RADA .....	20
3. ISPITANICI I METODE .....	21
4. REZULTATI .....	23
4.1. Osnovne demografske, epidemiološke i kliničke značajke bolesnika .....	23
4.2. Laboratorijski nalazi cerebrospinalnog likvora.....	24
4.3. Nalazi elektroencefalograma i slikovnih dijagnostičkih metoda.....	25
4.4. Kriteriji za encefalitis prema Venkatesanu i etiologija sindroma meningoencefalitisa .....	25
4.5. Dugoročni ishodi pacijenata s preboljenim sindromom meningoencefalitisa .....	27
4. RASPRAVA .....	33
6. ZAKLJUČAK .....	37
7. ZAHVALE.....	38
8. LITERATURA.....	39
9. ŽIVOTOPIS.....	43

## **SAŽETAK**

### **Dugoročni ishodi u odraslih bolesnika s akutnim encefalitisom**

Hana Panić

Encefalitis je upala moždanog parenhima koja može biti infektivne, postinfektivne ili autoimune etiologije. Najučestaliji je infektivni encefalitis čiji uzročnici su najčešće virusi, a slijedi ga akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) i u najmanjem broju slučajeva autoimuni encefalitis.

Glavni cilj rada je određivanje dugoročnog ishoda prema Modified Rankin Score-u (mRS) u pacijenata liječenih od sindroma meningoencefalitisa u Zavodu za neuroinfektologiju i intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u 2014. i 2015. godini te usporediti mRS svakog pacijenta u 2017. i 2022. godini.

Ovaj rad obuhvaća 90 pacijenata starijih od 18 godina koji su otpušteni iz Klinike pod dijagnozom sindroma meningoencefalitisa. Podaci o tijeku hospitalizacije prikupljeni su iz otpusnih pisama pacijenata. Podaci o dugoročnim ishodima prikupljeni su 2017. i 2022. godine putem telefonskih poziva upućenih pacijentima, članovima njihove obitelji ili osobama sa kojima žive. Temeljem prijavljenih tegoba određen je mRS za svakog pacijenta.

Prilikom obje telefonske kontrole najveći udio pacijenata prema Modified Rankin Scale (mRS) pripada u kategoriju blage do umjerene onesposobljenosti (mRS 1, mRS 2 i mRS 3). Pri prvoj kontroli taj udio iznosio je 44.3%, a pri drugoj kontroli 43.6%. Najizrazitije pogoršanje simptoma između dvije kontrole primijećeno je u skupini pacijenata s preboljenim postinfektivnim encefalitisom, dok je kod pacijenata s preboljenim encefalitisom nedokazane etiologije pogoršanje tegoba najmanje izraženo. Nitko od praćenih pacijenata u razdoblju nakon hospitalizacije nije razvio neurodegenerativnu bolest.

Razni čimbenici utječu na ishod pacijenata sa sindromom meningoencefalitisa od kojih su najistaknutiji dob pacijenta, prisutnost komorbiditeta te etiologija bolesti. Uzevši u obzir ove čimbenike, dugoročni ishodi pacijenata su izrazito raznovrsni te obuhvaćaju cijeli spektar tegoba, od blažih poteškoća koncentracije do teških motoričkih i senzornih deficita.

**Ključne riječi:** meningoencefalitis, dugoročni ishodi, Modified Rankin Scale (mRS)

## **SUMMARY**

### **Long-term outcomes of acute encephalitis in adults**

Hana Panić

Encephalitis is an inflammation of the brain parenchyma due to infective, postinfective or autoimmune causes. Most frequently occurs infective encephalitis caused by viral infection, followed by acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and the least common one is autoimmune encephalitis.

The main goal of this study is to determine the long-term outcome, according to modified Rankin score (mRS), in patients treated for meningoencephalitic syndrome in 2014 and 2015 in University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Department for Adult Intensive Care and Neuroinfections, and to compare mRS in each patient in 2017 and 2022.

This study includes 90 patients  $\geq 18$  years of age, who were discharged from the Hospital with the diagnosis of meningoencephalitic syndrome. Hospital data were collected from discharge letters. Data of long-term outcome were collected in 2017 and 2022 via two telephone interviews with a patient, his/her family member or a person a patient is living with. Based on patients' symptoms, mRS was determined for each patient individually.

Both phone calls showed that most patients had mild to moderate disability (mRS 1, mRS 2 and mRS 3) according to Modified Rankin Score. In 2017 there were 44.3% and in 2022 43.6% of patients with mild to moderate disability. The worst health deterioration, between two phone calls, was observed in patients who had postinfectious encephalitis, while the patients who had encephalitis of unknown etiology had the lightest progression of symptoms. None of the observed patients have developed neurodegenerative disease during the time after hospitalisation.

A lot of different factors have an influence on the outcomes of the patients with meningoencephalitic syndrome, of whom the most distinctive are the patient's age, comorbidities and etiology of the disease. Regarding that, long-term outcomes in these patients are extremely variable and include the whole spectrum of symptoms from mild concentration problems to severe motor and sensor neurologic deficits.

**Keywords:** meningoencephalitis, long-term outcomes, Modified Rankin Scale (mRS)



## 1. UVOD

Encefalitis je upala moždanog parenhima praćena neurološkom disfunkcijom, čiji uzrok može biti širok raspon infektivnih i autoimunih čimbenika (1). Godišnje u svijetu od encefalitisa oboli otprilike 12.6 na 100 000 osoba i to predominantno djeca, osobe starije životne dobi i imunokompromitirani (1). Etiologija je u najvećem broju slučajeva virusna (40-50%), a prema učestalosti ju slijedi akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) koji je parainfektivne ili postinfektivne etiologije (1). Smatra se da je autoimuna etiologija odgovorna za 20-30% slučajeva encefalitisa, a u toj skupini najčešći je anti-N-metil-D-aspartat (anti-NMDA) receptor encefalitis (1). Encefalitis može biti karakteriziran akutno nastalom povišenom tjelesnom temperaturom, fokalnim neurološkim simptomima, promjenom stanja svijesti, a u nekim slučajevima i parcijalnim ili generaliziranim epileptičnim napadajima (2). Simptomatologija ovisi o intenzitetu upalne reakcije i lokalizaciji upalnog procesa, a jednim dijelom i o specifičnom uzročniku (3).

Dijagnostički kriteriji za encefalitis prema Venkatesanu i suradnicima (4) su:

- obavezni kriterij: promjena stanja svijesti (smanjena ili promijenjena razina svijesti, letargija ili promjena osobnosti) u trajanju od najmanje 24h

- mali kriteriji (2 kriterija potrebna za mogući encefalitis, 3 ili više kriterija potrebna za vjerojatnu dijagnozu te 3 ili više kriterija uz potvrdu etiološkog čimbenika potrebni za potvrđenu dijagnozu encefalitisa):

- temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  unutar 72h prije ili poslije traženja medicinske pomoći
- 5 ili više leukocita na  $\text{mm}^3$  u uzorku cerebrospinalnog likvora (CSF)
- generalizirani ili parcijalni epileptični napadaji koji se ne mogu pripisati već postojećem epileptičkom poremećaju
- novonastali fokalni neurološki deficit
- abnormalni nalaz elektroencefalograma (EEG) koji upućuje na encefalitis i ne može se pripisati niti jednom drugom uzroku
- novonastala ili akutna abnormalnost moždanog parenhima u neuroslikovnim pretragama koje upućuju na encefalitis

Postavljanje dijagnoze specifičnog uzroka temelji se na nalazu lumbalne punkcije (5). Nalazi cerebrospinalnog likvora u nekim slučajevima mogu upućivati na određenu etiologiju, a testom lančane reakcije polimerazom (PCR) može se izolirati pojedini uzročnik te potvrditi dijagnoza.

Lumbalna punkcija je u kliničkoj praksi nerijetko odgođena zbog prisustva kontraindikacija za navedeni zahvat: rizika od moždane hernijacije, abnormalnosti intrakranijskog tlaka zbog povećanog tlaka cerebrospinalnog likvora, Arnold-Chiarijeve malformacije, povećanog rizika od iskrvarenja ili lokalne infekcija kože na mjestu predviđenom za punkciju (5,6). Stoga, potrebno je prije same punkcije napraviti kompjuteriziranu tomografiju (CT) kako bi se osiguralo sigurno izvođenje punkcije (5). Nakon što se isključe infektivni uzroci razmatra se mogućnost postojanja autoimunog encefalitisa te je potrebno izvesti pretrage na autoantitijela u likvoru ili serumu bolesnika (5).

Encefalitis predstavlja hitno stanje u infektologiji i neurologiji, stoga je što prije potrebno, ako ne postoje kontraindikacije, napraviti lumbalnu punkciju i započeti empirijsku terapiju aciklovirom ili nekim drugim antimikrobnim lijekom ovisno o tome na koju etiologiju sumnjamo kod pojedinog bolesnika (5). U slučaju virusnog encefalitisa, ukoliko se PCR metodom u likvoru ne dokažu Herpes simplex virus ili Varicella zoster virus, terapija aciklovirom se obustavlja i daljnje liječenje je suportivno. Ukoliko postoji sumnja na encefalitis autoimune etiologije, treba razmotriti terapiju kortikosteroidima, intravenskim imunoglobulinima ili kakvim drugim imunomodulatornim i imunosupresivnim lijekovima te plazmaferezom (5).

## **1.1 Infektivni encefalitis**

Infektivni encefalitis najčešće su virusne etiologije. Smatra se da je u 20-50% encefalitisa neotkrivene etiologije u podlozi virusna infekcija koja se nije uspjela dokazati putem laboratorijskih dijagnostičkih metoda (7). Encefalitis se može pojaviti sporadično ili epidemijski, a mala djeca i dojenčad oboljevaju češće od odraslih (3). U Hrvatskoj, najčešći uzročnici virusnog encefalitisa su enterovirusi, virus srednjoeuropskog krpeljnog meningoencefalitisa, Herpes simplex virus (HSV), Varicella zoster virus (VZV), a od nedavno i virus Zapadnog Nila (WNV) (3).

### **1.1.1 Humani herpesvirusi (HHV)**

Humani herpesvirusi (HHV) pripadaju porodici Herpesviridae (8). Svi HHV su građeni od dvostruke DNA koja je zavijena oko svitka vlaknaste građe (8). Ikozaedralnu kapsidu im obavija dvoslojna lipidna ovojnica porijekla jezgrine ovojnice inficirane stanice iz koje strše glikoproteinski izdanci koji su odgovorni za prihvaćanje i prodiranje u stanice te poticanje imunološkog odgovora domaćina (8,9). Posebnost građe ovih virusa je u postojanju prostora

između nukleokapside i ovojnice koji se naziva tegumentum, a unutar tog prostora su smješteni enzimi i proteini potrebni za replikaciju virusa (8).

HHV se dijele na 3 potporodice (Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae i Gammaherpesvirinae) sa šest rodova koje obuhvaćaju osam humanih herpesvirusa i majmunski herpesvirus B koji također može inficirati ljude (8). Bitno svojstvo ovih virusa je da uzrokuju doživotne infekcije sa povremenim razdobljima reaktivacija (8). U kontekstu zahvaćanja središnjeg živčanog sustava u sklopu primoinfekcije ili reaktivacije bitni su nam virusi iz potporodice Alphaherpesvirinae: HHV1, HHV2 (Herpes simplex virusi tipa 1 i 2) i HHV3 (Varicella zoster virus).

### **1.1.1.1 Herpes simplex virus (HSV)**

Herpes simplex virusi, osobito Herpes simplex virus tip 1 (HSV-1), najčešći su uzročnici virusnog sporadičnog encefalitisa (10). HSV zajedno s Varicella zoster virusom (VZV) pripadaju potporodici Alphaherpesvirinae, koji su poznati po mogućnosti doživotnog perzistiranja u senzornim ganglijima domaćina (9). Jedini poznati prirodni domaćin HSV-a je čovjek (9).

Seropozitivan nalaz na HSV-1 prisutan je u 60-90% odrasle svjetske populacije (10). Većinu slučajeva encefalitisa ove etiologije u inače zdravih ljudi uzrokuje HSV-1, dok samo 10% encefalitisa uzrokuje HSV-2 i to većinom u imunokompromitiranih osoba (9). Incidencija HSV encefalitisa u svijetu kreće se između 2 i 4 slučaja na milijun stanovnika (10).

Ovi virusi dospijevaju u organizam kontaktom s mukozom ili oštećenjima na koži domaćina (10). Nakon inokulacije, virusne čestice preko terminalnog dijela aksona osjetnih živčanih vlakana retrogradno putuju prema jezgrama trigeminalnog živca u slučaju HSV-1 infekcije, odnosno jezgrama sakralnih živaca u slučaju HSV-2 infekcije (9). U pravilu HSV-1 uzrokuje lezije u orofacijalnom području i encefalitis, a HSV-2 aseptični meningitis, genitalni herpes i infekcije u novorođenčadi, no naravno, postoje i iznimke (9). Mehanizam kojim HSV dospijeva u središnji živčani sustav nije do kraja razjašnjen (10). Prema jednoj teoriji širi se retrogradno putem olfaktornog ili trigeminalnog živca, dok druga teorija zagovara hematogeni put širenja. Tropizam ovog virusa prema meiotemporalnom i orbitofrontalnom moždanom režnju, kao i rezultati eksperimenata provedenih na životinjama, govore u prilog retrogradnog širenja virusa putem živaca (10). Također, pokazano je da se virus može širiti i u kontralateralni temporalni režanj preko prednje komisure (10). S druge strane, činjenica da se osjetne jezgre trigeminalnog živca nalaze u moždanom deblu upućivala bi na često zahvaćanje tog područja encefalitisom, no u praksi se to ipak rijetko viđa (10). Patofiziologija encefalitisa uzrokovanog HSV infekcijom obuhvaća 3 moguća mehanizma: reaktivaciju latentnog virusa u osjetnim ganglijima živaca i

njegovo širenje u frontalni i temporalni moždani režanj, reaktivaciju latentnog virusa u samom moždanom parenhimu ili primarnu infekciju SŽS-a (10). U prilog točnosti posljednjeg mehanizma govori činjenica da su sojevi koji uzrokuju encefalitis u preko 50% slučajeva različiti od onih koji uzrokuju herpetične lezije orofacijalnog područja ili genitalni herpes (10).

Postoje dvije bolesti središnjeg živčanog sustava uzrokovane HSV-om koje treba razlikovati: neonatalna HSV infekcija koja se pojavljuje u djece do 3 mjeseca starosti i Herpes simplex encefalitis (HSE) koji se pojavljuje u starijih od 3 mjeseca, a karakterizira ga bimodalna pojavnosti – prije navršene 20. godine života i u starijih od 50 godina (9). Herpetični encefalitis uzrokuje upalne, kongestivne i/ili hemoragijske promjene u moždanom tkivu koje dovode do likvefakcijske nekroze, predominantno u meziotemporalnom režnju i orbitofrontalnim predjelima mozga (9). Pacijenti se najčešće prezentiraju glavoboljom, vrućicom, fokalnim neurološkim deficitima, poremećajima govora, konfuzijom, promjenom osobnosti i epileptičnim napadajima (9). Iako su klinički simptomi dobro opisani u mnogim studijama, ova klinička slika nije patognomonična za HSV encefalitis i može se pripisati raznim etiološkim čimbenicima (10).

U dijagnostici HSV infekcije koristi se analiza cerebrospinalnog likvora dobivenog lumbalnom punkcijom. Karakterističan nalaz je izrazita leukocitoza s predominacijom mononukleara (9). Također, uobičajena je pojava eritrocita u likvoru, s napomenom da izrazito povišen broj eritrocita u likvoru može biti i posljedica oštećenja krvno moždane barijere, unutarmoždanog krvarenja ili traume izazvane samim postupkom lumbalne punkcije (9). Prisutna je i proteinorahija, no ona se obično javlja nakon prvog tjedna infekcije (9). Razine glukoze su uobičajeno u granicama normale, ali može biti prisutna i hipoglikorahija (9). Lančana reakcija polimerazom (PCR) je visokoosjetljiva, visokospecifična i brza pretraga te kao takva čini zlatni standard kako za dijagnostiku HSV infekcije tako i za praćenje uspješnosti terapije (9). Elektroencefalogram (EEG) u prvom tjednu infekcije ne pokazuje karakteristične promjene, no nakon tog perioda vidljive su promjene nad temporalnim režnjevima uz periodična epileptiformna izbijanja koja nisu patognomonična za HSV encefalitis, no mogu upućivati na dijagnozu (9). Iako kompjuterizirana tomografija (CT) nije adekvatna metoda izbora za dijagnozu encefalitisa zbog slabe osjetljivosti i specifičnosti, u praksi se često koristi zbog brze evaluacije slučajeva sa sumnjom na moždani edem ili drugu pojavu koja bi zahtijevala hitnu intervenciju ili predstavljala kontraindikaciju za lumbalnu punkciju (10). Na magnetskoj rezonanciji (MR) ponekad je u početku vidljiv edem, a kasnije i hemoragija uz kontralateralni pomak moždanog tkiva (9). Tipičan nalaz predstavljaju asimetrične hiperintenzivne lezije na T2 snimkama koje predstavljaju edem meziotemporalnog i orbitofrontalnog režnja te inzularnog

korteksa koji može bit vidljiv već u početku bolesti, a kasnije mogu biti prisutne i hemoragijske promjene uz kontralateralni pomak moždanog tkiva (9,10). Kod pacijenata s encefalitisom CT se pokazao abnormalnim u samo 50% slučajeva, dok je MR pokazivala promjene u gotovo svih pacijenata (10).

Liječenje suspektnog ili dokazanog HSV encefalitisa provodi se aciklovirom intravenskom primjenom tijekom dva do tri tjedna (9). Za što bolji odgovor na terapiju, a kasnije i ishod, poželjno je započeti terapiju unutar dva dana od pojave simptoma (9). Također, u poboljšanju ishoda ovih pacijenata pokazala se dobrom terapija glukokortikoidima (11). U nekim slučajevima, osobito u imunokompromitiranih pacijenata, primijećena je rezistencija na aciklovir zbog prisutne mutacije virusnog genoma na timidin kinazu (9). U takvim slučajevima klinički je dokazan dobar odgovor na terapiju foskarnetom (9).

### **1.1.1.2 Varicella zoster virus (VZV)**

Varicella zoster virus ili Humani herpesvirus 3 (HHV3), kako je već ranije spomenuto, pripada potporodici Alphaherpesvirinae (8). Kao i kod HSV-a, jedini poznati prirodni rezervoar virusa su ljudi (8).

Otprilike 90% odrasle svjetske populacije je inficirano Varicella zoster virusom, a herpes zoster, kao najčešća posljedica reaktivacije latentne infekcije, se pojavljuje u oko 25% ukupne populacije, od čega 50% čine osobe starije od 80 godina (11,12). Incidencija encefalitisa uzrokovanih VZV-om iznosi 2-4 na milijun osoba godišnje što upućuje na to da se reaktivacija virusa rijetko manifestira zahvaćanjem SŽS-a (11,13). Raspodjela dobnih skupina pacijenata s afekcijom središnjeg živčanog sustava uzrokovanom VZV-om je bimodalna, najveći broj pacijenata nalazi se u 20-im i 30-im te u 70-im godinama života (13). Faktori rizika za razvoj VZV encefalitisa su dob  $\geq$  50 godina i sva stanja koja uzrokuju imunokompromitiranost domaćina (11).

Put ulaza virusnih čestica je sluznica dišnog sustava, no prijenos infekcije može se ostvariti i kontaktom s kožnim lezijama uzrokovanim infekcijom (8,12). Primarnom viremijom virus se smješta u stanice retikuloendotelnog sustava te potom sekundarnom viremijom, koja se odvija 10-21 dan nakon primarne, dospjeva do kože i sluznice usta i ždrijela (12). Nakon primoinfekcije virus se smješta u ganglije dorzalnih korijena kralježnične moždine, autonomnih i kranijalnih živaca te prelazi u latentni stadij (14). Do reaktivacije virusa dolazi zbog slabljenja stanične imunosti domaćina, kao što je to u procesu starenja, zatim pojava različitih bolesti koje slabe stanični imunološki odgovor, psihička te fizička trauma (12). Reaktivacija može biti

asimptomatska ili simptomatska kada se naziva herpes zoster (15). Tijekom reaktivacije VZV infekcije, virusne čestice se transportiraju aksonima senzornih živaca, bez pojave ponovne viremije, sve do epitelnih stanice koje inficiraju (12). Osjetni živci najčešće zahvaćeni reaktivacijom virusa su trigeminalni, cervikalni i torakalni (12). Afekcija SŽS-a može se javiti u sklopu primoinfekcije ili reaktivacije virusa (14).

Ovaj virus uzrokuje dvije različite bolesti: varičelu kao posljedicu primoinfekcije te herpes zoster koji nastaje reaktivacijom virusa u dorzalnim ganglijima senzornih živaca i njegovim širenjem prema živčanim završecima i pripadajućim dermatomima (8).

Varičela se očituje vezikuloznom osipom pretežno na trupu, glavi i licu koji se pojavljuje najčešće u djece u dobi do 10 godina (15). Kožne lezije tijekom nekoliko dana prolaze kroz stadije od papule, preko vezikule do kruste te nisu sve istovremeno u jednakom stadiju (15). Od općih simptoma prisutni su vrućica, umor i opća slabost (15).

Herpes zoster se očituje vezikuloznom osipom raspoređenim duž dermatoma osjetnog živca u čijem se dorzalnom gangliju virus reaktivirao te neuropatskom boli na istom području koja može i nekoliko dana prethoditi pojavi osipa (12).

Osim herpesa zostera, reaktivacija virusa može uzrokovati meningitis, encefalitis, Ramsay Hunt sindrom, mijelitis, vaskulitis središnjeg živčanog sustava te cerebelitis koji se ipak nešto češće javlja u sklopu primoinfekcije kod djece (11,14). Encefalitis se najčešće manifestira promjenom stanja svijesti i neurološkim deficitom, dok su epileptični napadaji rjeđi (14).

Klinička slika mijelitisa češća je u imunokompromitiranih osoba (14). Može se pojaviti kao akutna ili kronična komplikacija koja se razvija od nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon pojave osipa na koži u sklopu herpesa zostera, a prezentira se parezom ekstremiteta, inkontinencijom i osjetnim poremećajem (14). VZV vaskulopatija može se pojaviti i nakon primoinfekcije i reaktivacijom infekcije (14). Prema nekim istraživanjima rizik za razvoj moždanog udara nakon virusne reaktivacije je i do 30% veći u odnosu na kontrolnu skupinu, dok je u slučaju oftalmičkog zostera taj rizik i do 4 puta veći (14).

Više od polovice infekcija SŽS-a uzrokovanih VZV-om pojavljuje se bez prisutnosti promjena na koži zbog čega odsustvo kožnog herpesa zostera ne može biti isključni kriterij za VZV pri dijagnostici uzročnika encefalitisa (13). Laboratorijska metoda izbora za dijagnostiku VZV encefalitisa je PCR cerebrospinalnog likvora (11). Mjerenje intratekalne produkcije anti-VZV imunoglobulin G (IgG) protutijela može biti korisno u slučajevima negativnog PCR nalaza, što se

često viđa pri kasnom postavljanju dijagnoze bolesti ili kod VZV vaskulitisa (11,14). Povećan omjer koncentracije albumina u likvoru u odnosu na serum čest je nalaz u vaskulopatiji, ali i u encefalitisu i mijelitisu uzrokovanim VZV-om, a nastaje kao posljedica oštećenja krvno-moždane barijere (BBB) (14). Iako na magnetskoj rezonanciji često nisu vidljive nikakve promjene, ponekad se VZV encefalitis na T2 snimkama prezentira multilokularnim hiperintenzivnim lezijama uzrokovanim hemoragičnim i ishemičnim promjenama nastalim kao posljedice vaskulopatije te lezijama karakterističnima za encefalitis koje u ovom slučaju imaju predilekciju za moždano deblo, bazalne ganglije i cerebelum (11,13). Pri sumnji na VZV vaskulopatiju konvencionalna angiografija pokazuje segmentalne konstrikcije i okluzije krvnih žila s poststenotičnim dilatacijama (14).

Rutinsko davanje aciklovira u inače zdrave djece s kliničkom slikom vodenih kozica se ne preporučuje, dok se kod odraslih i imunokompromitiranih preporuča oralna terapija aciklovirom (15). Pri sumnji na razvoj teške kliničke slike terapija se primjenjuje intravenski (15). Teški oblik bolesti se prevenira pasivnom imunizacijom osoba pod rizikom anti-VZV imunoglobulinom (15). U herpes zosteru oralna primjena aciklovira smanjuje trajanje bolesti i težinu simptoma (14). Iako je bioraspoloživost intravenski primijenjenog aciklovira manja od one pri oralnoj primjeni, ipak se u slučajevima komplikacija središnjeg živčanog sustava preporuča intravenska primjena, no u dozama većim od onih u HSV encefalitisu zbog manje osjetljivosti uzročnika na aciklovir (14). Za oralnu primjenu, preporučuje se primjena valaciclovira zbog bolje bioraspoloživosti lijeka u plazmi (14). Kao i kod HSV-a, postoje slučajevi rezistencije VZV-a na aciklovir zbog mutacije genskog koda na timidin kinazu koja se češće javlja u imunokompromitiranih pacijenata (14).

Rutinsko cijepljenje novorođenčadi živim atenuiranim cjepivom protiv varičele primjenjuje se u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, kao i u mnogim europskim zemljama poput Njemačke, Grčke i Finske (14). Cjepivo je znatno smanjilo postotak zaraze u tim zemljama (oko 80%), a pokazalo se i da soj korišten u cjepivu ima manju tendenciju kasnije reaktivacije u odnosu na divlji soj (14). U SAD-u i Europi 2006. godine, odobreno je živo atenuirano cjepivo protiv herpesa zostera koje se pokazalo efikasnim u smanjenju incidencije zostera za otprilike 50% (14). Također, pacijenti koji su primili cjepivo, a svejedno su razvili kliničku sliku herpesa zostera, prijavili su slabiji intenzitet boli i postojala je manja učestalost postherpetične neuralgije (14).

### 1.1.2 Flavivirusi

Flavivirusi pripadaju porodici Flaviviridae (8). Kuglaste su građe i sadrže jednolančanu pozitivnu RNA unutar kapside obavijene dvostrukom lipidnom ovojnicom (8). Rod Flavivirus obuhvaća 4 podskupine: kompleks virusa žute groznice, kompleks dengue, kompleks virusa japanskog encefalitisa koji uključuje virus Zapadnog Nila (WNV) i kompleks virusa koje prenose krpelji u koji spada i virus krpeljnog meningoencefalitisa (8). Infekcije ovim virusima ubrajaju se u arbovirusne infekcije, što znači da ih prenose artropodi (insekti, krpelji stjenice) (3). Virusna čestica sadržava 3 strukturna proteina od kojih je najvažniji hemaglutinin, glikoprotein E koji zbog svoje zajedničke antigenske determinante unutar roda Flavivirus pokazuje serološku križnu reaktivnost unutar roda te time omogućava da imunitet stečen prema jednom virusu djelomično štiti od infekcije drugim Flavivirusom (8).

#### 1.1.2.1 Virus krpeljnog meningoencefalitisa

Virus krpeljnog meningoencefalitisa pripada porodici Flaviviridae, rodu Flavivirus (8,16). Kao što mu sam naziv kaže, čovjek se ovim virusom može zaraziti ugrizom zaraženog krpelja, no opisani su i putevi prijenosa konzumacijom nepasteriziranih mliječnih proizvoda od zaražene životinje (16). Iako rijetko, opisani su slučajevi prijenosa zaraze preko krvi viremične životinje na čovjeka, transfuzijom s čovjeka na čovjeka i dojenjem (17). Postoje 3 subtipa virusa krpeljnog meningoencefalitisa: zapadnoeuropski (prije poznat kao srednjoeuropski tip), sibirski i dalekoistočni, koji se osim prema geografskoj rasprostranjenosti razlikuju i prema specifičnom vektoru (16). U slučaju zapadnoeuropskog tipa to je krpelj *Ixodes ricinus*, a sibirski i dalekoistočni tip prenosi *Ixodes persulcatus* (16).

Krpeljni meningoencefalitis (KME) je endemska bolest na području sjeverne, centralne i zapadne Europe te Rusije i Dalekog istoka (16). Godišnje u Europi i Aziji od ove bolesti oboli 10 – 15 tisuća ljudi (18). U Hrvatskoj se godišnje pojavi između 10 i 50 slučajeva zaraze (19). Nakon ugriza krpelja, rizik za dobivanje infekcije je od 1/200 do 1/1000 osoba (16). Smatra se da je u Europi otprilike 0.1 – 5% krpelja zaraženo ovim virusom (16). Transmisija virusa na krpelja odvija se prilikom istovremenog hranjenja dvaju krpelja različitih razvojnih stadija na istom domaćinu, najčešće glodavcu (17). Prijenos se također odvija hranjenjem na viremičnoj životinji ili rjeđe, transovarijski među generacijama (17). U kontekstu prijenosa infekcije na krpelja, kod *I. ricinus* bitan je razvojni stadij jer su nimfe najbrojnije i najslabije selektivne za specifičnog domaćina (17). Prema tome najveća je i mogućnost zaraze krpelja virusom u tom stadiju. Ličinke i nimfe krpelja inficiraju ptice i manje sisavce, dok su odrasli krpelji opasni za veće sisavce, a time i čovjeka (3). Učestalost infekcije u ljudi se povećava sa pojačanom



sezonskom aktivnošću krpelja od kraja proljeća do početka jeseni, kada se vanjske temperature kreću između 6 i 25 °C, uz vlažnost zraka veću od 85% (16,17). U centralnoj Europi najveći broj slučajeva javlja se u srpnju i kolovozu, otprilike dva do četiri tjedna nakon vršne aktivnosti krpelja (17). Na području Republike Hrvatske javlja se srednjoeuropski tip virusa, na područjima između rijeke Save i Drave te u okolici Slavenskog Broda (19).

Nakon ugriza zaraženog krpelja virus se lokalno umnaža u Langerhansovim stanicama koje kasnije prenose virus do lokalnih limfnih čvorova (18). Iz limfnih čvorova virus se rasprostranjuje u neživčana tkiva, najčešće jetru, slezenu i koštanu srž (18). Daljnjim umnažanjem u tim tkivima održava se viremija tijekom sljedećih nekoliko dana tijekom koje se smatra da virus dopijeva do mozga (18). Nepoznat je mehanizam kojim virus prolazi krvno-moždanu barijeru, no smatra se da je u pitanju širenje preko živčanih vlakana, transcitoza kroz vaskularni endotel moždanih kapilara ili difuzija između kapilarnih endotelnih stanica (18).

Krpeljni meningoencefalitis može se pojaviti u bilo kojoj dobi, no simptomatologija je često teža u odraslih i osoba starije životne dobi (16). Bitno je napomenuti da iako se količina virusa u slini krpelja višestruko povećava tijekom hranjenja na domaćinu, rano uklanjanje krpelja ipak ne sprječava razvoj bolesti (17).

Tijek bolesti je u 75% pacijenata zaraženih srednjoeuropskim tipom bifazičan (18). Nakon inkubacije koja u prosjeku traje oko sedam dana, započinje faza viremije koja je karakterizirana simptomima nalik gripi (16). Pojavljuje se glavobolja, povišena tjelesna temperatura, mučnina, umor te bolovi u leđima i ekstremitetima (16). Prva faza bolesti traje u prosjeku pet dana (17). Nakon kratkog asimptomatskog perioda, započinje druga faza karakterizirana naglo nastalom vrućicom (16). U ovoj fazi bolest se manifestira simptomima zahvaćanja središnjeg živčanog sustava (16). Druga faza može se manifestirati različitom kliničkom slikom, od blagog meningitisa do encefalitisa sa ili bez zahvaćanja kralježnične moždine (17). Ovisno o težini kliničke slike prisutne su različite kombinacije simptoma poput anoreksije, glavobolje, povraćanja, fotofobije, pareze i paralize ekstremiteta te poremećaja osjeta i vida (16). Također, mogu se pojaviti hiperkineza mišića ekstremiteta i lica, tremor jezika i konvulzije (16,17). U slučaju zahvaćanja kralježnične moždine, zbog tropizma virusa prema prednjim rogovima, može se pojaviti flacidna paraliza koja pretežno zahvaća mišiće ruku, ramena i levatore glave (17). U 5-10% razvije se monopareza, parapareza ili tetrapareza, a zbog slabosti respiratorne muskulature moguća je i potreba za mehaničkom ventilacijom (17). Teži slučajevi zahvaćanja moždanog debla potencijalno rezultiraju zatajenjem disanja i cirkulacije (17).

Ako nakon prve faze bolesti ne uslijedi faza zahvaćanja SŽS-a, radi se o abortivnom obliku KME koji predstavlja rjeđu varijantu monofazičnog oblika bolesti (18). Češće se monofazična bolest prezentira simptomima meningitisa ili meningoencefalitisa (18).

U prvoj fazi bolesti moguće su leukopenija, trombocitopenija i blago povišenje jetrenih transaminaza (17). U drugoj fazi česta je leukocitoza (17). Već u prvoj fazi bolesti virus se može detektirati iz krvi reverznom transkripcijom lančane reakcije polimerazom (RT-PCR), dok se iz likvora virus rijetko izolira čak i u drugoj fazi bolesti (17). U drugoj fazi, kada se pacijent prezentira simptomima zahvaćanja središnjeg živčanog sustava, moguće je iz seruma dokazati proizvodnju KME-IgM i KME-IgG protutijela, dok proizvodnja istih protutijela intratekalno započinje nekoliko dana kasnije (17). Analizom CSF-a nađe se pleocitoza u kojoj inicijalno prevladavaju polimorfonukleari da bi u kasnijem stadiju bolesti gotovo 100% leukocita činile mononuklearne stanice (17). Kod 2/3 pacijenata umjereno su povišene razine albumina u likvoru, koje najviše vrijednosti dosežu deveti dan bolesti (17).

Nalaz elektroencefalograma (EEG) je abnormalan u 77% pacijenata s krpeljnim meningoencefalitisom (KME), MR pokazuje lezije u samo 18% pacijenata i to najvećom učestalošću u talamusu, moždanom deblu, malom mozgu i nukleusu kaudatusu (17).

Liječenje osoba oboljelih od krpeljnog meningoencefalitisa je simptomatsko (17). Ovisno o težini kliničke slike donosi se odluka o potrebi hospitalizacije pacijenta (18). Suportivna terapija ovih bolesnika uobičajeno uključuje rehidraciju i korekciju elektrolitnog disbalansa, zatim primjenu analgetika, antipiretika, antiemetika te po potrebi antikonvulzivnu terapiju (18). U slučaju pareze respiratorne muskulature primjenjuje se mehanička ventilacija (18). Česta je uporaba manitola i/ili kortikosteroida u pacijenata s povišenim intrakranijalnim tlakom kako bi se spriječio loš neurološki ishod u slučaju moždanog edema (18). Bez obzira na učestalu primjenu ove terapije u praksi, ne postoje adekvatne komparativne studije koje bi podržale opravdanost tog postupka (18). Isprobana je i postekspozicijska primjena specifičnih imunoglobulina, no nije opažen nikakav pozitivan klinički učinak, već se postojeća simptomatologija pogoršala nakon primjene (16).

Infekcija se može lako prevenirati zaštitom od ugriza krpelja prikladnom odjećom i obućom te korištenjem repelenata, a u slučaju alimentarne zaraze pasterizacijom mlijeka (19). Cijepljenje protiv KME je neobavezno u RH te je usmjereno na skupine pod povećanim rizikom od zaraze, poput lovaca, šumskih radnika, planinara i dr. (19,20). U RH za uporabu je odobreno austrijsko cjepivo (19). To cjepivo osim što štiti od srednjoeuropskog tipa, unakrsno štiti i od

dalekoistočnog te djelomično od sibirskog tipa virusa (19). Cjepivo se primjenjuje u 3 doze (19). Nakon treće doze zaštita od zaraze traje tijekom tri godine kada bi se osoba trebala ponovno docijepiti još jednom dozom (20). Mogućnost obolijevanja potpuno cijepljene osobe izrazito je mala te samim time šanse nastanka komplikacija bolesti, ako se bolest uopće i razvije, su minimalne (19).

### **1.1.2.2 Virus Zapadnog Nila (WNV)**

Virus Zapadnog Nila pripada kompleksu japanskog encefalitisa (21). Prenose ga komarci roda *Culex* spp., a inficirati može ptice, konje i ljude (21). Osim prijenosa preko zaraženog komarca, opisani su i putevi prijenosa s čovjeka na čovjeka transfuzijama krvi i transplantacijom organa (21). Prirodni ciklus transmisije odvija se u komarcu i ptici, dok konj i čovjek predstavljaju krajnjeg, slučajnog domaćina te je u njih izrazito mala vjerojatnost ponovne zaraze komaraca zbog niske razine viremije (21).

Najveći broj zaraženih prisutan je od srpnja sve do kraja rujna te slijedi pojačanu aktivnost i razmnožavanje komaraca roda *Culex* (22). Do sredine 1990-ih godina infekcija virusom Zapadnog Nila predstavljala je isključivo sporadične slučajeve (21). Nakon tog razdoblja, u raznim zemljama svijeta, prijavljeno je nekoliko slučajeva epidemija pa tako i na području Balkana između 2011. i 2013. godine (21). Pojavnost zaraze je teško pratiti jer je bolest u najvećem broju slučajeva asimptomatska. Trendove zaraze najbolje je pratiti preko incidencije neuroinvazivne bolesti jer jedino za nju postoje kompletni podaci (22). Rizični čimbenici za razvoj vrućice Zapadnog Nila su ženski spol i mlađa životna dob, dok su rizični čimbenici za razvoj neuroinvazivne bolesti starija dob, brojni komorbiditeti i muški spol (22).

Na mjestu uboda komarca, virusne čestice se slinom unose u organizam novog domaćina (22). Ciljne stanice virusa su keratinociti i dendritičke stanice kože koje ulaze u limfni sustav i dreniraju se u regionalnim limfnim čvorovima (22). Iz limfe virus prelazi u krv iz koje onda ulazi u visceralne organe i, u slučajevima neuroinvazivne bolesti, u SŽS (22). Postoje 4 različite teorije o načinu ulaza virusa u SŽS: kroz pojačano permeabilnu krvno-moždanu barijeru (BBB), kroz endotelne stanice BBB-a, mehanizmom Trojanskog konja u kojem se virusne čestice nalaze u tkivnim makrofazima koji onda prelaze BBB ili retrogradnim transportom duž perifernih živaca i olfaktornim živcem (22).

Razdoblje inkubacije traje između 2 i 14 dana (22). U otprilike 80% osoba zaraza ovim virusom je asimptomatska (23). Simptomatske osobe mogu se prezentirati vrućicom Zapadnog Nila ili mogu razviti neuroinvazivnu bolest (21).

Vrućica Zapadnog Nila pojavljuje se u otprilike 20% slučajeva zaraze (22). Karakterizirana je blagim simptomima nalik gripi i traje od nekoliko dana do nekoliko tjedana (21,22). Manifestira se najčešće blago povišenom tjelesnom temperaturom, glavoboljom, općom slabošću, mialgijama te morbiliformnim ili makulopapuloznim osipom koji se najčešće pojavljuju nakon regradiranja febriliteta (22). Osip je prisutan na ekstremitetima i trupu, uz poštedu dlanova i tabana, a u pojedinih osoba može trajati manje od 24h (22,23). Mogu biti prisutni i gastrointestinalni simptomi poput mučnine i povraćanja, koji su najčešći uzrok dehidracije u ovih bolesnika (23).

Neuroinvazivna bolest pojavljuje se u manje od 1% slučajeva, a smrtnost joj je između 3 i 15% (21,22). Često traje tjednima pa čak i mjesecima, a obuhvaća 3 entiteta: meningitis, encefalitis i akutnu flacidnu paralizu (22). Ovisno o entitetu, klinička slika je različita. Meningitis se prezentira naglo nastalom glavoboljom i febrilitetom uz pozitivne meningealne znakove, fotofobiju ili fonofobiju (22). Klinička slika encefalitisa ne razlikuje se puno od encefalitisa druge etiologije te prisutni simptomi ujedno odgovaraju kriterijima za postavljanje dijagnoze encefalitisa (22). Često su prisutni ekstrapiramidni simptomi, zbog tropizma virusa za strukture tog dijela živčanog sustava, parkinsonizam te posturalni tremor i mioklonus gornjih ekstremiteta (22,23). Također, može bit prisutan mioklonus mišića lica koji je obično vidljiv tijekom spavanja (23). Akutna flacidna paraliza se najčešće pojavljuje udružena s meningitisom ili encefalitisom (22). Karakterizira ju naglo nastala asimetrična slabost ekstremiteta koja progredira tijekom 48h (22). Prisutna je i hiporefleksija ili arefleksija, a senzorne abnormalnosti su odsutne (22). Sve 3 bolesti često su praćene mučninom, povraćanjem, zimicom, mialgijama i tremorom (22).

Od zahvaćanja drugih organa bolešću, najčešće se navode miokarditis, pankreatitis, fulminantni hepatitis, rabdomiolitis i sl. (22).

Klinička dijagnoza temelji se na pojavi karakteristične kliničke slike u osoba s pozitivnom epidemiološkom anamnezom ekspozicije virusu (21). Nalaz CSF-a pokazuje umjerenu pleocitozu, povišene proteine i normalnu razinu glukoze (23).

Zlatni standard u dijagnostici, kao i kod ostalih vrsta encefalitisa, predstavlja dokaz virusnog genetskog materijala u cerebrospinalnom likvoru RT-PCR metodom (21). Virus se u akutnoj fazi, a i godinama nakon oporavka od infekcije, izlučuje urinom te se ta činjenica također koristi

u dijagnostici bolesti (21). Ako RT-PCR metodom ne uspijemo dokazati postojanje virusa u likvoru, prihvaća se postavljanje dijagnoze temeljem dokaza specifičnih WNV-IgM protutijela u CSF-u ili serumu pacijenta u ranoj fazi infekcije (21). Taj nalaz protutijela može se potvrditi naknadnim nalazom IgG protutijela u konvalescentnoj fazi infekcije, što ipak većim dijelom ima samo epidemiološko značenje (21). Nedostatak metode dokaza protutijela je niska specifičnost zbog već navedene serološke križne reaktivnosti unutar roda Flavivirus (22).

Elektroencefalogram (EEG) i magnetska rezonancija (MR) u pacijenata s WNV encefalitisom mogu biti u potpunosti uredni, no ako i pokazuju kakve promjene, one su nespecifične (23). Na EEG-u promjene su najizraženije nad frontalnim i temporalnim režnjevima u obliku sporijih valova, a nalaz MR koji bi mogao upućivati na WNV encefalitis su bilateralne promjene u bazalnim ganglijima i talamusu na T2 i FLAIR snimkama (23).

Za probir asimptomatskih donora krvi i organa, dostupna su 2 testa koja se oba temelje na amplifikaciji virusnog genoma (21).

Ne postoji uzročno liječenje za bolest uzrokovanu WNV-om (21). Pacijenti koji se prezentiraju neuroinvazivnom bolešću obično zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivnog liječenja uz simptomatsku terapiju (21). Opisano je nekoliko pristupa u liječenju neuroinvazivne bolesti WNV- specifičnim IgG protutijelima, kortikosteroidima, ribavirinom ili interferonom  $\alpha - 2b$ , no ni u jednoj studiji nije korištena dostatna veličina uzorka da bi navedeni rezultati mogli dovesti do valjanog zaključak (22).

Iako postoje 4 cjepiva za prevenciju bolesti uzrokovane WZV-om u konja, niti jedno cjepivo nije još odobreno za uporabu kod čovjeka (22). Iako su određena cjepiva uspješno prošla 1. i 2. fazu testiranja, njihov daljnji razvoj i testiranje ipak su obustavljeni iz tržišnih i financijskih razloga (21,22). Obzirom na to da je čovjek krajnji i slučajni domaćin virusa, cijepljenje populacije ne bi imalo nikakav učinak na njegovu replikaciju i širenje (22). Uspješnom prevencijom bolesti pokazale su se mjere poput dezinsekcije, uklanjanja prirodnih područja pogodnih za razmnožavanje komaraca i uništavanje larvi komaraca koje umanjuju rizik zaraze u čovjeka (22).

## 1.2 Autoimuni encefalitis

Autoimuni encefalitis (AIE) jedan je od najčešćih uzroka neinfektivnih encefalitisa čija prezentacija može biti akutna ili subakutna, no s vremenom može prijeći i u kronični oblik (24). Prema mehanizmu nastanka možemo ih podijeliti na paraneoplastične, parainfektivne ili kriptogene (24). Patofiziološki, dolazi do proizvodnje protutijela na autoantigene neurona (24). Ovisno o lokalizaciji antigena na koji se vežu, anti-neuronska antitijela možemo klasificirati u 3 skupine: antitijela usmjerena na membranske antigene (CSAab), antitijela usmjerena na sinaptičke antigene (SyAab) i antitijela usmjerena na unutarstanične antigene (INAab) (24). Produkcija INAab antitijela najčešće se povezuje s paraneoplastičnim encefalitisom te se za njih smatra da nisu direktno patogena, već nastaju sekundarno kao reakcija na unutarstanične antigene neurona (25,26). Ti antigeni postaju dostupni imunološkom sustavu oslobađanjem u međustanični prostor nakon staničnog oštećenja posredovanim citotoksičnim limfocitima nastalih imunološkom reakcijom na tumorsko tkivo (26). Također, ti pacijenti imaju lošiju prognozu u odnosu na pacijente s encefalitisima uzrokovanim CSAab antitijelima zbog slaba odgovora na imunosupresivnu terapiju i često, ireverzibilnu simptomatologiju (24).

### 1.2.1 Anti-N-metil-D-aspartat (ANTI-NMDA) receptor encefalitis

Anti-NMDA receptor encefalitis najčešći je dijagnosticirani tip autoimunog encefalitisa (27). Otprilike 80% pacijenata dijagnosticiranih s ovim tipom encefalitisa predstavljaju žene u reproduktivnom razdoblju (27). U više od polovice pacijenata radi se o paraneoplastičnom sindromu, koji podlogu ima u križnoj reaktivnosti protutijela s NMDA receptorima inicijalno stvorenih kao odgovor na tumorsko tkivo, dok se u ostatku oboljelih sumnja na pojavu sindroma potaknutim prethodnom virusnom infekcijom (28,29). Direktna povezanost anti-NMDAR encefalitisa u najvećem broju slučajeva dokazana je za HSV infekciju, no sindrom je povezivan i sa VZV infekcijom te virusom ospica (28). U sklopu paraneoplastičnog sindroma najčešće dijagnosticirani tumor je teratom jajnika, no mogu se pojaviti i drugi ekstra-ovarijski tumori poput testikularnih tumora, neuroblastoma, Hodgkinovog limfoma te različitih tumora dojki, pluća i timusa (27). Teratomi se rijetko nalaze u djece i muškaraca s dijagnozom anti-NMDAR encefalitisa te se osobito u djece smatra da je sindrom potaknut prethodnom virusnom infekcijom (27,28).

U 70% pacijenata pojavljuju se prodromalni simptomi kao što su glavobolja, vrućica, povraćanje i simptomi upale gornjeg respiratornog trakta, no nejasno je jesu li navedeni simptomi dio sindroma encefalitisa ili se radi o prethodnoj virusnoj infekciji koja precipitira patogenezu ovog

encefalitisa (27). Slijedi faza emocionalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (29). Pacijenti se prezentiraju apatijom, strahom, depresijom, smanjenjem kognitivnih sposobnosti, a često su prisutne halucinacije i deluzije te se mogu uočiti koreiformni pokreti i ataksija (29). Kod nekih pacijenata pojavljuju se i epileptični napadaji koji su najčešće generalizirani, tonično – kloničnog tipa (29). U sljedećoj fazi pacijenti prestaju pratiti verbalne naredbe, a može biti prisutan i mutizam te akinezija, no mogu se prezentirati i stereotipnim atetotičnim kretnjama (29). Naposljetku dolazi do hiperkinetičke faze koja je obilježena nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, a prezentira se srčanim aritmijama, hipotenzijom/hipertenzijom, hipotermijom/hipertermijom i hipoventilacijom (29). Također, mogu se pojaviti ekstrapiramidni simptomi, diskinezije i stereotipni motorički automatizmi (29).

Napredak u istraživanju autoimunih encefalitisa i otkrivanju različitih sindroma i biomarkera doveo je do toga da postojeće smjernice za dijagnostiku encefalitisa, koje su osmišljene s pretpostavkom virusne etiologije, ne odgovaraju manifestacijama u encefalitisima autoimune etiologije (30). Posljedično, 2016. godine donesene su nove smjernice za dijagnostiku svakog pojedinačnog tipa autoimunog encefalitisa prilagođene varijabilnosti kliničke slike ovih podskupina (30). U te kriterije uključena je najčešća simptomatologija ovog tipa encefalitisa poput abnormalnog psihičkog ponašanja ili kognitivne disfunkcije, prisutnosti govorne disfunkcije, epileptičkih napadaja, poremećaja kretnji i motoričkog živčanog sustava, smanjenja razine svijesti, autonomne disfunkcije te hipoventilacije centralnog uzroka (30).

Optimalna terapija za autoimuni encefalitis još uvijek nije utvrđena (5). U kliničkoj praksi najčešće se primjenjuju kortikosteroidi intravenski ili per os, a u težim slučajevima intravenski imunoglobulini i plazmafereza (5).

### **1.3 Postinfektivni encefalitis**

#### **1.3.1 Akutni demijelinizirajući encefalomijelitis (ADEM)**

Akutni demijelinizirajući encefalomijelitis je autoimuna bolest SŽS-a koja se pojavljuje kao odgovor na prethodnu infekciju ili cijepljenje s učestalošću od 0.3-0.6 na 100 000 osoba godišnje (31,32). Pretpostavlja se da je etiologija bolesti autoimuna, s obzirom na to da ni u jednom slučaju nije pronađen specifični virusni uzročnik u likvoru ili bioptičkim uzorcima moždanog tkiva ovih pacijenata (31). Iako je ova bolest češća u dječjoj dobi, povremeno se javlja i u odraslih, najčešće u 30-im godinama života i nešto češće u osoba ženskog spola (31).

Prema nekim studijama najveća incidencija ADEM-a je u zimu i proljeće, no može se pojaviti tijekom cijele godine (31). Nekoliko virusa, čija infekcija je prethodila pojavi simptoma ADEM-a, povezano je s ovom bolešću (31). Najčešće se radi o virusnim infekcijama koje se u kliničkoj slici prezentiraju osipom poput varičele, ospica i rubeole, dok je ADEM koji nastaje kao posljedica cijepljenja znatno rjeđi (31,32). Točan mehanizam nastanka bolesti nije u potpunosti razjašnjen, premda se smatra da je u podlozi jedan od triju mehanizama: virusna inhibicija regulatornih T limfocita, aktivacija autoreaktivnih T limfocita virusom ili bakterijskim superantigenom te molekularna mimikrija u kojoj su epitopi infektivne čestice strukturno slični epitopima mijelinske ovojnice (31).

Klinička slika u oko 70% pacijenata je monofazična, no postoje slučajevi rekurentnog ADEM-a koji predstavlja dijagnostički problem pri diferencijaciji od multiple skleroze, optičkog neuritisa ili poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa (31,32). Multifazični diseminirani encefalomijelitis (MDEM), ranije poznat kao rekurentni ADEM, definira se kao ponovljena klinička slika najmanje tri mjeseca nakon inicijalnog ADEM-a ili najmanje četiri tjedna nakon završene kortikosteroidne terapije, također, distribucija lezija na MR trebala bi biti slična prvotnoj (31,32). ADEM u odraslih je karakteriziran pojavom afazije, ataksije, motornih i senzoričkih smetnji te u većem broju slučajeva i zahvaćanjem moždanog debla (31). U 11-28% slučajeva zahvaćena je i leđna moždina s predilekcijom za torakalni segment (31).

Na T2 i FLAIR snimkama magnetske rezonancije, ADEM se prezentira bilateralnim, asimetričnim lezijama koje su slabo ograničene od ostalog tkiva (32). Lezije se najčešće nalaze u subkortikalnoj i centralnoj bijeloj tvari, bazalnim ganglijima, na granici sive i bijele tvari, talamusu, malom mozgu i moždanom deblu (32). Serijsko praćenje magnetskom rezonancijom bitno je za retrospektivnu dijagnozu ADEM-a, kao i za diferencijaciju prema ranije navedenim stanjima (32).

U liječenju se koriste visoke doze glukokortikoida tijekom nekoliko dana, koje slijedi postupno smanjivanje doze tijekom šest do osam tjedana (31). Takva terapije pokazala je učinak u smislu limitiranja progresije pojedinih simptoma i skraćenja njihova trajanja te prevenciji relapsa, no u smislu ubrzanja ukupnog, maksimalnog oporavka nije davala nikakvih rezultata (31). U slučajevima u kojima steroidna terapija ne pokazuje željene rezultate mogu se koristiti intravenski imunoglobulini ili plazmafereza, a kao treća linija ciklofosamid (31).



## 1.4 Ishodi encefalitisa

U mnogih pacijenata nakon preboljenja akutnog encefalitisa zaostaju razni fizikalni ili neuropsihološki deficiti (5). Istraženi su razni čimbenici koji u pacijenata mogu utjecati na bolji ili lošiji ishod bolesti te posljedičnu mogućnost oporavka. Faktori povezani sa lošijim ishodom su starija životna dob, prisutnost komorbiditeta, komatozno stanje pri prijemu u bolnicu, niski broj leukocita u likvoru, viši postotak polimorfonukleara i CRP > 20 mg/dL (33). Prisutnost blažeg fokalnog neurološkog deficita i izostanak poremećaja pažnje pokazali su se prediktorima povoljnog ishoda (33). Studija iz Francuske kao prediktore povoljnijeg ishoda navodi još i ne-HSV etiologiju encefalitisa i viši stupanj obrazovanja pacijenta (34).

Prema prospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu, koja je istraživala dugoročni ishod encefalitisa različite etiologije, pacijenti su prema svojoj subjektivnoj procjeni češće prijavljivali određene tegobe u odnosu na kontrolnu grupu (35). Najčešće prijavljeni simptomi su bili umor, pad brzine mentalnog procesuiranja, poteškoće pamćenja, koncentracije, motornih sposobnosti i poremećaji funkcija vezanih uz govor (35). Studija provedena u Francuskoj potvrđuje navedene simptome kao najčešće poteškoće s kojima se dugoročno susreću pacijenti koji su preboljeli encefalitis različite etiologije te kao najčešće ističe poremećaje koncentracije, pamćenja i poteškoće govora (34).

Loše kliničko stanje pri prijemu u bolnicu i kasno započeta terapijom aciklovirom prediktori su nepovoljnog ishoda u pacijenata s encefalitisom uzrokovanim HSV-om (33). Bez adekvatne terapije, poremećaj svijesti progredira sve do smrti u 70% slučajeva, a od onih koji prežive samo 2,5% se oporavi do razine normalne neurološke funkcije (9). Kod infekcije Herpes simplex virusom tip I pokazana je veća učestalost dijagnoze demencije unutar prve godine nakon preboljenja encefalitisa, a u sveukupnom praćenju veća je učestalost novodijagnosticirane epilepsije i depresije (35,36).

Mortalitet u pacijenata liječenih od VZV encefalitisa je 9-20% (14). Faktori koji dokazano utječu na lošiji ishod kod ovih bolesnika su dob pacijenta, Glasgow coma score (GCS) pri prijemu manji od 15 i, potencijalno, razvoj VZV vaskulitisa, čiji utjecaj na ishod ovakvih bolesnika zahtijeva daljnja istraživanja (11). Pokazalo se da su neurološke posljedice pacijenata s preboljenim VZV encefalitisom slične onima s preboljenim HSV encefalitisom, pa tako obuhvaćaju poremećaje pamćenja i koncentracije te promjene raspoloženja, a u neliječenih pacijenata mogu perzistirati i do 10 godina (11,14).

U 10-20% pacijenata s KME mogu ostati trajne neurološke posljedice u obliku nedostatka koncentracije, depresije te pareze određenih skupina mišića kao posljedice kronične upale (16). Prediktori teškog oblika bolesti su: starija dob bolesnika, teška klinička slika u akutnom stadiju, niski titar neutralizirajućih protutijela na početku bolesti te slab odgovor imunoglobulina M (IgM) protutijela u likvoru (17). Kod takvih pacijenata visok je rizik nepotpunog oporavka (17). Rezultati studije provedene u Švedskoj 2016. godine pokazali su da pacijenti s preboljenim KME postižu dugoročno znatno manji broj bodova na Encephalitis Support Group Questionnaire 2000 (ESGQ) upitniku u odnosu na kontrolnu skupinu, s posebnim naglaskom na poteškoće memorije, učenja i pažnje za izvršne funkcije (37). Također, ističe se da su pacijenti umorniji, smanjene koncentracije te navode poremećaje ravnoteže i koordinacije uz poremećaj finih motoričkih radnji (37). Ustanovljena je pozitivna korelacija između težine bolesti i poteškoća pri kratkoročnom pamćenju, pamćenju lica i imena, motivacije, ravnoteže, umora i otežanog učenja (37). Nije primijećena korelacija između težine bolesti i dugoročnog pamćenja, planiranja i rješavanja problema (37).

U ishodu pacijenata s preboljenim encefalitisom Zapadnog Nila često su vidljive depresija, apatija i anksioznost (23). Ekstrapiramidni simptomi se obično tijekom vremena povuku, no kod osoba koje se oporavljaju od teškog oblika encefalitisa ponekad zaostanu tremor i parkinsonizam (23).

Smrtnost pacijenata s ADEM-om je oko 5% (31). Većina se u potpunosti oporavi, uz manje rezidualne simptome (70-90%) poput blagih kognitivnih smetnji i sporijeg procesuiranja govora (31).

U pacijenata koji su preboljeli autoimuni encefalitis, godinu dana nakon preboljenja, najčešće tegobe su bile povezane s pamćenjem, koncentracijom i brzinom mentalnog procesuiranja (35).

U grupi pacijenata s nedokazanom etiologijom bila je veća učestalost anksioznosti u kratkoročnom i dugoročnom praćenju što se može pripisati negativnom utjecaju postavljanja nejasne dijagnoze (35).

### 1.4.1 Modified Rankin Scale (mRS)

Modified Rankin Scale (mRS) je ljestvica funkcionalnog statusa koja se najčešće koristi za kategoriziranje onesposobljenosti pacijenata nakon preboljenog moždanog udara, no ljestvica se može koristiti i za praćenje ishoda raznih drugih neuroloških bolesti, pa tako i u pacijenata koji su preboljeli sindrom meningoencefalitisa (38). U tablici 1 prikazan je opis pojedinih vrijednosti skale.

**Tablica 1.** Modified Rankin Scale (mRS) (38)

mRS 0	bez simptoma
mRS 1	bez značajne onesposobljenosti, unatoč simptomima; osoba je u mogućnosti izvršavati sve svoje svakodnevne aktivnosti i obaveze
mRS 2	blaga onesposobljenost; osoba je u nemogućnosti obavljati sve svoje svakodnevne aktivnosti, ali može skrbiti za sebe bez asistencije
mRS 3	umjerena onesposobljenost; osobi je potrebna pomoć pri obavljanju nekih aktivnosti, ali može hodati bez asistencije
mRS 4	umjereno teška onesposobljenost; nemogućnost hodanja i brige za osnovne tjelesne potrebe
mRS 5	teška onesposobljenost; osoba je vezana za krevet, inkontinentna i ovisna o svakodnevnoj njezi
mRS 6	smrt

Dosadašnja istraživanja o dugoročnim ishodima pacijenata koji su preboljeli sindrom meningoencefalitisa vezana su isključivo za jednu etiologiju i promatranje poboljšanja ili pogoršanja ishoda pacijenata kroz vrijeme. Obzirom na to da su podaci o usporedbama ishoda među skupinama različitih etiologija malobrojni, u ovom istraživanju odlučili smo međusobno usporediti ishode pacijenata koji su preboljeli sindrom meningoencefalitisa različitih etiologija.

## **2. CILJEVI RADA**

Ciljevi rada su:

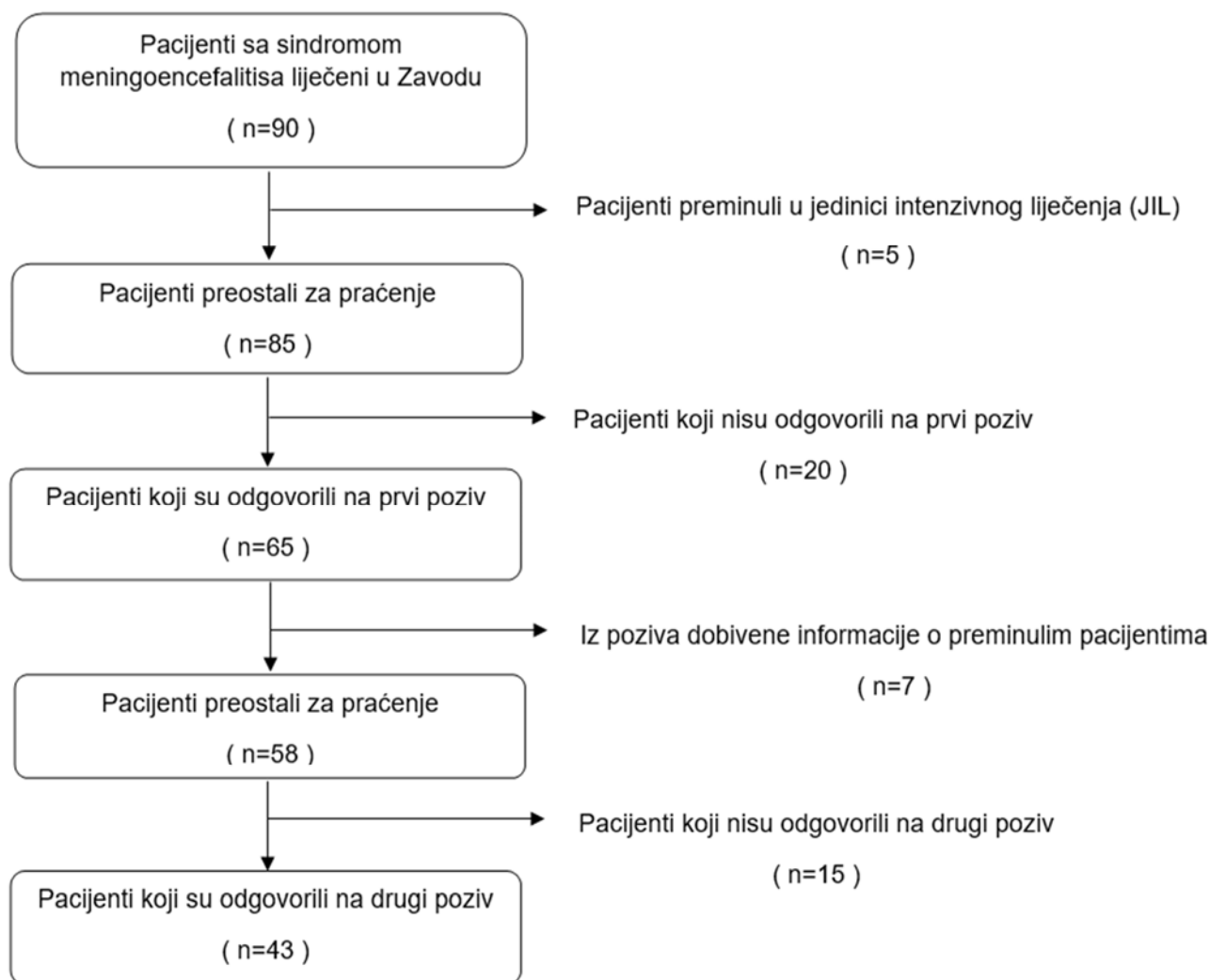
1. Evaluacija dugoročnih ishoda pacijenata liječenih zbog sindroma meningoencefalitisa različite etiologije u Zavodu za neuroinfektologiju i intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ 2014. i 2015. godine.
2. Prikaz i usporedba funkcionalne sposobnosti pacijenata uz pomoć Modified Rankin Score-a (mRS) u vrijeme prvog i drugog poziva pacijentima (2017. i 2022. godine).
3. Prikaz najčešćih prijavljenih tegoba prilikom drugog telefonskog poziva i evidentiranje eventualnog razvoja neurodegenerativnih bolesti (Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza (ALS), bolest Lewyjevih tjelešaca).

### 3. ISPITANICI I METODE

Retrospektivno istraživanje s prospektivnim praćenjem obuhvatilo je ukupno 90 pacijenata liječenih u 2014. i 2015. godini zbog sindroma meningoencefalitisa u Zavodu za neuroinfektologiju i intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Uključeni su pacijenti oba spola, u dobi  $\geq 18$  godina koji su otpušteni iz Klinike pod dijagnozom meningoencefalitičkog sindroma.

Iz istraživanja su isključeni pacijenti liječeni u Zavodu zbog drugih dijagnoza i pacijenti liječeni zbog sindroma meningoencefalitisa mlađi od 18 godina.

Kretanje broja ispitanika u pojedinim fazama istraživanja prikazano je na slici 1.



**Slika 1.** Kretanje broja ispitanika tijekom istraživanja

Osnovne demografske, epidemiološke i kliničke značajke pacijenata prikupljene su iz otpusnih pisama (godina hospitalizacije, dob i spol pacijenta, prisutni komorbiditeti, kompromitiranost imunološkog sustava, najčešći simptomi kojima su se pacijenti prezentirali u vrijeme akutne bolesti, trajanje hospitalizacije, vrijednost Glasgow Coma Score-a pri prijemu, mehanička ventilacija i njezino trajanje, novonastale komplikacije - nozokomijalne infekcije). Iz otpusnih pisama su također prikupljeni podaci o laboratorijskim nalazima cerebrospinalnog likvora te rezultatima drugih pretraga kao što su; elektroencefalogram (EEG), kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR).

Podaci o dugoročnim ishodima pacijenata prikupljeni su u dva navrata (2017. i 2022. godine) putem telefonskih poziva upućenih pacijentima, članovima njihove obitelji ili osobama sa kojima žive na broj telefona koji je naveden kao kontakt prilikom hospitalizacije.

Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ dalo je svoju suglasnost za provođenje ovog istraživanja, 24. veljače 2022., broj odobrenja: 01-327-6-2022.

Sudjelovanje ispitanika u istraživanju bilo je dragovoljno. Na početku telefonskog razgovora ispitanicima je objašnjena svrha razgovora te je od njih dobiven usmeni pristanak za sudjelovanje. Telefonski poziv bio je vođen unaprijed osmišljenim upitnikom čija su se pitanja temeljila na najčešće primijećenim tegobama u dosadašnjim međunarodnim istraživanjima o dugoročnim ishodima pacijenata s preboljenim encefalitisom (samostalno obavljanje svakodnevnih aktivnosti, korištenje pomagala pri hodaњу, poteškoće zadržavanja mokraće ili stolice, učestali umor, učestale i intenzivne glavobolje nastale nakon hospitalizacije ili povećanje učestalosti i/ili intenziteta već postojećih glavobolja nakon hospitalizacije, poteškoće koncentracije, poteškoće upamćivanja novih informacija i učestalo zaboravljanje, česte i nagle promjene raspoloženja, anksioznost, poteškoće govora, problemi s ravnotežom, usklađivanje pokreta i njihova preciznost, smanjen osjet na pojedinim dijelovima tijela, pojava trnaca u rukama i/ili nogama, novonastala epilepsija, pojava sljedećih neurodegenerativnih bolesti: Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza ili bolest Lewyjevih tjelešaca) (33,34,37,39).

Temeljem tegoba koje su ispitanici prijavili prilikom prvog i/ili drugog telefonskog poziva određen je Modified Rankin Score (mRS) za svakog ispitanika zasebno.

Za prikaz rezultata dobivenih ovim istraživanjem korištena je deskriptivna statistika (broj ispitanika i udio, medijan i ekstremne vrijednosti te srednje vrijednosti i standardne devijacije).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Osnovne demografske, epidemiološke i kliničke značajke bolesnika

Tijekom 2014. i 2015. godine ukupno 90 pacijenata bilo je hospitalizirano zbog sindroma meningoencefalitisa u Zavodu za neuroinfektologiju i intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Tijekom 2014. godine bilo je hospitalizirano 48 (53.3%) pacijenata, a tijekom 2015. godine njih 42 (46.7%). Osnovne demografske i kliničke značajke pacijenata prikazane su u tablici 2.

**Tablica 2.** Osnovne demografske, epidemiološke i kliničke značajke pacijenata

<b>Značajke pacijenata</b>	<b>n=90</b>
<b>Godina hospitalizacije, n (%)</b>	
2014	48 (53.3)
2015	42 (46.7)
Ukupno	90 (100)
<b>Demografske karakteristike</b>	
Dob pacijenata, medijan (raspon)	51.5 (18-90)
Muškarci, n (%)	52 (57.8)
<b>Komorbiditeti, n (%)</b>	60 (66.7)
Arterijska hipertenzija	19 (31.7)
Dijabetes	11 (18.3)
Ostali	46 (51.1)
Imunosupresija, n (%)	6 (6.7)
<b>Simptomi, n (%)</b>	
Febrilitet	48 (53.3)
Glavobolja	40 (44.4)
Kvalitativni poremećaj svijesti	40 (44.4)
Fokalni neurološki deficit	37 (41.1)
Konvulzije	15 (16.7)
<b>Hospitalizacija</b>	
Ukupno trajanje hospitalizacije, medijan (raspon)	19 (1-137)
GCS pri prijemu, medijan (raspon)	14 (5-15)
Mehanička ventilacija, n (%)	17 (18.9)
Trajanje mehaničke ventilacije, medijan (raspon)	7 (2-45)
<b>Nozokomijalne infekcije, n (%)</b>	29 (32.2)
Uroinfekcije	23 (79.3)
Sepsa	8 (27.6)
Respiratorne infekcije	6 (20.7)
Infekcije GI trakta	3 (10.3)
Smrt u JIL-u, n (%)	5 (5.6)
Smrt na odjelu, n (%)	0 (0)
Ostale komplikacije, n (%)	18 (20)

GCS = Glasgow coma scale; GI = gastrointestinalni; JIL= jedinica intenzivnog liječenja

Od 90 pacijenata njih 52 (57.8%) bili su muškarci. Medijan dobi hospitaliziranih pacijenata bio je 51.5 (18-90) godina. Medijan trajanja hospitalizacije bio je 19 (1-137) dana. Medijan GCS pri prijemu iznosio je 14 (5-15), od čega je 8 (8.9%) pacijenata zaprimljeno s GCS  $\leq$  8. Ukupan broj pacijenata s komorbiditetom bio je 60 (66.7%), od čega su najčešći bili arterijska hipertenzija u 19 (31.7%) i dijabetes u 11 (18.3%) te ostali komorbiditeti u 46 (51.1%) pacijenata.

Imunosuprimirano je bilo 6 (6.7%) pacijenata.

Od simptoma kojima su se pacijenti prezentirali najčešća je bila povišena tjelesna temperatura u 48 (53.3%) pacijenata, zatim glavobolja u 40 (44.4%) i kvalitativni poremećaj svijesti, također u 40 (44.4%) pacijenata. Fokalni neurološki deficit imalo je 37 (41.1%) pacijenata, a u njih 15 (16.7%) pojavile su se konvulzije.

Tijekom hospitalizacije, 17 (18.9%) pacijenata zahtijevalo je mehaničku ventilaciju, a medijan dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji bio je 7 (2-45). Nozokomijalnu infekciju tijekom hospitalizacije dobilo je 29 (32.2%) pacijenata. Radilo se o uroinfekciji u 23 (79.3%) pacijenta od ukupno njih 29, u 6 (20.7%) o respiratornoj i u 3 (10.3%) o infekciji gastrointestinalnog trakta. Od ukupno 29 pacijenata s akviriranom nozokomijalnom infekcijom, tijekom hospitalizacije 8 (27.6%) ih je razvilo sepsu. Ukupan broj pacijenata preminulih u jedinici intenzivnog liječenja iznosio je 5 (5.6%), dok na odjelu niti jedan pacijent nije preminuo. Za praćenje dugoročnog ishoda preostalo je 85 pacijenata.

#### 4.2. Laboratorijski nalazi cerebrospinalnog likvora

Analiza cerebrospinalnog likvora provedena je u svih 90 (100%) bolesnika. Laboratorijski nalazi cerebrospinalnog likvora prikazani su u tablici 3.

**Tablica 3.** Laboratorijski nalazi cerebrospinalnog likvora

Broj stanica u cerebrospinalnom likvoru / mm <sup>3</sup> , medijan (raspon)	66 (1-1802)
Predominacija mononukleara, n (%)	69 (76.7)
Mononukleari, % medijan (raspon)	97 (0-100)
Glukoza, mmol/L, srednja vrijednost $\pm$ SD	3.78 $\pm$ 0.22
Kloridi, mmol/L, srednja vrijednost $\pm$ SD	122.15 $\pm$ 2.78
Proteini, g/L, srednja vrijednost $\pm$ SD	1.24 $\pm$ 0.09



Medijan ukupnog broja stanica u cerebrospinalnom likvoru bio je 66/mm<sup>3</sup> (1-1802). Dominantne stanice u 69 (76.7%) pacijenata predstavljali su mononukleari s vrijednosti medijana 97 (0-100). Srednja vrijednost glukoze u likvoru bila je 3.78 ± 0.22 mmol/L. Srednja vrijednost klorida 122.15 ± 2.78 mmol/L te je srednja vrijednost proteina u likvoru iznosila 1.24 ± 0.09 g/L.

#### 4.3. Nalazi elektroencefalograma i slikovnih dijagnostičkih metoda

Od ukupno 90 pacijenata u njih 89 (98,8%) napravljena je barem jedna od dijagnostičkih metoda, uključujući elektroencefalogram (EEG), kompjutoriziranu tomografiju (CT) ili magnetsku rezonanciju (MR). Udio pacijenata koji je napravio pojedinu pretragu, kao i udjeli nalaza koji nisu prikazivali nikakve patološke promjene prikazani su u tablici 4.

**Tablica 4.** Broj pacijenata kojima je napravljen EEG, CT ili MR i udio urednih nalaza u pojedinim pretragama

Dijagnostička metoda	n (%)	Uredan nalaz, n (%)
EEG	78 (86.7)	6 (7.7)
CT	68 (75.6)	48 (70.6)
MR	47(52.2)	17 (36.2)

EEG = elektroencefalogram; CT= kompjutorizirana tomografija; MR= magnetska rezonancija

Pretraga elektroencefalogramom (EEG) napravljena je kod 78 (86.7%) pacijenata, od čega su patološke promjene povezane s encefalitisom vidljive u njih 72 (92,3%). Kompjutorizirana tomografija (CT) napravljena je u 68 (75.6%) pacijenata, od čega je njih 48 (70.6%) imalo uredan nalaz, a u 20 (29.4%) su pronađene patološke promjene. Magnetska rezonancija (MR) je napravljena kod 47 (52.2%) pacijenata, od čega je njih 17 (36.2%) imalo uredan nalaz, a kod 30 (63.8%) su bila vidljiva patološka zbivanja.

#### 4.4. Kriteriji za encefalitis prema Venkatesanu i etiologija sindroma meningoencefalitisa

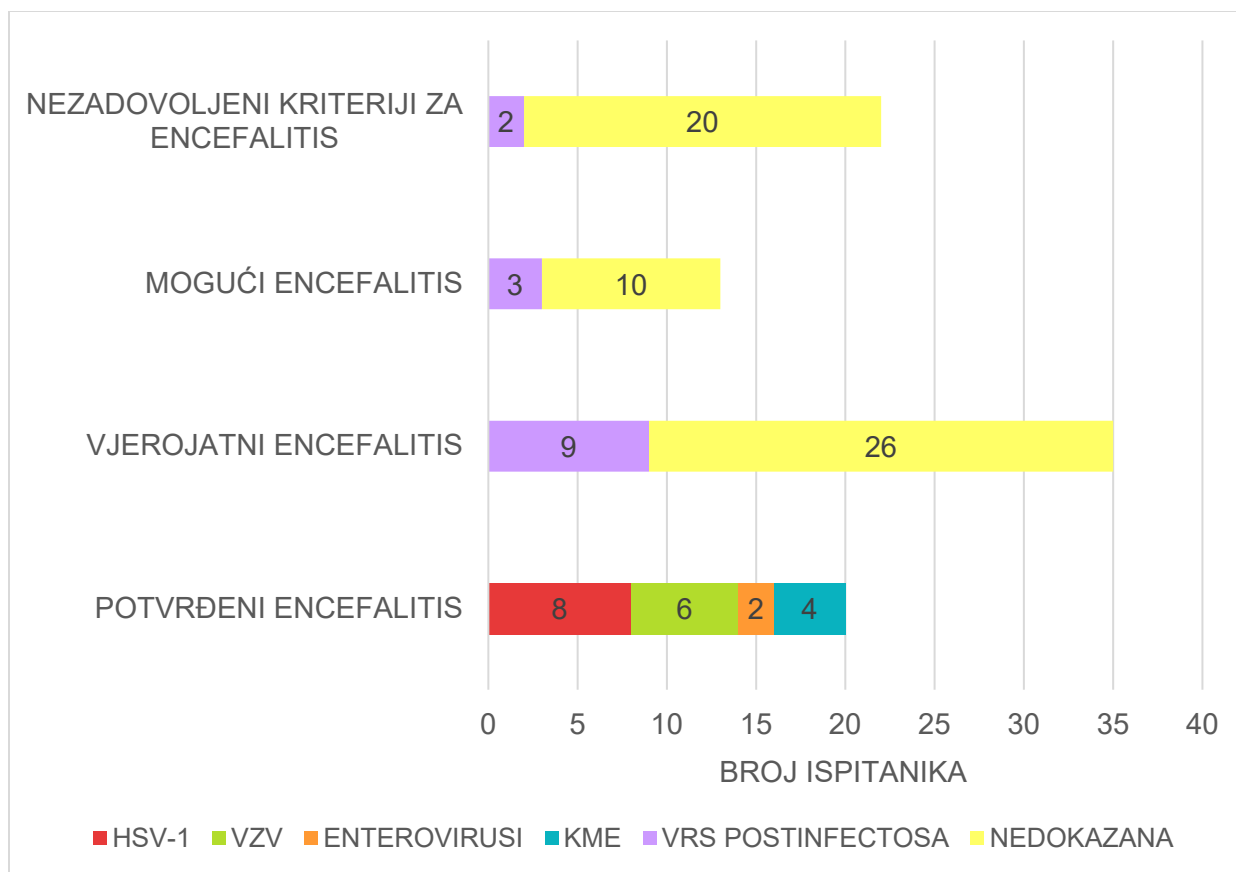
Tablica 5 prikazuje udjele pacijenata koji su zadovoljili dijagnostičke kriterije za encefalitis prema Venkatesanu i suradnicima (4) te udjele etioloških čimbenika sindroma meningoencefalitisa među promatranih 90 pacijenata.

**Tablica 5.** Dijagnostički kriteriji za encefalitis prema Venkatesanu (4) i etiološki čimbenici sindroma meningoencefalitisa

	<b>n = 90</b>
<b>Zadovoljeni kriteriji za encefalitis, n (%)</b>	68 (75.6)
Potvrđeni encefalitis	20 (29.4)
Vjerojatni encefalitis	35 (51.5)
Mogući encefalitis	13 (19.1)
<b>Nezadovoljeni kriteriji za encephalitis, n (%)</b>	22 (24.4)
<b>Etiologija</b>	
Nedokazani	56 (62.2)
Postinfektivni	14 (15.6)
HSV-1	8 (8.9)
VZV	6 (6.7)
KME	4 (4.4)
Enterovirusi	2 (2.2)

HSV-1 = Herpes simplex virus 1; VZV = Varicella zoster virus; KME = Krpeljni meningoencefalitis

Od ukupnog broja pacijenata, 68 (75.6%) pacijenta zadovoljili su dijagnostičke kriterije za encefalitis, od čega je kod njih 13 (19.1%) od 68 prema kriterijima moguća dijagnoza encefalitisa, kod 35 (51.1%) se radi o vjerojatnom encefalitisu, dok 20 (29.4%) pacijenata ima potvrđenu dijagnozu encefalitisa. Dijagnostičke kriterije za encefalitis nisu zadovoljila 22 (24.4%) pacijenta. Etiologija je kod 56 (62.2%) pacijenata ostala nedokazana. Herpes simplex virus tip 1 (HSV-1) dokazan je kod 8 (8.9%) pacijenata, Varicella zoster virus (VZV) kod njih 6 (6.7%), virus krpeljnog meningoencefalitisa (KME) kod 4 (4.4%) te enterovirusna infekcija u 2 (2.2%) pacijenta. U 14 (15.6%) pacijenata najvjerojatnije se radilo o postinfektivnom encefalitisu. Slika 2 prikazuje ukupan broj ispitanika koji je zadovoljio ili nije zadovoljio kriterije za encefalitis podijeljen prema uzročnicima bolesti.



**Slika 2.** Broj ispitanika prema etiologiji koji je zadovoljio ili nije zadovoljio kriterije za encefalitis prema Venkatesanu i suradnicima (4)

#### 4.5. Dugoročni ishodi pacijenata s preboljenim sindromom meningoencefalitisa

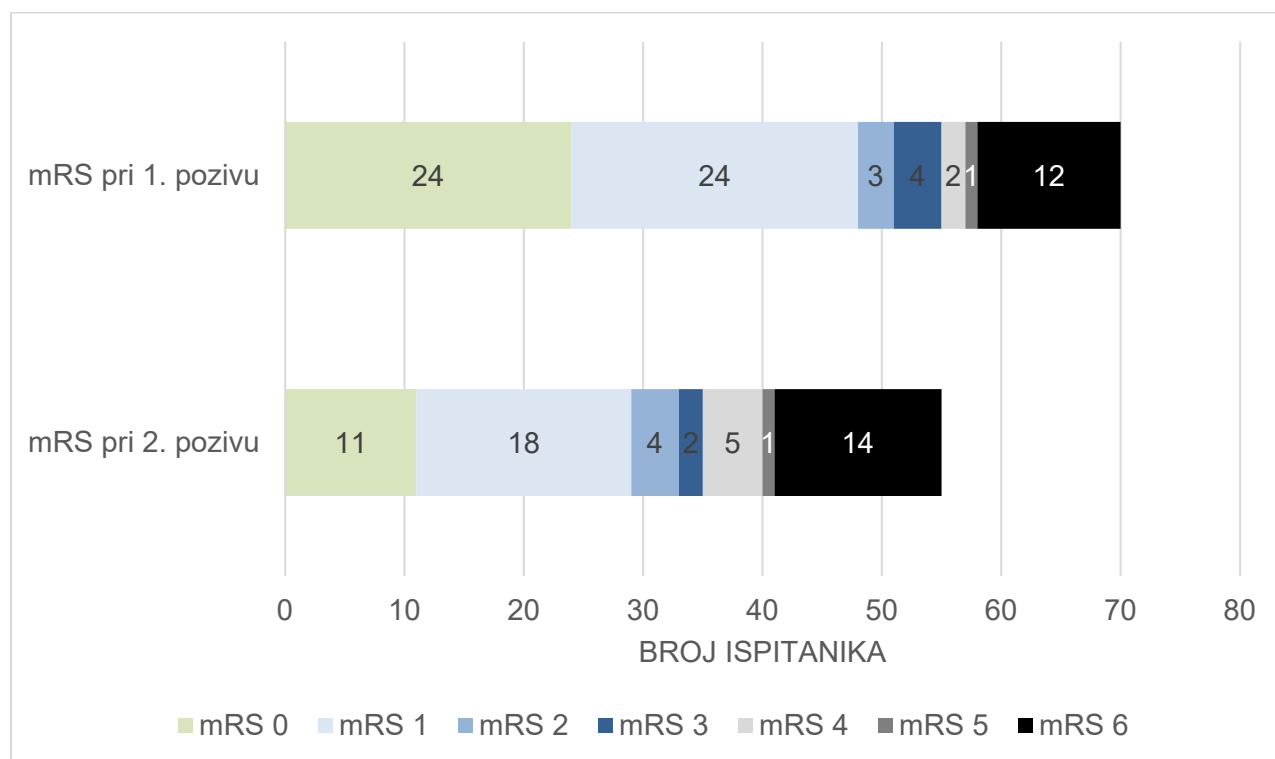
Na prvi telefonski poziv 2017. godine odgovorilo je 65 (72.2%) ispitanika, što je uz podatke o 5 preminulih osoba prilikom hospitalizacije dalo ukupan broj od 70 (77.8%) ispitanika za koje smo uspjeli prikupiti podatke. Na drugi telefonski poziv 2022. godine odgovorila su 43 (47.8%) ispitanika, što je uz podatke o ukupno 12 preminulih (5 prilikom hospitalizacije i 7 u vrijeme prvog poziva) dalo ukupan broj od 55 (61.1%) ispitanika čije smo stanje uspjeli popratiti. Navedeni podaci prikazani su u tablici 6.

**Tablica 6.** Funkcionalni status bolesnika liječenih zbog meningoencefalitisa prilikom prve i druge telefonske kontrole

<b>Prikupljeni podaci, n (%)</b>	
Dostupni podaci o pacijentima prilikom prvog poziva	70 (77.8)
Dostupni podaci o pacijentima prilikom drugog poziva	55 (61.1)
<b>mRS prilikom prvog poziva, srednja vrijednost <math>\pm</math> SD</b>	<b>1.81 <math>\pm</math> 0.26</b>
Muškarci	2.00 $\pm$ 0.39
Žene	1.62 $\pm$ 0.34
<b>Vrijednosti mRS prilikom prvog poziva, n (%)</b>	
mRS 0	24 (34.3)
mRS 1	24 (34.3)
mRS 2	3 (4.3)
mRS 3	4 (5.7)
mRS 4	2 (2.9)
mRS 5	1 (1.4)
mRS 6	12 (17.1)
<b>mRS prilikom drugog poziva, srednja vrijednost <math>\pm</math> SD</b>	<b>2.60 <math>\pm</math> 0.31</b>
Muškarci	2.86 $\pm$ 0.46
Žene	2.26 $\pm$ 0.42
<b>Vrijednosti mRS prilikom drugog poziva, n (%)</b>	
mRS 0	11 (20.0)
mRS 1	18 (32.7)
mRS 2	4 (7.3)
mRS 3	2 (3.6)
mRS 4	5 (9.1)
mRS 5	1 (1.8)
mRS 6	14 (25.5)
<b>Usporedba mRS pri prvom i drugom pozivu, n (%)</b>	<b>42 (46.7)</b>
Bez promjene	25 (59.5)
Pogoršanje	14 (33.3)
Poboljšanje	3 (7.1)

mRS = Modified Rankin Score

Srednja vrijednost mRS pacijenata pri prvom pozivu bila je  $1.81 \pm 0.26$ . Srednja vrijednost mRS kod muškaraca je iznosila  $2.00 \pm 0.39$ , dok je kod žena ona iznosila  $1.62 \pm 0.34$ . Od ukupno 70 pacijenata čiji smo funkcionalni status uspjeli popratiti pri prvom pozivu, 24 (34.3%) nisu imali nikakve simptome (mRS 0), 31 (44.3%) pacijent je imao blagu do umjerenu onesposobljenost (mRS 1, mRS2, mRS3), 3 (4.3%) pacijenta su imali tešku onesposobljenost (mRS 4, mRS5), a 12 (17.1%) pacijenata je umrlo (mRS 6). Pri drugom pozivu srednja vrijednost mRS bila je  $2.60 \pm 0.31$  s vrijednosti kod muškaraca  $2.86 \pm 0.46$ , a kod žena  $2.26 \pm 0.42$ . Od ukupno 55 pacijenata čiji smo funkcionalni status uspjeli popratiti pri drugom pozivu, 11 (20.0%) nije imalo nikakve simptome (mRS 0), 24 (43.6%) pacijenata je imao blagu do umjerenu onesposobljenost (mRS 1, mRS2, mRS3), 6 (10.9%) pacijenata je imalo tešku onesposobljenost (mRS 4, mRS5), a 14 (25.5%) pacijenata je umrlo (mRS 6). Ukupan broj pacijenata s određenom vrijednošću mRS pri prvom i drugom pozivu prikazan je na slici 3.



**Slika 3.** Broj ispitanika s određenim mRS vrijednostima pri prvom i drugom pozivu

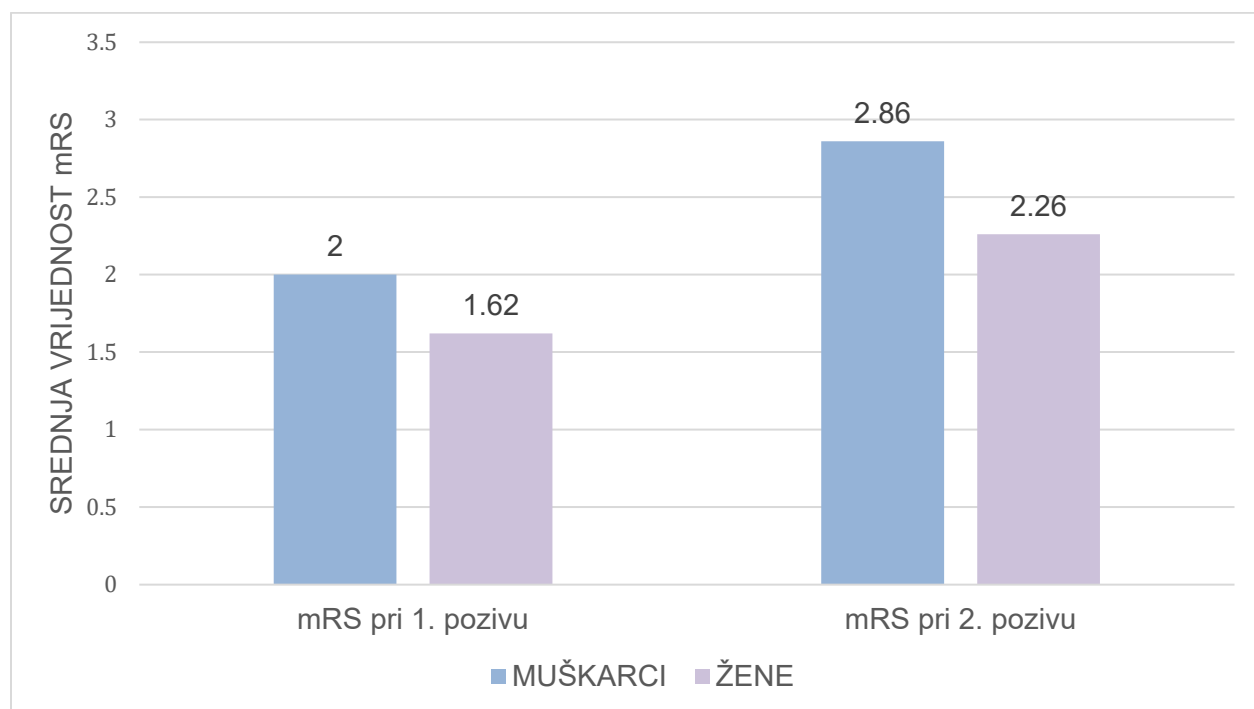
Usporedba mRS vrijednosti pri prvom i drugom pozivu bila je moguća u 42 (46.7%) pacijenta za koje smo uspjeli prikupiti podatke u oba poziva. Nakon usporedbe mRS vrijednosti u tih 42 pacijenta, dobiven je rezultat da u 25 (59.5%) pacijenata nije bilo nikakvih promjena u težini simptoma između prvog i drugog poziva. U 14 (33.3%) pacijenata je došlo do povišenja mRS vrijednosti za 1 ili više, dok je u 3 (7.1%) došlo do snižavanja mRS vrijednosti između 2 poziva. Tablica 7 prikazuje najčešće prijavljivane tegobe prilikom drugog poziva.

**Tablica 7.** Pojavnost najčešćih tegoba prilikom drugog poziva

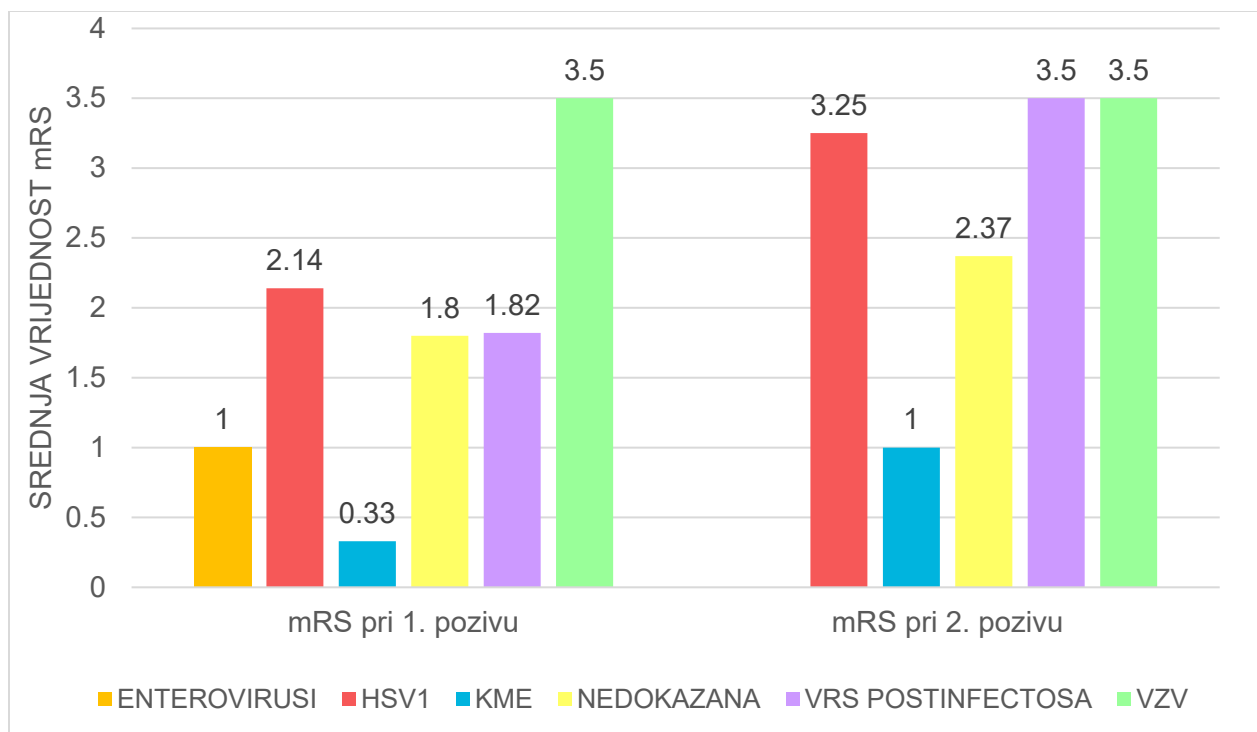
<b>Najčešće tegobe pri drugom pozivu, n (%)</b>	<b>n=43</b>
Bez tegoba	11 (25.6)
Glavobolja	11 (25.6)
Poteškoće koncentracije	15 (34.9)
Poteškoće govora	5 (11.6)
Poremećaji pamćenja	17 (39.5)
Asistencija pri hodu	8 (18.6)
Poremećaji ravnoteže	8 (18.6)
Inkontinencija	8 (18.6)
Učestale i nagle promjene raspoloženja	9 (20.9)
Trnci u rukama i/ili nogama	21 (48.8)
Novonastala epilepsija	4 (9.3)
Novonastala neurodegenerativna bolest	0 (0)
Preminuli	2 (4.6)

Od ukupno 43 ispitanika koje smo uspjeli kontaktirati pri drugom telefonskom pozivu, 11 (25.6%) ih nije imalo nikakve tegobe. Glavobolju navodi 11 (25.6 %) ispitanika. Poteškoće koncentracije ima 15 (34.9%) ispitanika, a poteškoće s pamćenjem njih 17 (39.5%). Asistencija pri hodanju potrebna je u 8 (18.6%) ispitanika te je također 8 (18.6%) ispitanika prijavilo probleme s ravnotežom. Poteškoće govora primijećene su u 5 (11.6%) ispitanika, dok je obitelj 9 (20.9%) ispitanika kod njih zamijetilo učestale, nagle promjene raspoloženja. Trnce u rukama i/ili nogama primijetio je 21 (48.8%) ispitanik, dok je njih 8 (18.6%) inkontinentno. Pojavu epileptičkih napadaja u razdoblju nakon hospitalizacije navode 4 (9.3%) ispitanika, a niti jedan

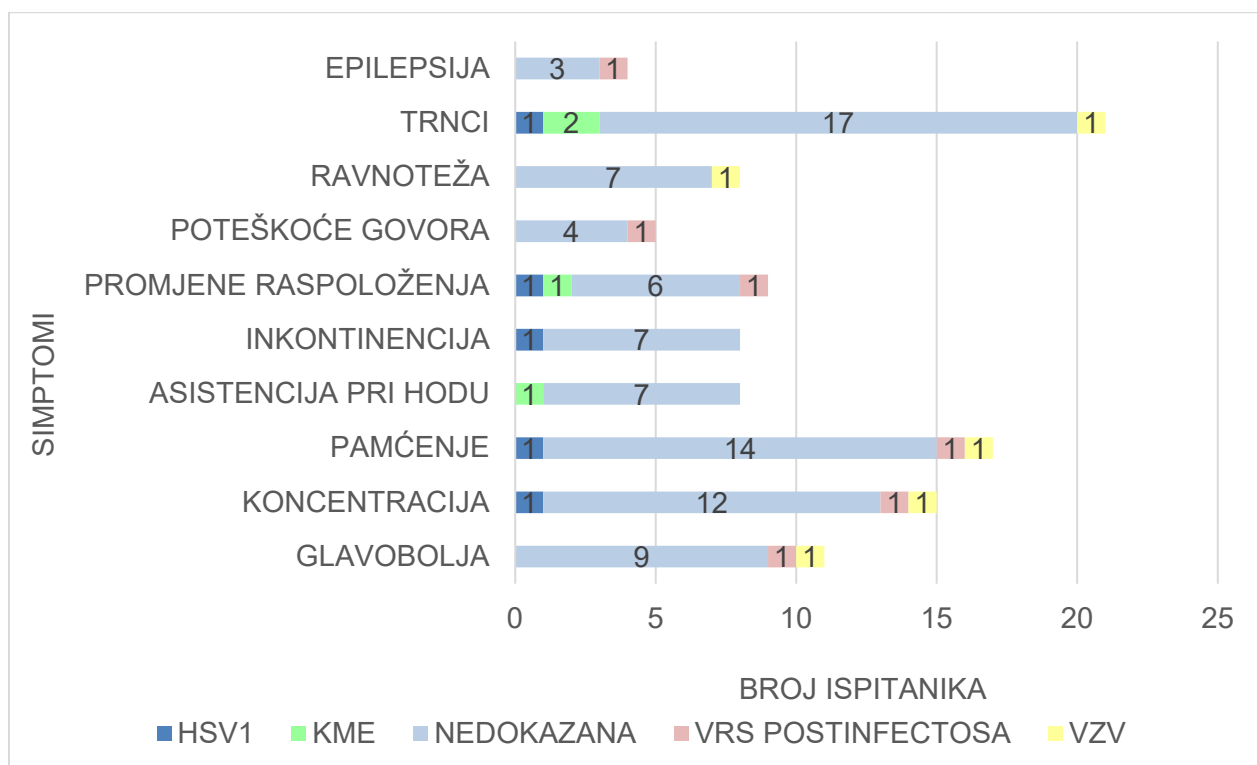
ne navodi pojavu novonastale neurodegenerativne bolesti u razdoblju nakon hospitalizacije. Iz drugog telefonskog poziva saznali smo od obitelji da su 2 (4.6%) pacijenta preminula. Srednje vrijednosti mRS-a prilikom prvog i drugog poziva razlikovale su se ovisno o spolu ispitanika i etiologiji bolesti što je prikazano na slikama 4 i 5, a ovisnost najčešće prijavljivanih tegoba prilikom drugog poziva o etiologiji preboljenog meningoencefalitičkog sindroma prikazana je na slici 6.



**Slika 4.** Srednje vrijednosti mRS pri prvom i drugom pozivu ovisno o spolu ispitanika



**Slika 5.** Srednje vrijednosti mRS pri prvom i drugom pozivu ovisno o etiologiji encefalitisa



**Slika 6.** Učestalost simptoma kod ispitanika pri drugom pozivu ovisno o etiologiji bolesti



#### 4. RASPRAVA

Provedeno retrospektivno istraživanje s prospektivnim praćenjem koje je obuhvatilo pacijente liječene zbog sindroma meningoencefalitisa u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ 2014. i 2015. godine pokazalo je da nakon prve telefonske kontrole 2017. godine 24 (34.3%) pacijenta nisu imali nikakve simptome (mRS 0), 31 (44.3%) pacijent je imao blagu do umjerenu onesposobljenost (mRS 1, mRS2, mRS3), 3 (4.3%) pacijenta su imali tešku onesposobljenost (mRS 4, mRS 5), a 12 (17.1%) pacijenata je umrlo (mRS 6). Pri drugoj telefonskoj kontroli, 2022. godine, 11 (20.0%) pacijenata nije imalo nikakve simptome (mRS 0), 24 (43.6%) pacijenata je imao blagu do umjerenu onesposobljenost (mRS 1, mRS2, mRS3), 6 (10.9%) pacijenata je imalo tešku onesposobljenost (mRS 4, mRS 5), a 14 (25.5%) pacijenata je umrlo (mRS 6). Kod najvećeg broja pacijenata funkcionalna sposobnost između dvije telefonske kontrole nije se promijenila. Kod manjeg dijela došlo je do pogoršanja funkcionalnog statusa, a najmanji broj pacijenata primijetio je poboljšanje tegoba između dva telefonska poziva. Najčešće prijavljivani simptom pri drugom telefonskom pozivu bili su trnci u rukama i/ili nogama, što osim kao posljedica sindroma meningoencefalitisa, može biti i posljedica degenerativnih promjena kralježnice koje mogu biti dio prirodnog procesa starenja kao i posljedica sjedilačkog načina života, životnih navika i drugih kroničnih bolesti. Također, među češće prijavljivanim tegobama pri drugom pozivu bile su poteškoće koncentracije i pamćenja. Povećan udio tih tegoba može biti povezan isključivo s procesom starenja ispitanika te ne mora imati ikakve veze s posljedicama preboljenog meningoencefalitisa. Niti jedan pacijent u razdoblju nakon hospitalizacije nije razvio neurodegenerativnu bolest.

Prema rezultatima našeg istraživanja, muškarci imaju viši prosječni mRS od žena pri oba poziva što bi se moglo objasniti činjenicom da je u ukupnom praćenju pacijenata umiralo više muškaraca nego žena. Unatoč nižoj prosječnoj vrijednosti mRS vrijednosti, žene su prijavljivale više tegoba prilikom poziva nego muškarci što bi upućivalo na to da su njihove tegobe u većini slučajeva bile blaže od onih kod muškaraca. Na slici 5 vidimo da se prosječna mRS vrijednost povisila kod skupina ispitanika svih etiologija, odnosno da se stanje pacijenata tijekom godina praćenja pogoršalo, osim kod pacijenata s preboljenim VZV encefalitisom čija je prosječna mRS vrijednost ostala jednaka pri prvom i drugom pozivu te enterovirusnim meningoencefalitisom koje pri drugom pozivu nismo uspjeli popratiti. Najznačajnije povišenje mRS vrijednosti između 2 poziva dogodilo se u skupini pacijenata s postinfektivnim encefalitisom, a najmanja promjena vidljiva je kod pacijenata s nedokazanom etiologijom.

Prema istraživanju L. Harris i suradnika pacijenti s preboljenim HSV encefalitisom i encefalitisom nedokazane etiologije u dugoročnom praćenju češće su se žalili na poteškoće

koncentracije i pamćenja u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu ispitanika što se poklapa s rezultatima našeg istraživanja (35). Prema istom istraživanju poteškoće pamćenja su najviše zahvatile skupinu ispitanika koji su preboljeli HSV encefalitis, što nije u skladu s našim rezultatima prema kojima grupa ispitanika koji su najčešće prijavljivali poteškoće pamćenja čine osobe preboljele meningoencefalitis nedokazane etiologije što je dobro vidljivo iz slike 6 (35). Prema A. Mailles i suradnicima, u dugoročnom praćenju ispitanika s Herpes simplex virusnim encefalitisom, najčešće tegobe su također bili poremećaji koncentracije i pamćenja, no u ovom istraživanju vrlo često prijavljene tegobe ispitanika bili su i poremećaji ponašanja, govora i učestale glavobolje (34). Naši pacijenti koji su preboljeli HSV encefalitis također su se požalili na poteškoće pamćenja i koncentracije, promjene raspoloženja, no požalili su se i na inkontinenciju i trnce u rukama i/ili nogama što se ne spominje u drugim studijama. Prema istraživanju A. Hansen i suradnika pacijenti s preboljenim HSV encefalitisom imaju veću učestalost novodijagnosticirane epilepsije od kontrolne skupine (36). Učestalost se prema njihovom istraživanju smanjuje s vremenom proteklom od hospitalizacije te je nakon 5 godina učestalost 7.9% (36). U našem istraživanju niti jednom pacijentu s HSV encefalitisom u razdoblju nakon hospitalizacije nije bila dijagnosticirana epilepsija.

Ispitanici s preboljenim VZV encefalitisom u našem istraživanju, od simptoma su primijetili trnce u rukama ili nogama, probleme s ravnotežom te poteškoće koncentracije i pamćenja. Prema istraživanju A. Mailles i suradnika pacijenti koji su preboljeli VZV encefalitis u dugoročnom praćenju također su imali poteškoće pamćenja i koncentracije uz poremećaje ponašanja, poteškoće govora i učestale glavobolje (34). U našem istraživanju prosječni mRS pacijenata s preboljenim VZV encefalitisom pri prvom i pri drugom praćenju bio je 3.5, što je prikazano na slici 5. Prema istraživanju A. Mirouse i suradnika prosječna vrijednost mRS ispitanika s preboljenim VZV encefalitisom iznosila je 3.48 šest mjeseci nakon hospitalizacije i otprilike 3.3 godinu dana nakon hospitalizacije što se uklapa u rezultate našeg istraživanja (40). Prema A. Mirouse i suradnicima došlo je do smanjenja mRS vrijednosti u razdoblju između kontrola funkcionalnog statusa pacijenata (šest mjeseci i godinu dana nakon hospitalizacije) što se u našem istraživanju nije dogodilo (40). Razlog tome moglo bi biti smanjenje tegoba pacijenata u ranom razdoblju nakon hospitalizacije nakon kojeg slijedi razdoblje u kojem se tegobe stabiliziraju i perzistiraju, bez poboljšanja stanja pacijenata. Time što smo u svom istraživanju popratili pacijente 2 i 3 godine nakon hospitalizacije te ponovno 7 i 8 godina nakon hospitalizacije, moguće je da smo propustili ovo razdoblje ranog oporavka u kojem bi došlo do poboljšanja prosječne vrijednosti mRS.

Prema istraživanju A. Schmidt i suradnika 10% pacijenata s preboljenim meningoencefalitisom nedokazane etiologije u dugoročnom praćenju požalilo se na učestale glavobolje (33). U našem istraživanju udio pacijenata s nedokazanom etiologijom encefalitisa koji se požalio na glavobolju činio je 16.1% od ukupnog broja pacijenata s nedokazanom etiologijom. Prema A. Mailles i suradnicima pacijenti s preboljenim meningoencefalitisom nedokazane etiologije najviše su se žalili na poteškoće pamćenja i koncentracije, govorne smetnje, poteškoće ponašanja i glavobolju (34). Pacijenti s nedokazanom etiologijom meningoencefalitisa u našem istraživanju najviše su primijetili osjećaj trnjenja u rukama i/ili nogama, poteškoće pamćenja i koncentracije, glavobolju, inkontinenciju, potrebu za asistencijom pri hodanju, probleme s ravnotežom i poteškoće govora. Dakle, mnogi simptomi našeg istraživanja poklapaju se s istraživanjem A. Mailles i suradnika, no naši pacijenti su naveli i mnoge simptome koji se u tom istraživanju ne spominju. Razlog tome može biti što navedeni simptomi nisu ispitani u njihovom istraživanju ili pacijenti jednostavno nisu te simptome imali ili ih smatrali značajnima.

Prema M. Veje i suradnicima u dugoročnom ishodu, pacijenti koji su preboljeli krpeljni meningoencefalitis najčešće su prijavljivali poteškoće pamćenja i koncentracije, učestale glavobolje, tremor, nestabilnost u hodu i nagle promjene raspoloženja (37). Prema istraživanju P. Bogovič i suradnika najčešći simptomi u dugoročnom praćenju bili su također glavobolja i poteškoće koncentracije i pamćenja (41). U našem istraživanju pacijenti s preboljenim krpeljnim meningoencefalitisom požalili su se na osjećaj trnjenja u rukama i/ili nogama. Kod jednog pacijenta primijećene su učestale nagle promjene raspoloženja te je jednom pacijentu potrebna asistencija pri hodu. Dakle, u našem istraživanju nitko od pacijenata nije se požalio na tegobe koje su u drugim studijama najčešće, što je vjerojatno posljedica malog uzorka ispitanika s preboljenim krpeljnim meningoencefalitisom u našem istraživanju.

Glavno ograničenje našeg istraživanja predstavlja progresivni gubitak pacijenata iz praćenja što je prikazano na slici 1 u poglavlju Ispitanici i metode. Drugo vrlo bitno ograničenje predstavlja nedostatak podataka o vrijednosti mRS-a pacijenata prilikom otpusta iz bolnice koje nije bilo moguće adekvatno protumačiti na temelju otpusnih pisama, samim time nedostaje i usporedba dugoročnog ishoda pacijenata s njihovim ishodom pri završetku hospitalizacije. Također, pri dugoročnom praćenju pacijenata kontakt je ostvaren isključivo telefonskim putem te je na taj način onemogućen klinički pregled pacijenata što bi moglo pridonijeti većoj pouzdanosti rezultata. U istraživanju su sudjelovali samo pacijenti hospitalizirani u istoj ustanovi te sudjelovao mali broj ispitanika koji se tijekom godina praćenja sve više smanjivao, takav mali uzorak ispitanika onemogućava donošenje pouzdanog zaključka koji bi se mogao primijeniti na širu populaciju ishoda pacijenata zahvaćenih sindromom meningoencefalitisa. Također,

pogoršanje tegoba, a time i mRS vrijednosti pojedinih pacijenata i ukupne srednje mRS vrijednosti između prvog i drugog poziva mogu biti posljedica isključivo starenja pacijenata ili pogoršanja drugih prisutnih kroničnih bolesti, a da nema nikakve povezanosti s posljedicama preboljenog sindroma meningoencefalitisa. Ovaj problem mogao bi se izbjeći da smo u istraživanje uključili i kontrolnu zdravu skupinu ispitanika otprilike jednakih značajki kao što su naši pacijenti. Ograničenje ovog rada predstavlja i činjenica da upitnik korišten pri telefonskim pozivima nije standardiziran. Također, skupine pacijenata u 2014. i 2015. godini nisu bile popraćene jednak broj godina nakon hospitalizacije, već smo ih u oba navrta pratili istovremeno, što čini razliku od jedne godine u rezultatima njihovih dugoročnih ishoda između ove dvije skupine.

Prednost ovog rada je to što je upitnik korišten pri telefonskom razgovoru bio unaprijed osmišljen i dizajniran po uzoru na najčešće primijećene simptome ispitanika s preboljenim meningoencefalitisom iz istraživanja drugih zemalja (33,34,37,39), što je omogućilo usporedivost dobivenih rezultata međusobno između ispitanika koji su sudjelovali u ovom radu, ali i usporedbu rezultata sa prijašnjim istraživanjima ove tematike. Još jedna prednost ovog istraživanja je korištenje Modified Rankin Score-a (mRS) koji uzima u obzir i preminule ispitanike čime je u ovom istraživanju izbjegnuto odstupanje preživljenja te dobiveni rezultati nisu lažno bolji od stvarnih rezultata, što se moglo dogoditi kada ne bi uzeli u obzir osobe koje su preminule i iz tog razloga nisu mogle sudjelovati u daljnjem praćenju.

## 6. ZAKLJUČAK

Prilikom obje telefonske kontrole 2017. i 2022. godine, najveći udio pacijenata prema Modified Rankin Scale (mRS) pripada u kategoriju blage do umjerene onesposobljenosti (mRS 1, mRS 2 i mRS 3). Pri prvoj kontroli taj udio iznosio je 44.3%, a pri drugoj kontroli 43.6%.

Kod najvećeg broja pacijenata funkcionalna sposobnost između dvije telefonske kontrole nije se promijenila. Kod manjeg dijela došlo je do pogoršanja funkcionalnog statusa, a najmanji broj pacijenata primijetio je poboljšanje tegoba između dva telefonska poziva. Najizrazitije pogoršanje simptoma primijećeno je u skupini pacijenata s preboljenim postinfektivnim encefalitisom, dok je kod pacijenata s preboljenim encefalitisom nedokazane etiologije pogoršanje tegoba najmanje izraženo.

Među ispitanicima u dugoročnom praćenju veća je smrtnost i težina tegoba u muškaraca, dok žene prijavljuju veći broj tegoba.

Najčešće prijavljeni simptomi pri drugom pozivu bili su osjećaj trnjenja u rukama i/ili nogama i poteškoće koncentracije te pamćenja, s najvećom pojavnosti tegoba u skupini pacijenata s preboljenim sindromom meningoencefalitisa nedokazane etiologije.

Nitko od praćenih pacijenata u razdoblju nakon hospitalizacije nije razvio neurodegenerativnu bolest.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Mariji Santini na savjetima i usmjeravanju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala dr. Mariji Kusulji na pomoći pri prikupljanju i obradi podataka za ovaj rad.

Željela bih se zahvaliti i svojim prijateljima i kolegama na potpori, kako tijekom pisanja ovog rada, tako i tijekom cijelog mog studija.

Hvala mojoj obitelji na neizmjernom strpljenju, požrtvovnosti i svojoj potpori tijekom cijelog mog školovanja.

## 8. LITERATURA

1. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, Geocadin RG, Solomon T. Acute encephalitis in immunocompetent adults. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 702–16.
2. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis Causes, management, and predictors of outcome. 2014.
3. Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
4. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: Consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2013 Oct 15;57(8):1114–28.
5. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. Vol. 18, *The Walton Centre NHS Foundation Trust*. 2018.
6. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2017;8:111–26.
7. Tyler KL. Acute Viral Encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 9;379(6):557–66.
8. Kalenić S, suradnici. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
9. Widener RW, Whitley RJ. Herpes simplex virus. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 251–63.
10. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Vol. 13, *Neurotherapeutics*. Springer New York LLC; 2016. p. 493–508.
11. Herlin LK, Hansen KS, Bodilsen J, Larsen L, Brandt C, Andersen CØ, et al. Varicella Zoster Virus encephalitis in Denmark from 2015 to 2019 - A nationwide prospective cohort study.

12. Andrei G, Snoeck R. Advances and perspectives in the management of varicella-zoster virus infections. *Molecules*. 2021 Feb 2;26(4).
13. Lee GH, Kim J, Kim HW, Cho JW. Herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult population with aseptic meningitis or encephalitis: A nine-year retrospective clinical study. *Medicine*. 2021 Nov 19;100(46):e27856.
14. Grahn A, Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system - Prognosis, diagnostics and treatment. Vol. 71, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 281–93.
15. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. Vol. 10, *Viruses*. MDPI AG; 2018.
16. Valarcher JF, Hägglund S, Juremalm M, Renström LHM. Tick-borne encephalitis Climate change effects on the epidemiology of infectious diseases and the impacts on Northern Societies (CLINF) View project Persistent FMDV infection of ruminants View project 50 PUBLICATIONS 650 CITATIONS SEE PROFILE [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/283589834>
17. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Vol. 371, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2008. p. 1861–71.
18. Bogovic P. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World Journal of Clinical Cases*. 2015;3(5):430.
19. Vodopija R, Sokol K, Vojvodić D, Novosel IP, Gregurić Beljak Ž, Baranj N. Trebamo li se bojati krpelja? *Croatian Journal of Infection*. 2018;38:9–17.
20. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Krpelji - kako se zaštititi; 2017 May 22 [pristupljeno 12.03.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/krpelji-kako-se-zastititi/>
21. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, Fyodorova M, Gaibani P, Gould E, et al. West Nile virus in Europe: Emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. Vol. 19, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2013. p. 699–704.
22. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: Review of the literature. Vol. 310, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2013. p. 308–15.



23. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. Vol. 6, *Viruses*. 2014. p. 606–23.
24. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: A review of diagnosis and treatment. Vol. 76, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2018. p. 41–9.
25. Goodfellow JA, Mackay GA. Autoimmune encephalitis. Vol. 49, *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. Royal College of Physicians of Edinburgh; 2019. p. 287–94.
26. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
27. Newman MP, Blum S, Wong RCW, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. *Internal Medicine Journal*. 2016 Feb 1;46(2):148–57.
28. Lynch DR, Rattelle A, Dong YN, Roslin K, Gleichman AJ, Panzer JA. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Clinical Features and Basic Mechanisms. In: *Advances in Pharmacology*. Academic Press Inc.; 2018. p. 235–60.
29. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Prüss H, de Souza C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. Vol. 11, *Autoimmunity Reviews*. 2012. p. 863–72.
30. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Vol. 15, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 391–404.
31. Javed A, Khan O. Acute disseminated encephalomyelitis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. p. 705–17.
32. Pohl D, Alper G, Haren K van, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis Updates on an inflammatory CNS syndrome. 2016.
33. Schmidt A, Bühler R, Mühlemann K, Hess CW, Täuber MG. Long-term outcome of acute encephalitis of unknown aetiology in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(4):621–6.

34. Mailles A, de Broucker T, Costanzo P, Martinez-Almoyna L, Vaillant V, Stahl JP. Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 May 15;54(10):1455–64.
35. Harris L, Griem J, Gummery A, Marsh L, Defres S, Bhojak M, et al. Neuropsychological and psychiatric outcomes in encephalitis: A multi-centre case-control study. *PLoS ONE*. 2020;15(3).
36. Hansen ABE, Vestergaard HT, Dessau RB, Bodilsen J, Andersen NS, Omland LH, et al. Long-term survival, morbidity, social functioning and risk of disability in patients with a herpes simplex virus type 1 or type 2 central nervous system infection, Denmark, 2000–2016. *Clinical Epidemiology*. 2020;12:745–55.
37. Veje M, Nolskog P, Petzold M, Bergström T, Lindén T, Peker Y, et al. Tick-Borne Encephalitis sequelae at long-term follow-up: a self-reported case–control study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2016 Dec 1;134(6):434–41.
38. Buck Christensen. Medscape [Internet]. Modified Rankin Scale; 2021 October 25 [pristupljeno 02.06.2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2172455-overview>
39. Quist-Paulsen E, Ormaasen V, Kran AMB, Dunlop O, Ueland PM, Ueland T, et al. Encephalitis and aseptic meningitis: short-term and long-term outcome, quality of life and neuropsychological functioning. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).
40. Mirouse A, Sonnevile R, Razazi K, Merceron S, Argaud L, Bigé N, et al. Neurologic outcome of VZV encephalitis one year after ICU admission: a multicenter cohort study. *Annals of Intensive Care* [Internet]. 2022 Dec 5;12(1):32. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-022-01002-y>
41. Bogovič P, Stupica D, Rojko T, Lotrič-Furlan S, Avšič-Županc T, Kastrin A, et al. The long-term outcome of tick-borne encephalitis in Central Europe. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2018 Feb 1;9(2):369–78.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 13.06.1997. godine. Završila sam Osnovnu školu Bartola Kašića, a svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u V. gimnaziji u Zagrebu. U akademskoj godini 2016./2017. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom svog osnovnoškolskog obrazovanja, pohađala sam Glazbenu školu Pavla Markovca u kojoj sam svirala klavir. Od 2005. do 2018. godine trenirala sam sinkronizirano plivanje u sklopu kojeg sam 7 godina bila članica Hrvatske reprezentacije. Od 2018. godine do danas bavim se crossfitom. Za vrijeme pandemije COVID-19, od 2020. do 2022. godine volontirala sam u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.