

**М.Ю. Чучин**

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## Острая некротическая энцефалопатия при вирусной инфекции

Наблюдались пять пациентов с острой некротической энцефалопатией, развившейся на фоне вирусной инфекции. Быстрая диагностика и адекватное лечение могут улучшить неврологический исход заболевания. Обсуждается дифференциальная диагностика острой некротической энцефалопатии.

**Ключевые слова:** вирусная инфекция, острая некротизирующая энцефалопатия, дети.

**Контактная информация:** Чучин Михаил Юрьевич, канд. мед. наук.

E-mail: [mihail.tchuchin@yandex.ru](mailto:mihail.tchuchin@yandex.ru)

© Коллектив авторов, 2012

**П**омимо широко известных острых церебральных проявлений вирусной инфекции в детском возрасте (энцефалит, васкулит, синдром Рейе, острый рассеянный энцефаломиелит, острый геморрагический лейкоэнцефалит Херста) в последние два десятилетия появляется все больше сообщений о разнообразных церебральных синдромах, развивающихся на фоне вирусного заболевания. К ним относятся острая некротическая энцефалопатия (АНЕ), синдром «геморрагического шока-энцефалопатии» (HSES), синдром «гемиконвульсии-гемиплегии-эпилепсии» (HHE), синдром «энцефалопатии-бифазных судорог с пониженной диффузией в гемисферах» (AESD или AEFCSSE), негерпетический непара-неопластический лимбический энцефалит. Первые четыре состояния обобщенно называют «энцефалит/энцефалопатия».

Большинство перечисленных выше синдромов первоначально описаны в Японии, а в последние годы зарегистрированы по всему миру. Один из таких синдромов – АНЕ – был подробно описан *Mizuguchi* в 1995 году [1, 2]. Это определенный тип острой

энцефалопатии, развивающейся на фоне или после вирусной инфекции, чаще гриппозной. Большей частью страдают дети до 5 лет. У взрослых АНЕ встречается реже [3–5]. Отмечена провокация синдрома нестероидными противовоспалительными средствами [6].

Представляет определенный интерес выявление в ряде случаев генетической склонности к развитию синдрома, что предполагает иммуно-генетическую основу АНЕ. В частности, выделены аллели HLA-DRB1\*1401, HLA-DRB3\*0202, HLA-DQB1\*0502, которые расценивают как специфические для данного заболевания [7, 8].

Клинические проявления неспецифичны, чаще всего включают судороги и изменение сознания (от угнетения до делирия и комы). Возможно развитие осложнений в виде шока, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и легочного дистресса [1, 2, 5, 9, 10].

Вирус в ликворе и веществе мозга не определяется, признаки воспаления в ликворе отсутствуют, в веществе мозга минимальны. Микроскопически

**M.Yu. CHUCHIN**

### Acute necrotizing encephalopathy after viral infection

Five children with acute necrotizing encephalopathy triggered by viral infection have been studied. Early diagnosis and prompt initiation of appropriate treatment could lead to a better neurological outcome. Differential diagnosis for acute necrotizing encephalopathy is discussed.

**Key words:** viral infection, acute necrotizing encephalopathy, children.

выявляют повреждения эндотелия сосудов мозга; в веществе мозга регистрируют симметричные очаги некроза, набухание и петехиальные кровоизлияния; по границам очагов – отек [1, 2, 11].

В сыворотке крови и ликворе выявляют гиперцитокинемию (интерлейкин-6 и 10), резко повышается уровень фактора некроза опухоли-альфа и растворимого рецептора 1 фактора некроза опухоли; в ликворе возможно повышение белка [12–15]. Специфические изменения со стороны биохимии или газов крови не определяются; часто (но не облигатно) отмечают повышение в различной степени сывороточных аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы; гипераммониемию, гипогликемию не регистрируют [1, 2, 10, 16].

Основа диагностики ANE – магнитно-резонансная томография (наиболее чувствительны диффузно-взвешенные изображения, DWI), выявляющая симметричное поражение базальных ганглиев. Кроме того, могут наблюдаться симметричные очаги в стволе мозга, реже – в белом веществе полушарий мозжечка и больших полушарий [17–19]. Наличие очагов в стволе мозга обычно считают неблагоприятным фактором относительно исхода заболевания [6, 20].

Дифференциальный диагноз проводят прежде всего с декомпенсацией митохондриальной цитопатии, поскольку локализация нейровизуализационных очагов идентичная [21].

Разработано лечение, включающее пульс-терапию метилпреднизолоном, иммуноглобулины и плазмаферез; при гриппе – оселтамивир [18, 22, 23]. Тем не менее исход заболевания остается тяжелым: 30% больных погибают, у 30% наблюдается значительный неврологический дефицит [2, 5, 18–22].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение одного календарного года под наблюдением находились пятеро детей с ANE, дебютировавшей на фоне вирусной инфекции: четверо мальчиков и одна девочка в возрасте от 2 мес до 4 лет. До

начала заболевания пациенты развивались соответственно возрасту, на учете у невролога не состояли. Двое детей наблюдались в остром периоде заболевания, а у троих острый период оценивали ретроспективно (он протекал в других медицинских учреждениях). Заболевание начиналось с повышения температуры, катаральных явлений (в трех случаях), мышечных болей (в двух случаях).

При госпитализации у троих детей был выделен определенный возбудитель (респираторный синтициальный вирус, грипп H1N1, Коксаки А). Неврологическая симптоматика развивалась остро в первые дни инфекционного заболевания и была причиной тяжелого состояния пациентов, в трех случаях дебютировала развитием коматозного состояния (табл. 1).

*Методы исследования:* вирусологический, ликворологический, биохимический (биохимия крови), нейровизуализационный (компьютерная томография – томографы *TOSHIBA Aquilion*, магнитно-резонансный томограф *Signa Ovation*, 0,35 Тсл, режимы T1, T2, FLAIR и GEMSOW 1,5 Тсл, режимы T1, T2, FLAIR и DWI).

Клеточно-белковый состав ликвора патологии не выявлял (в трех наблюдениях лимфоцитарный цитоз – 4, 8 и 10 в мкл; в двух – отсутствие цитоза; белок – 0,05–0,25 г/л). Во всех случаях проводили исследование методом полимеразной цепной реакции на вирусы герпеса 1-го, 2-го, 4-го и 6-го типов и цитомегаловирус (стандартный набор исследования вирусных антигенов в многопрофильных детских стационарах) – положительных результатов не отмечено.

Изменения в биохимическом анализе крови носили разнонаправленный характер: повышение АСТ в 4 раза в одном случае и в 1,5 раза – в двух случаях; повышение АЛТ в 1,5 раза в одном случае; повышение ЛДГ в 2 раза в одном случае и в 1,5 раза – в четырех случаях; повышение КФК в 3 раза в одном случае и в 2 раза – в четырех случаях.

Нейровизуализация ограничивалась компьютерной рентгеновской томографией (КТ) в одном случае, магнитно-резонансной томографией (МРТ) – в одном случае. В остальных трех наблюдениях КТ проводили в первую неделю от неврологического

Таблица 1

### Неврологические расстройства острого периода заболевания

Возраст	Пол	Изменение сознания	Судороги	Гиперкинезы
4 года	М	Отсутствие контакта/психомоторное возбуждение	Нет	Выражены
3 года	Ж	Кома	В дебюте	Нет
2 мес	М	Отсутствие контакта	Да	Нет
3,5 года	М	Кома	Горметония	Нет
2 года	М	Кома	В дебюте	Нет

дебюта, оно предшествовало МРТ. Характерные изменения на КТ выявлены только в одном случае (симметричные очаги пониженной плотности в таламусах). Характерные изменения на МРТ в остром периоде выявлены во всех случаях (симметричные очаги в подкорковых узлах и ножках мозга), однако своевременной адекватной трактовки они не получили (фото 1–2).

Рекомендуемое при ANE лечение, которое получали пациенты, представлено в таблице 2.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лишь у одного пациента исход заболевания был благоприятным – без дефекта функций. Только у этого пациента ANE диагностировали быстро, он был самым старшим в группе, у него не развивалось коматозное состояние, он получил пульс-терапию метилпреднизолоном в начале острого периода ANE (иммуноглобулины не вводили в связи с врожденным

дефицитом IgA; плазмаферез не проводили, так как пациент полностью восстановился на 2-й день после пульс-терапии).

У других пациентов ANE в остром периоде не была диагностирована. Трое больных быстро вошли в коматозное состояние, пульс-терапию метилпреднизолоном вовремя никому не провели; иммуноглобулины вводили двоим пациентам, но поздно; плазмаферез не проводили никому. Исход у этих был неблагоприятным – декортикация, прекращение развития и диффузная атрофия мозга при нейровизуализации. Хотя ANE – очень тяжелое заболевание и процент неблагоприятных исходов высок, имеются официальные рекомендации по лечению, которые следует выполнять вовремя и в полном объеме. Не удивительно, что исход заболевания у большинства наблюдаемых нами пациентов был неблагоприятным. Исключительно важное значение имеют сроки диагностики ANE. В настоящее время все многопрофильные детские стационары оснащены аппаратами МРТ, многие из которых позволяют получать качествен-

Кортикостероиды	Имуноглобулины	Плазмаферез
Пульс метилпреднизолона (№3, 15 мг/кг)	Нет	Нет
Дексаметазон внутривенно	10 мл/кг; №3	Нет
Преднизолон внутрь	10 мл/кг; №3 в конце острого периода	Нет
Дексаметазон внутривенно	Нет	Нет
Пульс метилпреднизолона в конце острого периода (№3, 15 мг/кг)	10 мл/кг; №3 в конце острого периода	Нет

Фото 1. Острая некротическая энцефалопатия: А–Б – отсутствие изменений (КТ с контрастированием); В–Д – усиление сигнала от подкорковых ядер (В, Г – МРТ, FLAIR), усиление сигнала от ножек мозга (Д – МРТ, T2); Е–З – усиление сигнала от подкорковых ядер, от ножек мозга (МРТ, DW); видна также небольшая старая субдуральная гематома справа

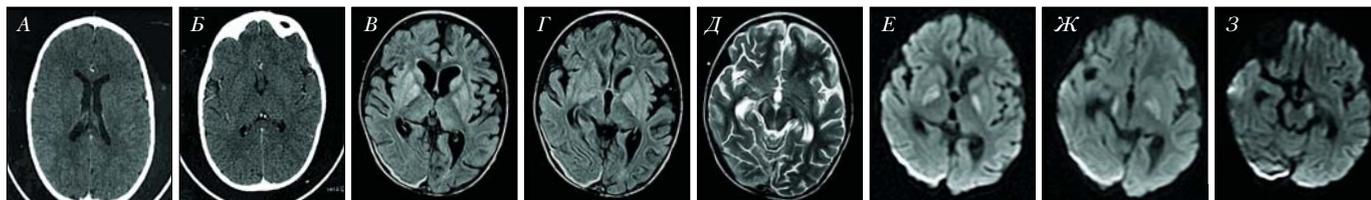
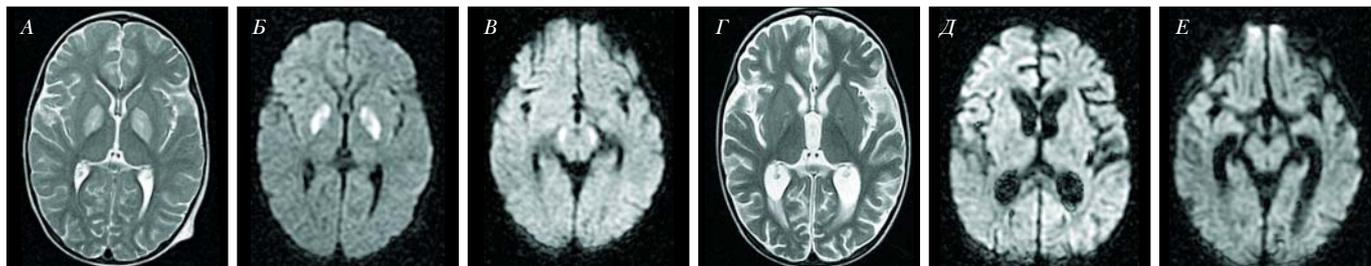


Фото 2. Острая некротическая энцефалопатия: А – симметричное повышение интенсивности сигнала от подкорковых узлов (МРТ, T2); Б–В – симметричное понижение диффузии от подкорковых узлов, ножек мозга (МРТ, DW); Г–Е – то же по окончании острого периода; исчезновение измененного сигнала, диффузная атрофия мозга



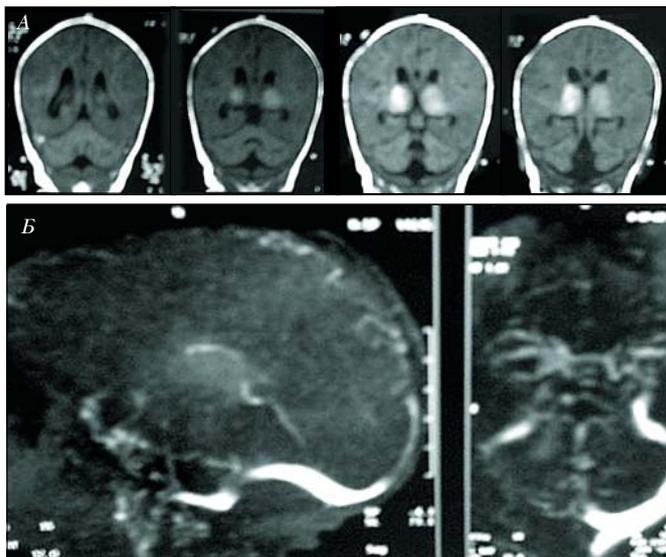
ное диффузно-взвешенное изображение (DWI). Следует принять за правило, что любые неясные церебральные симптомы, развивающиеся на фоне вирусной инфекции, должны быть объективизированы с помощью МРТ. На практике радиологи неохотно проводят данное исследование маленьким детям (поскольку необходим наркоз), предпочитая значительно менее чувствительную КТ. Так, в анализируемой группе только у одного пациента КТ выявила изменения, характерные для ANE.

Поскольку основа диагностики ANE – нейровизуализация, дифференциальный диагноз проводят с состояниями, проявляющимися аналогичным паттерном. Из острой патологии легко исключить гемолитико-уремический синдром (клинико-лабораторные признаки), ишемию в зонах водораздела артериальных бассейнов (признаки острого падения сердечного выброса – по сути, остановка сердца), осмотический миелолиз (признаки резких перепадов осмолярности), вирусные геморрагические лихорадки, болезнь Фабри, тромбоз верхушки базилярной артерии [21]. Развитие синдрома ANE на фоне вирусной инфекции обязывает исключить вирусный энцефалит, в связи с чем уже при первой люмбальной пункции исследуют ПЦР, доступную в учреждении. Следует иметь в виду, что в большинстве случаев ПЦР становится диагностически значимой через 72 ч от дебюта вирусного энцефалита [24, 25]. Известно, что ряд вирусов обладает определенным тропизмом к базальным ганглиям, что может вызвать сходство нейровизуализационной картины [26–28]. Из вирусов, передающихся нетрансмиссивным путем, сходная картина описана при энцефалите, вызванном вирусом герпеса 4-го типа (Эпштейн–Барр), хотя вирус может инициировать и развитие ANE [29–32]. ANE описана при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа [33–35].

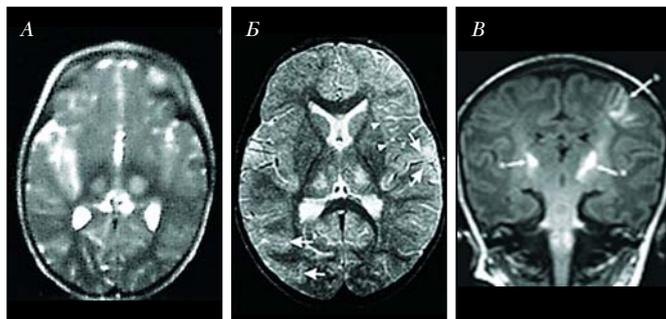
Помимо инсульта гемисферы (крупные сосуды) при ветрянке возможны множественные очаги ишемии, в том числе базальных ганглиев (одно- или двухсторонние), очаги в коре и подлежащем белом веществе [36–38]. Однако радиологические паттерны ветряночного васкулита (как и любого другого васкулита) не включают симметричность поражения и привязанность к определенным структурам мозга.

Сходный паттерн может наблюдаться при энцефалите, вызванном герпесом 1-го и 2-го типов у грудных детей (так называемый неонатальный герпес). КТ и МРТ-изображения при неонатальном герпетическом энцефалите, как ранние (в начале заболевания), так и на протяжении острого периода, отличаются от таковых у более старших детей, характеризуются двусторонностью и слиянием очагов пониженной плотности, пониженной плотностью перивентрикулярной области, быстрым появлением геморра-

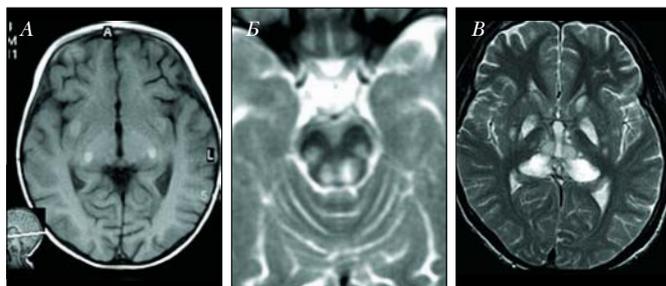
**Фото 3.** Неонатальный герпес, герпетический энцефалит: А – симметричные очаги усиления сигнала в подкорковых узлах; тромб в правом латеральном синусе (МРТ, T1); Б – тромбоз верхнего сагиттального, нижнего сагиттального, правого латерального, прямого синусов. Не визуализируются глубокие и поверхностные (за исключением базальных) вены мозга (МР-венография)



**Фото 4.** Герпетический энцефалит: А – симметричные очаги усиления сигнала в таламусах (МРТ, T2) (личное наблюдение); Б – то же (МРТ, T2) [39]; В – кроме симметричных очагов в подкорковых структурах симметричные очаги в стволе мозга (МРТ, T1) [43]



**Фото 5.** Митохондриальная энцефалопатия, синдром Лея: А, Б – симметричные очаги усиления сигнала в таламусах (МРТ, T1), симметричные очаги усиления сигнала в ножках мозга (МРТ, T2) (личное наблюдение); В – симметричные очаги усиления сигнала в подкорковых структурах мозга (МРТ, T2) [21]



гической трансформации очагов, геморрагическим пропитыванием таламусов, частым вовлечением мозжечка [39, 40]. Сходный радиологический паттерн наблюдается при тромбозе глубоких мозговых вен или прямого синуса [21, 41, 42]. Соответствие данных нейровизуализации (в основном при неонатальном герпетическом энцефалите) картине распространенного венозного тромбоза предполагает наличие дополнительного патогенетического механизма поражения мозга (фото 3). Таким образом, можно говорить о дополнительном механизме поражения мозга при НГЭ-венозном тромбозе.

Может ли одновременно с энцефалитом, вызванным вирусами герпеса 1–2-го типа, развиваться ANE? Сведений об этом в доступной литературе автор не нашел, однако исключить такую возможность нельзя (тем более что уровень интерлейкинов 6, 10 и фактора некроза опухоли при герпетическом энцефалите превышает таковой при ANE), сходный с ANE радиологический паттерн можно встретить в публикуемых изображениях герпетического энцефалита [39, 40, 43] (фото 4).

Это имеет и определенное практическое значение, учитывая недостаточную эффективность протокольного лечения герпетического энцефалита. Представляет интерес добавление к лечению энцефалита препаратов, рекомендуемых при ANE. В частности, в Японии рекомендованы к применению кортикостероиды, в Европе продолжается мультицентровое исследование по их изучению, правда, речь идет о дексаметазоне, а не о метилпреднизолоне [44, 45].

Сходный с ANE радиологический паттерн наблюдается при митохондриальных энцефалопатиях [21, 46]. Возможна ситуация, когда вирусная инфекция провоцирует декомпенсацию врожденного расстройства метаболизма и клинический дебют заболевания (фото 5).

Возможности диагностики конкретной митохондриальной патологии ограничены. Полностью определяется спектр аминокислот, определенные же патологических генных локусов доступно в очень ограниченном числе. В ургентной ситуации, если нельзя полностью исключить митохондриальную патологию, видимо, возможно введение *ex vivo* коэнзима Q, карнитина, витаминов группы B и глюкозы.

## Выводы

Острая некротическая энцефалопатия, развивающаяся на фоне вирусной инфекции, не является редким заболеванием. Валидный метод диагностики острой некротической энцефалопатии – МРТ,

особенно диффузно-взвешенные изображения. Рекомендованное лечение следует начинать максимально быстро и в максимальном объеме.

## Литература

1. Mizuguchi M., Abe J., Mikkaichi K., et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetrical brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 555–61.
2. Togashi T., Matsuzono Y., Narita M., et al. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994–2002. *Virus Research* 2004; 103 (1–2): 75–8.
3. Fasano A., Natoli G.F., Cianfoni A., et al. Acute necrotizing encephalopathy: a relapsing case in a European adult. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (2): 227–8.
4. Iijima H., Wakasugi R., Ayabe M., et al. Acute of adult influenza A virus-associated encephalitis: magnetic resonance imaging findings. *J Neuroimaging* 2002; 12 (3): 273–5.
5. Weitkamp J.H., Spring M., Brogan T., et al. Influenza A virus-associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatr Infect Dis* 2004; 23: 259–63.
6. Mizuguchi M., Yamanouchi H., Ichiyama T., et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scandinav* 2007; 115 (Suppl): 45–56.
7. Seo H.E., Hwang S.K., Choe B.H., et al. Clinical spectrum and prognostic factors of acute necrotizing encephalopathy in children. *J Korean Med Sci* 2010; 25 (3): 449–53.
8. Neilson D.E., Adams M.D., Orr C.M., et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of nuclear pore, RANBP2. *Am J Human Gen* 2009; 8 (1): 44–51.
9. Studahl M. Influenzavirus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003; 28 (3): 225–32.
10. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Trav Med Infect Dis* 2008; 6 (3): 114–24.
11. Lyon J.B., Remigio C., Milligan T., et al. Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1N1 influenza infection. *Pediatr Radiol* 2010; 40 (2): 200–5.
12. Aiba H., Mochizuki M., Kimura M., Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurol* 2001; 57: 295–9.
13. Ichiyama T., Isumi H., Ozawa H., et al. Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 59–61.
14. Ichiyama T., Endo S., Kaneko M., et al. Serum cytokine concentration of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Intern* 2003; 45: 734–6.
15. Kawada J., Kimura H., Ito Y., et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 2003; 188: 690–8.
16. Okumura A., Abe S., Kidokoro H., Mizuguchi M. Acute

- necrotizing encephalopathy: a comparison between influenza and non-influenza cases. *Microbiol and Immunol* 2009; 53: 277–80.
17. Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan. *Brain Develop* 1997; 19: 81–92.
  18. Okumura A., Mizuguchi M., Kidokoro H., et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin. *Brain Develop* 2009; 31: 221–7.
  19. Shiomi M., Togawa M., Ishikawa J., et al. Neuroradiological findings in the acute stage of influenza encephalopathy. *Nippon Rinsho* 2006; 64 (10): 1887–95.
  20. Mizuguchi M., Iai M., Takashima S. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: recent advances and future prospects. *No To Hattatsu* 1998; 30: 189–96.
  21. Smith A.B., Smimiotopoulos J.G., Rushing E.J., et al. Bilateral thalamic lesions. *Am J Radiol* 2009; 192: W53–W62.
  22. Morishima T. Treatment of influenza-associated encephalopathy. *Nippon Rinsho* 2003; 61 (11): 2006–12.
  23. Munukata M., Kato R., Yokoyama H., et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain Develop* 2000; 22 (6): 373–7.
  24. Akylds B.N., Gumus H., Kumandas S. Diffusion weighted MR is better than PCR for early diagnoses of herpes simplex encephalitis: a case report. *Pediat Emerg Care* 2008; 24 (6): 377–9.
  25. De Tiege X., Rosenberg F., Burlot K., et al. Herpes simplex encephalitis: diagnostic problems and relapse. *Develop Med and Child Neurol* 2006; 48 (1): 60–3.
  26. Koh K.J., Tan C.T., Chew N.K., et al. Clinical features of Nipah viral encephalitis among pig farmers in Malaysia. *New Engl J Med* 2000; 342 (17): 1229–35.
  27. Deresiewicz R.L., Thaler S.J., Hsu L., et al. Clinical and neuroradiological manifestations of eastern equine encephalitis. *New Engl J Med* 1997; 336 (26): 1867–73.
  28. Handique S.F., Das R.R., Barmand K., et al. Temporal lobe involvement in Japanese Encephalitis: problems in differential diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1027–31.
  29. Doja A., Bitnum A., Ford Jones E.L., et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 2006; 21: 384–91.
  30. Fujimoto H., Asaoka K., Imaizumi T., et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003; 42: 33–40.
  31. Hausler M., Ramaekers V.T., Doenges M., et al. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. *J Med Virol* 2002; 68: 253–63.
  32. Johkura K., Momoo T., Kuroiwa Y. Thalamic involvement of Epstein-Barr virus encephalitis demonstrated by MRI. *J Neurol* 2003; 250: 357–8.
  33. Murakami A., Morimoto M., Adachi S., et al. Infantile bilateral striatal necrosis associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Develop* 2005; 27: 527–30.
  34. Ohsaka M., Houkin K., Takigami M., et al. Acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 160–3.
  35. Oki J., Yoshida H., Tokumitsu A., et al. Serial neuroimages of acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. *Brain Develop* 1995; 17: 356–9.
  36. Askalan R., Laughlin S., Mayank S., et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001; 2: 1257–62.
  37. Chan M.S.M., Wong Y.C., Lee A.C., et al. Postvaricella basal ganglia infarction-early and late computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *J Hong Kong Coll Radiol* 2001; 4: 153–6.
  38. Hausler M., Schaade L., Kemeny S., et al. Encephalitis related to primary varicella zoster virus infection in immunocompetent children. *J Neurol Sci* 2002; 195: 111–6.
  39. Baskin H.J., Hedlund G. Neuroimaging of herpesvirus infection in children. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 949–63.
  40. Leonard J.R., Moran C.J., Cross D.T., et al. MR imaging of herpes simplex type 1 encephalitis in infants and young children. *Am J Roentgen* 2000; 175: 1651–5.
  41. Masuhr F., Mehraein S., Einhlaup K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 2004; 251: 11–23.
  42. Seim G., Fink J., Linfante I., et al. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2-weighted MRI. *Arch Neurol* 2002; 59: 1021–6.
  43. Pelligrini G., Lynch N., Miller S.P., et al. Brainstem involvement in neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis. *Pediatrics* 2007; 120 (2): 442–446.
  44. Martinez-Torres F., Menon F., Pritsch M., et al. Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes simplex virus encephalitis (GACHE): a multicentre, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial [ISRCTN 45122933]. *BMC Neurology* 2008; 29 (8): 40.
  45. Shoji H. Japanese guidelines for the management of herpes simplex encephalitis: comparison with those from the International Management Herpes Forum. *Rinsho Shinkeigaku* 2006; 46 (11): 955–7.
  46. Bianchi M., Sgandurra G., Tosetti M., Battini R., Cioni G. Brain magnetic resonance in the diagnostic evaluation of mitochondrial encephalopathies. *Bioscience Rep* 2007; 27 (1–3): 69–85.