

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

© Коллектив авторов, 2012

Помимо 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

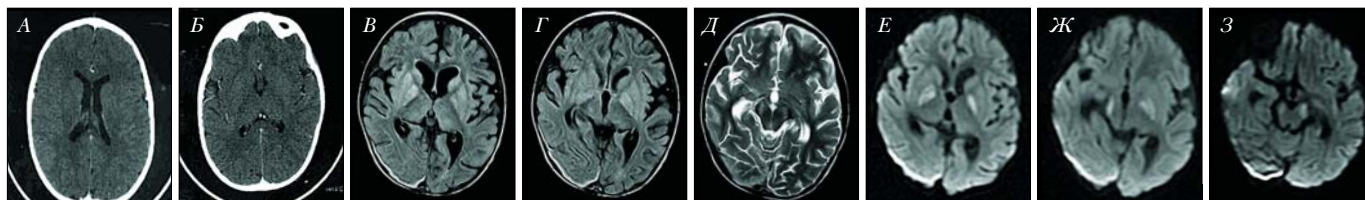
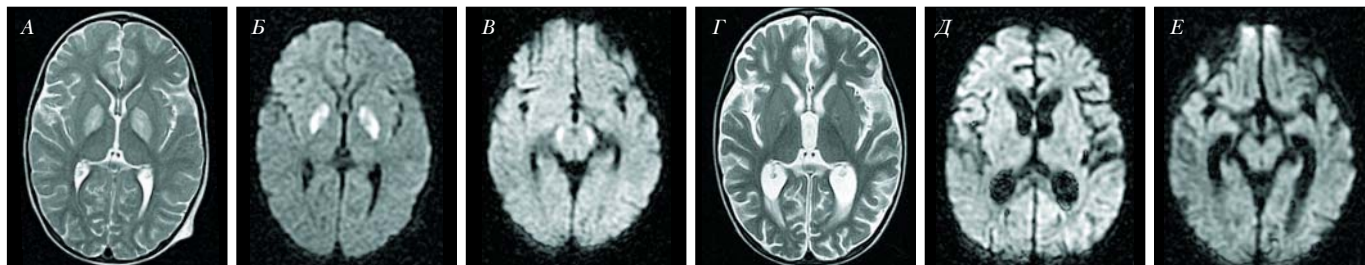


Фото 2. Острая некротическая энцефалопатия: А – симметричное повышение интенсивности сигнала от подкорковых узлов (МРТ, T2); Б–В – симметричное понижение диффузии от подкорковых узлов, ножек мозга (МРТ, DW); Г–Е – то же по окончании острого периода; исчезновение измененного сигнала, диффузная атрофия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

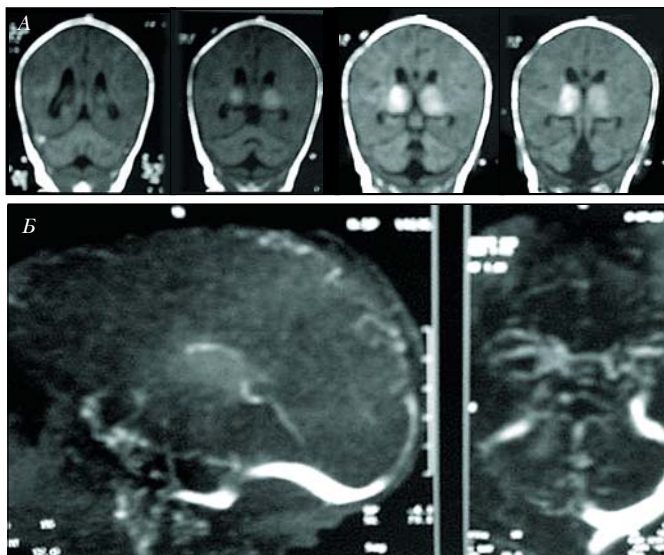


Фото 4. Герпетический энцефалит: А – симметричные очаги усиления сигнала в таламусах (МРТ, T2) (личное наблюдение); Б – то же (МРТ, T2) [39]; В – кроме симметричных очагов в подкорковых структурах симметричные очаги в стволе мозга (МРТ, T1) [43]

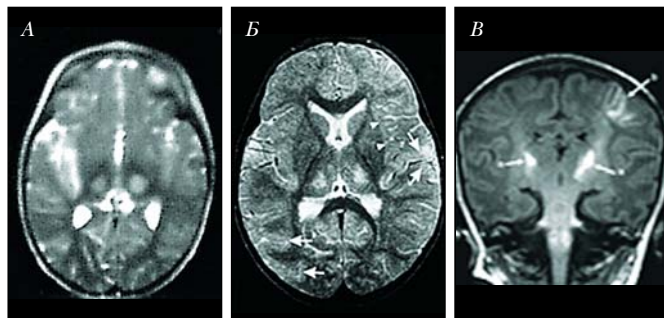
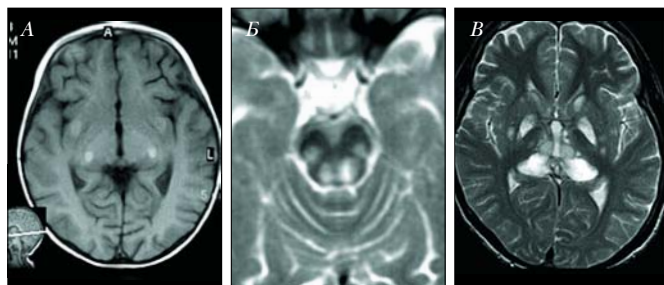


Фото 5. Митохондриальная энцефалопатия, синдром Лея: А, Б – симметричные очаги усиления сигнала в таламусах (МРТ, T1), симметричные очаги усиления сигнала в ножках мозга (МРТ, T2) (личное наблюдение); В – симметричные очаги усиления сигнала в подкорковых структурах мозга (МРТ, T2) [21]



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 College 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.