

Opryszczkowe zapalenie mózgu *herpes simplex encephalitis*

Joanna M. Zajkowska, Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Sławomir A. Pancewicz,
Maciej Kondrusik, Sambor Grygorczuk

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku

STRESZCZENIE

Zakażenie wirusem opryszczki (*herpes virus simplex*) ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nadal pozostaje przyczyną zachorowań o dużej śmiertelności u osób stosunkowo młodych. Zmiany w OUN są skutkiem pierwotnego zakażenia lub reaktywacji wirusa HSV1 lub HSV2. Różnorodność objawów neurologicznych, takich jak afazja motoryczna i mieszana, zaburzenia połykania, *anarthria*, drgawki, objawy uszkodzenia dróg piramidowych, objawy wegetatywne — ślinotok, wahanie ciśnienia czy niemierność czynności serca, sprawiają wiele trudności diagnostycznych. Zespół występujących objawów zależy głównie od anatomicznej lokalizacji ogniska zapalnego. Zastosowanie metod radiologicznych (takich jak CT, MRI, SPECT) jest użytecznym narzędziem wczesnego rozpoznawania opryszczkowego zapalenia mózgu, natomiast metoda PCR jest swoistą techniką potwierdzającą obecność wirusa w tkankach mózgowia. Znaczne zmniejszenie śmiertelności i powikłań w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu spowodowało zastosowanie acyklowiru.

Słowa kluczowe: zakażenie opryszczkowe układu nerwowego, objawy kliniczne

Wirus opryszczki zwykłej (HSV, *herpes virus simplex*) jest szeroko rozpowszechniony w populacji ludzkiej. Występuje równie często zarówno u osób należących do wysoko rozwiniętych społeczeństw zachodnioeuropejskich, jak i żyjących w izolacji prymitywnych plemion Indian dorzecza Amazonki.

Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej przybiera wiele różnorodnych form klinicznych — od bezobjawowych zakażeń śluzówkowo-skórnych czy zapalenia rogówki, do najcięższych, powodujących znaczną śmiertelność. Do tych ostatnich należą zapalenia mózgu, rdzenia kręgowego i zakażenia uogólnione. Mniej gwałtownie przebiegają zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i korzeni nerwowych. Wraz ze zwiększającą się liczbą chorych leczonych immunosupresyjnie oraz wzrostem liczby zakażonych wirusem HIV, zakażenia te zdarzają się i są rozpoznawane znacznie częściej.

W 1960 roku wyróżniono 2 typy wirusa opryszczki HSV, wskazując ich różnice antygenowe. Oba typy tego wirusa należą do rodziny *Herpetoviridae*. Poza wirusami HSV-1 i HSV-2 należą do niej wirusy cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), półpaśca (VZV, *Varicella-zoster virus*), mononukleozy (EBV, *Epstein-Barr virus*), ludzki herpeswirus typu 6 (HHV-6, *human herpes virus*), ludzki herpeswirus typu 7 (HHV-7) i małpi herpeswirus typu B (HBLV, *human B-lymphotropic herpesvirus*) [1, 2].

Wszystkie spośród wymienionych wirusów mają zdolność przetrwania w organizmie gospodarza oraz zdolność do latencji i reaktywacji [2, 3]. Wirusy HSV-1 i HSV-2 należą do podrodziny α ; charakteryzują się krótkim czasem replikacji z powodu szybkiej destrukcji komórki gospodarza i są zdolne do przejścia w fazę latencji, zazwyczaj w zwojach czuciowych [4, 5].

Wirus opryszczki zwykłej występuje, jak już wspomniano, w 2 typach — HSV-1 i HSV-2. Typ 1 powoduje najczęściej zmiany na śluzówkach jamy

Adres do korespondencji: dr hab. med. Joanna M. Zajkowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Żurawia 14, Białystok 15-540
tel.: (0 85) 74 09 519
e-mail: zajkowsk@neostrada.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 1, 22-26
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
Copyright © 2006 Via Medica

ustnej, w spojówkach, rogówce, na twarzy, skórze górnej połowy ciała. Typ 2 wykazuje szczególnie powinowactwo do śluzówek układu moczowo-płciowego, odbytu oraz skóry dolnej połowy ciała. Przenoszony jest głównie drogą płciową oraz wertykalnie z matki na dziecko [5]. Oba typy mogą być przyczyną zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Typ 1 wywołuje najczęściej zapalenie mózgu u osób dorosłych i starszych dzieci, natomiast typ — 2 przeważnie łagodnie przebiegające limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rzadziej — rdzenia kręgowego i zapalenie korzeni nerwowych [1, 5]. U noworodków może spowodować ostre krwotoczno-martwicze zapalenie mózgu o charakterze rozlanym [1, 5]. Tak zwane aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wywołane przez wirusy opryszczki, ma charakter łagodny i ustępuje samoistnie, wymagając jedynie leczenia objawowego [2, 4]. W przypadkach zakażenia OUN dorosłych wydaje się, że postać kliniczna może zależeć od sposobu rozprzestrzeniania się wirusa. Jeżeli przenosi się drogą krwi — powoduje *meningitis* (HSV-2), drogą neurogenną — *encephalitis* (HSV-1). Fakt, że opryszczkowe zakażenia OUN mogą przebiegać zarówno łagodnie, jak i wywołać masywne zniszczenia prowadzące do nieodwracalnego uszkodzenia i śmierci, może zależeć od stanu odporności zakażonego miejsca wniknięcia wirusów, miejsca ich replikacji, miejsca pierwotnego zakażenia oraz własności neurowirulentnych wirusa.

Wirus opryszczki zwykłej jest rozprzestrzeniony na całym świecie. Nie są znane zwierzęce wektory przenoszenia HSV. Jego naturalny rezerwuuar stanowi człowiek, chociaż możliwe są zakażenia zwierząt doświadczalnych. Uważa się, że tylko kontakt bezpośredni, z transmisją poprzez zakażone wydzieliny, jest głównym sposobem rozprzestrzeniania się wirusa [1].

Według Hirsha [3] 0,65–15% dorosłych w zależności od badanej populacji może stać w swoich wydzielinach zawierać HSV-1 lub HSV-2. Zakażenie HSV-2 jest związane z aktywnością seksualną. Obecność przeciwciał przeciw HSV-1 gwałtownie wzrasta w populacji dzieci między 6. miesiącem a 5. rokiem życia [3]. Zakażenie HSV-1 może się wiązać z ryzykiem zawodowym, na przykład u stomatologów, pracowników obsługujących respiratory, sportowców — zapaśników (*herpes gladiatorum*), pracowników laboratoriów, pielęgniarzy opiekujących się noworodkami [1].

Zakażenia nawracające w większości są spowodowane endogenną reaktywacją wirusa, której nie zapobiega obecność przeciwciał, znacznie rzadziej

— reinfekcją egzogenną [2]. Nawroty opryszczki warg i okolicy ust występują co 1–6 miesięcy u 20–40% populacji. Sprzyjają im nasłonecznienie, gorączka, lokalne urazy, zabiegi chirurgiczne w okolicy nerwu trójdzielnego, menstruacja i stres. Do rzadszych postaci należy nawracające opryszczkowe zapalenie rogówki [3].

Po wniknięciu do skóry HSV namnaża się miejscowo w komórkach przypodstawnych i pośrednich, powodując ich lizę i jednocześnie wzbudzając lokalną odpowiedź zapalną. W zakażonym miejscu powstaje cienkościenny pęcherzyk na zapalnej podstawie. W nacieku można wykazać obecność wielojądrowych komórek, ze zwyrodnieniem balonowatym, obrzękiem i wtrętami jądrowymi Cowdry'ego typu A [3]. W tym czasie może się pojawić odczyn węzłowy. Dalsza replikacja jest skutkiem wiremii i rozsiewu trzewnego, zależnego od stanu odporności zakażonego ustroju. Czy wirus pozostanie zjawiskiem lokalnym, czy ulegnie rozprzestrzenieniu zależy między innymi od mechanizmów obronnych, takich jak produkowany interferon, naturalna cytotoksyczność komórkowa (komórki NK) i zależna od przeciwciał (ADCC, *antibody-dependent cell cytotoxicity*) (komórki limfoidalne K), krążące przeciwciała [3]. Szczególnie podatne na rozsiew wirusa są dzieci z niedojrzałym mechanizmem obronnym, niedożywieni, chorzy obciążeni nadmierną pracą i stresem, poddani immunosupresji. Ponadto pojawia się on w przebiegu niektórych zaburzeń immunologicznych. Ciężki przebieg zakażenia HSV wydaje się bardziej związany z osłabieniem mechanizmów odporności komórkowej niż z zaburzeniami w odpowiedzi humoralnej [1]. Wiremia umożliwia rozprzestrzenienie się wirusów do innych narządów, takich jak wątroba, płuca i ośrodkowy układ nerwowy. Po zakażeniu pierwotnym HSV może pozostać w fazie utajenia wewnątrz zwojów i nerwów czuciowych. Nahmias i wsp. [1] podają, że w badaniach autopsyjnych w zwojach nerwu trójdzielnego stwierdza się obecność latentnego HSV-1 w 55%, a HSV-2 w zwojach krzyżowych — w 20%. Reaktywowany wirus lub jego materiał genetyczny przenosi się obwodowo wzdłuż nerwów czuciowych.

Uważa się, że większość zakażeń OUN przebiegających pod postacią zapalenia mózgu nie jest skutkiem zakażenia pierwotnego, lecz reaktywacji wirusa latentnego. Według Davisa [5] sugerują to 3 hipotezy:

- po przebyciu pierwotnej infekcji w dzieciństwie, wirus pozostaje utajony w OUN, później ulegając reaktywacji;

- wirusy pozostają utajone w zwoju nerwu trójdzielnego w wyniku pierwotnego zakażenia; w czasie reaktywacji następuje uszkodzenie śluzówki nosa i wówczas wirus, przemieszczając się wzdłuż nitek węchowych, poprzez blaszkę sitową, dostaje się do płata czołowego i skroniowego (obszar węchomózgowia i hipokampa), powodując ich zapalenie;
- wiedza oparta na badaniach anatomicznych przemawia za tym, że po reaktywacji wirus może się przedostać do mózgowia wzdłuż włókien nerwu trójdzielnego unerwiających opony przedniego i środkowego dołu czaszkowego.

Prawdopodobnie do zakażenia OUN może również dojść wzdłuż innych nerwów obwodowych. Zakażenie może także nastąpić poprzez miazgę zębową. Trudny do wytłumaczenia jest fakt częstszej lokalizacji zmian w lewej półkuli. W zależności od rodzaju zakażonych komórek powstaje różnorodny obraz kliniczny. Zajęcie neuronów może spowodować aktywność drgawkową — ogniskową lub uogólnioną. Zakażenie oligodendrogleju jest przyczyną demielinizacji, a lokalizacja korowa wirusa zwykle wywołuje obrzęk miąższowy, prowadząc do zaburzeń świadomości o różnym stopniu nasilenia. W wyniku zakażenia neuronów pnia dochodzi do śpiączki i zaburzeń oddychania będących najczęściej przyczyną śmierci [5]. Podkreśla się szczególnie predyspozycje HSV do zajmowania układu limbicznego, w którym znajdują się struktury odpowiedzialne za emocje, pamięć i zachowanie [6].

Opryszczkowe zapalenie mózgu wiąże się zarówno z dużą śmiertelnością, jak i z licznymi powikłaniami. Występuje stosunkowo rzadko, jednak jest uważane za najczęstszą przyczynę sporadycznych śmiertelnych zapaleń mózgu. Według Nahmiasa [1] w Stanach Zjednoczonych z tego powodu rocznie umiera 200–500 osób. Początkowo obraz kliniczny zapalenia mózgu jest mało charakterystyczny. W przebiegu choroby wyróżnia się okres zwiastunów i okres objawów neurologicznych. Okres zwiastunów może przypominać infekcję grypową, trwać 2–5 dni. Charakteryzuje się złym samopoczuciem, uczuciem rozbicia, osłabieniem, brakiem apetytu, gorączką, dreszczami, nudnościami, wymiotami, bólami mięśni i stawów. Pojawiają się objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych w postaci bólu głowy, sztywności karku i pleocytozy w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stopniowo rozwijające się objawy zapalenia mózgu charakteryzują się zaburzeniami świadomości, pojawieniem się łagodnej lub głębokiej śpiączki, niedowładu połowicze-

go i zajęciem nerwów czaszkowych. Mogą też wystąpić objawy ogniskowe, osłabienie siły mięśniowej, wygórowanie odruchów ścięgnistych, a niekiedy afazja — szczególnie w przypadku zajęcia płata skroniowego. Nierzadko objawom towarzyszą zaburzenia psychiczne, takie jak zmiany usposobienia, ospałość, zmienność nastroju, splątanie, halucynacje, postępujące otępienie. Różnorodność objawów neurologicznych, takich jak afazja ruchowa i mieszana, zaburzenia połykania, anartria, drgawki, objawy uszkodzenia dróg piramidowych, objawy wegetatywne — ślinotok, wahanie ciśnienia, niemiarkowość serca — sprawiają wiele trudności diagnostycznych. Zespół objawów zależy głównie od anatomicznej lokalizacji ogniska zapalnego [6]. Znaczne trudności we wczesnym rozpoznaniu mogą wynikać z dyskretnej postaci zaburzeń węchowych czy zmian zachowania. Często obraz kliniczny może przypominać gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, zapalenie grzybicze, ropień mózgu, incydent naczyniowy, guz mózgu, krwaki, padaczkę czy stwardnienie rozsiane [2, 4]. W obrazie histopatologicznym tylko u 50% pacjentów w 1. tygodniu choroby są widoczne wtręty Cowdry'ego typu A, umożliwiające właściwe rozpoznanie. W miarę rozwoju choroby stają się widoczne zmiany w kapilarach i małych naczyniach kory oraz podkorowej istoty białej, w postaci drobnych wybroczyn. W 2. i 3. tygodniu choroby w ognisku zapalnym pojawiają się martwica krwotoczna i obrzęk okołonaczyniowy [2]. Płyn mózgowo-rdzeniowy zwykle jest wodjasny, ale może być również zażółcony lub krwisty. Często występuje pleocytoza wynosząca od kilkuset do tysiąca komórek, z przewagą komórek jednojądrzastych. Stężenie białka jest w tych stanach miernie podwyższone, a stężenie glukozy najczęściej prawidłowe [3, 5]. Rozpoznanie na podstawie obrazu klinicznego można dokonać z różnym stopniem pewności i wymaga ono potwierdzenia za pomocą badań wirusologicznych, serologicznych, histopatologicznych i obrazowych. Wirus rzadko jest obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Jego izolacja jest trudna [7]. U niektórych chorych wirus wyjątkowo można izolować z nabłonka jamy ustnej, a jego obecność nie zawsze jest związana z zapaleniem mózgu. Nie wykrywa się go w stolcu, wydzielinach drzewa oskrzelowego, tchawicy, a także w moczu i krwi. Najbardziej miarodajne wydaje się wykazanie obecności wirusa metodami histologicznymi w tkankach mózgu [5, 7]. Może być on izolowany w licznych kulturach tkankowych i wykazywać patognomiczny efekt cytopatyczny.

Swoistą identyfikację HSV i typów antygenowych można przeprowadzić z zastosowaniem neutralizacji, immunofluorescencji lub technikami immunoperoksydazowymi [1]. W wypadku biopłatów pobranych z zakażonej tkanki szczególnie użyteczny jest test immunofluorescencyjny [5, 7]. We wczesnym okresie choroby miano przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym zwykle jest niskie. Poszukiwanie przeciwciał w surowicy jest mało użyteczne, szczególnie w pierwszych dniach od zachorowania. Ma wartość diagnostyczną dopiero po 12 dniach od początku choroby lub po 10 dniach od ujawnienia się objawów neurologicznych bądź też w okresie rekonwalescencji. Wielu autorów uważa, że szybka i stosunkowo pewną diagnozę umożliwia badanie płynu mózgowo-rdzeniowego metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*). W większości przypadków materiał genetyczny wirusa stwierdza się w dość łatwo dostępnym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego. Wirusowy DNA można wykazać nawet już w 2. dobie od zachorowania [7]. Jednoznaczne i pewne potwierdzenie zakażenia można uzyskać, poddając badaniu tą metodą materiał uzyskany z biopsji mózgu [8], jednak ryzyko powikłań związanych z tą metodą ocenia się na około 2%. Nie można minimalizować ciężkości zabiegu, jakim jest kraniotomia wiążąca się z możliwością krwotoku czy z zakażeniem rany pooperacyjnej. Ponadto rozpoczęte kilka dni wcześniej leczenie acyklowirem, hamując replikację wirusa, może spowodować negatywny wynik biopsji. Biopsję należy wykonać w miejscu prawdopodobnych zmian, uprzednio — w przeddzień — podając acyklowir [5]. W badaniu EEG początkowo można obserwować niecharakterystyczne zmiany ogniskowe. Na tle zwolnionej czynności podstawowej występują fale *theta* i polimorficzne fale *delta* o częstotści 1–2 s. Okresowo, co 2–4 s, mogą się pojawić ogniska fal ostrych o niskiej lub średniej amplitudzie, zwykle w okolicy skroniowej lub we wszystkich odprowadzeniach [2]. W 60–90% przypadków nieleczona choroba, po okresie zaburzeń świadomości, prowadzi do śpiączki i śmierci. Częstość wyzdrowienia bez powikłań neurologicznych ocenia się na około 10% [1, 5]. Opisywane są liczne, poważne następstwa wynikające z uszkodzenia mózgu w postaci: padaczki, defektów intelektualnych, aleksji, hemianopsji, zwapnień wewnątrzczaszkowych, ciężkich zaburzeń pamięci — opisano na przykład przewlekłą amnezję u bardzo utalentowanego muzyka zawodowego [6]. Rokowanie zależy od wczesnego rozpoznania, włączenia leczenia przeciwvirusowe-

go i intensywnej opieki medycznej prowadzonej zwykle na oddziale intensywnej terapii. W leczeniu przeciwvirusowym stosuje się widarbinę i acyklowir. Żaden lek nie działa na wirus w postaci latentnej. Widarbina jest zwykle podawana w dawce 15 mg/kg/24 h [7].

Przełomem w leczeniu opryszczkowych zakażeń było wprowadzenie acyklowiru. W zakażonej komórce następuje wybiórcza fosforylacja tego leku, katalizowana specyficznym dla wirusa enzymem — kinazą tymidyny — do trójfosforanu acyklowiru. Wbudowanie fałszywego substratu trójfosforanu acyklowiru do polimerazy wirusowego DNA powoduje zahamowanie replikacji wirusa bez ujemnego wpływu na komórki gospodarza. Acyklowir powinno się podawać w powolnym wlewie kroplowym w dawce 10 mg/kg co 8 godzin przez 10–21 dni [4]. W postaciach łagodnych można go stosować doustnie. Lek nie tylko zwiększył odsetek wyliczeń, ale i znacznie zmniejszył liczbę niekorzystnych następstw choroby. W Klinice Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku stosuje się dodatkowo antybiotyk wykazujący dobrą penetrację przez barierę krew–mózg, na przykład rifampicynę. W leczeniu objawowym w przypadku drgawek zwykle podaje się środki przeciwdrgawkowe. Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe redukuje się, stosując: hiperwentylację, leki diuretyczne, na przykład mannitol w dawce 0,25–0,5 g/kg, tak aby osmolalność utrzymać poniżej 320 mosm/l. Podawane dożylnie płyny powinny zapewnić 2/3 zapotrzebowania dziennego, tak jednak, by nie dopuścić do hipowolemii i hipoksji [5]. W Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w ciężkich stanach stosuje się kortykosteroidy (Dexaven w dawce 16–32 mg/d.) w celu wzmocnienia działania przeciwobrzękowego. O powodzeniu leczenia decydują także natlenienie, zapobieganie odleżynom, przykurczom i uszkodzeniom rogówki. Profilaktyka opryszczkowego zapalenia mózgu u dorosłych jest trudna, gdyż przyczyną choroby jest najczęściej reaktywacja już obecnego w organizmie wirusa w sytuacji znacznego obniżenia odporności. Dotyczy to nie tylko grupy osób zakażonych wirusem HIV, leczonych immunosupresyjnie, pacjentów z nowotworami, niedożywionych. Jak wynika z własnych obserwacji autorów, często chorują również ludzie młodzi, około 30. roku życia, przeciążeni pracą i nadmiernym stresem. Opracowanie szczepionki jest trudne ze względu na potencjalną onkogenność i neurowirulencję wirusa opryszczki. Semenow i wsp. [9] podjęli próbę zastosowania

szczepionki inaktywowanej u chorych z nawrotową opryszczką narządów płciowych, w cyklach 4-dniowych w dawce 0,2 ml przez 4 dni. Po 2–3 cyklach uzyskano obiecujące rezultaty wyzdrowienia u 1/3 chorych, a w pozostałych przypadkach — zmniejszenie częstości nawrotów [9]. Uodpornienie bierne mogłoby być skuteczne w zapobieganiu zakażeniu noworodków. U dorosłych do większości zakażeń dochodzi przy obecności krążących przeciwciał [3]. Działania, jakie można podjąć, to ograniczenie transmisji wirusa przez próbę ograniczenia zakażeń pierwotnych i nadkażeń śluzówkowo-skórnych, szczególnie u osób o obniżonej odporności i narażonych, z racji zawodu, na kontakt z zakażoną skórą czy śliną. Personel medyczny i stomatologiczny powinny unikać bezpośredniego kontaktu z zakażonymi miejscami, stosować rękawiczki i maski; powinno się izolować chorych z *eczema herpetica*. Stosowanie prezerwatyw zmniejsza ryzyko zakażeń HSV-2. Aby zapobiec zakażeniu noworodka, u kobiet ciężarnych z zakażeniem genitalnym należy wykonać cięcie cesarskie. W nawracających zakażeniach u osób z obniżoną odpornością można stosować profilaktykę farmakologiczną zapobiegającą nawrotom, podając acyklowir lub, wymagający mniejszych dawek, famcyklowir, a także ester acy-

klowiru — walacyklowir [10]. Pacjenci z nowotworami poddawani immunosupresji (np. przed transplantacją szpiku) powinni przyjmować profilaktyczne dawki acyklowiru [2, 4].

PIŚMIENNICTWO

1. Nahmias A.J., Keyserling H., Lee F.K. Herpes Simplex Virus 1 and 2. W: Evans A.S. (red.): *Viral infections of humans. Epidemiology and control*. Wyd. III. Raven Press, New York 1991: 14, 393.
2. Whitley R.J., Schlitt M. Encephalitis caused by Herpesviruses Including B Virus. W: Scheld W.M., Whitley R.J., Durack D.T. (red.): *Infections of the central nervous system*. Raven Press, New York 1991: 4, 41.
3. Hirsh M.S. Herpes Simplex Virus. W: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.): *Principles and practice of infectious diseases*. Część III. Churchill Livingstone 1995: 115, 1336.
4. Whitley R.J., Lakeman F. Herpes virus infection of the central nervous system. Therapeutic and diagnostic consideration. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20 (2): 414–420.
5. Davis L.E. Acute viral meningitis and encephalitis. W: Kennedy P.G.E., Johnson R.T. (red.): *Infections of the central nervous system*. Butterworth & Co. Ltd. 1987: 9, 156.
6. Caparros-Lefebvre D., Girard-Buttaz I., Reboul S. i wsp. Cognitive and psychiatric impairment in herpes simplex virus encephalitis suggest involvement of the amygdalo-frontal pathways. *J. Neurol.* 1996; 243 (3): 248–256.
7. Cinque P., Bossolasco S., Lundkvist A. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J. Clin. Virol.* 2003; 26 (1): 1–28.
8. Lakeman F.D., Koga J., Whitley R.J. Detection of antigen to herpes simplex virus in cerebrospinal fluid from patients with herpes simplex encephalitis. *J. Infect. Dis.* 1987; 155 (6): 1172–1178.
9. Semenov V.M., Dmitrachenko T.I., Akulich N.F. Treatment of recurrent herpes virus infection. *Clin. Microbiol. Inf.* 1997; 5 (supl.): 352.
10. Patel R., Bell A.R. Valacyclovir for prevention of genital herpes simplex virus recurrences-long term safety. *Clin. Microbiol. Inf.* 1997; 5 (supl.): 352.