

A felnőttkori neuroinfekciók epidemiológiai és klinikai jellemzőinek vizsgálata a nyugat-dunántúli régióban

Fehér Zsuzsanna dr.¹ ■ Toldy Erzsébet dr.² ■ Schneider Ferenc dr.¹

¹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológiai Osztály, Szombathely

²Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Intézet, Pécs és Kaposvári Képzési Központ, Kaposvár

Bevezetés: A diagnosztika fejlődése és az elérhető hatékony antimikrobás szerek ellenére a neuroinfekciók továbbra is magas letalitással járó kórképek.

Célkitűzés: A retrospektív vizsgálat célja, hogy felmérje a nyugat-dunántúli régióban 2010 és 2016 között otthon szerzett neuroinfekciók epidemiológiai és klinikai jellemzőit.

Módszer: Életkor szerinti csoportosításban (<65 év és >65 év) elemeztük 176 beteg adatait.

Eredmények: 81 bakteriális, 91 virális, 1 parazitás és 3 kevert neuroinfekció fordult elő. A leggyakrabban izolált baktérium a *Streptococcus pneumoniae* (20%) és a *Borrelia burgdorferi* (16%) volt. A virális kórokozók közül a legtöbbször a kullancsencephalitis-vírus (37%), majd a herpes simplex vírus (10%) és az enterovírus (7%) fordult elő. Az összes eset 40%-ában az etiológia ismeretlen maradt. Az incidencia átlagosan 9,8/100 000 fő/év, a letalitás 12% volt. Az idős korban szignifikánsan gyakrabban fordult elő az immunrendszer negatívan befolyásoló tényezője ($p = 0,008$), alacsony felvételi Glasgow Kóma Skála-érték ($p = 0,017$) és tudatzavar ($p = 0,050$). Kedvezőtlen klinikai kimenetelt prognosztizált az idős életkor (OR = 6,5 CI_{95%}: 2,5–17,1; $p < 0,001$), a sérült immunstatus (OR = 3,1 CI_{95%}: 1,2–8,1; $p = 0,019$) és az alacsony felvételi Glasgow Kóma Skála-érték (OR = 1,6 CI_{95%}: 1,3–1,9; $p < 0,001$).

Következtetések: A bakteriális kórképek között továbbra is a *S. pneumoniae* a vezető kórokozó. Régióinkban a kullancsencephalitis incidenciája jelentősen magasabb az országos átlaghoz képest (2,3 versus 0,35/100 000 fő/év). Vizsgálatunk epidemiológiai és klinikai jellemzést tett lehetővé a régióinkban előforduló neuroinfekciókról.

Orv. Hetil. 2019; 160(40): 1574–1583.

Kulcsszavak: epidemiológia, idős életkor, immunszuppresszív tényező, *Streptococcus pneumoniae*, kullancsencephalitis-vírus

Evaluation of the epidemiological and clinical characteristics of central nervous system infections in adults in the West Pannonian region

Introduction: Despite advancements in diagnostic capabilities and the availability of effective antimicrobial agents, community-acquired infections of the central nervous system (CNS) are still associated with high mortality rates.

Aim: To assess the epidemiological and clinical characteristics of community-acquired CNS infections treated in the West Pannonian region between 2010 and 2016.

Method: Clinical data of 176 patients were retrospectively analysed in two age cohorts: 15 to 65 and more than 65 years of age.

Results: Neuroinfections were found to be bacterial in 81, viral in 91, parasitic in 1 and mixed in 3 cases during the observation period. The most frequent bacterial pathogens isolated were *Streptococcus pneumoniae* (20%) and *Borrelia burgdorferi* (16%). The most frequent viral pathogens isolated were tick-borne encephalitis virus (37%), herpes simplex virus (10%) and enterovirus (7%). Aetiology was unknown in 40 percent of all cases. The average incidence rate was 9.8/100 000 person/year with a mortality rate of 12%. In the cohort of patients aged >65 years, significantly higher frequencies of immunocompromising factors, lower Glasgow Coma Scale values at admission and confusion were observed (p -values: 0.008, 0.017, and 0.050, respectively). Prognosis was negatively influenced by low Glasgow Coma Scale values at admission (OR = 1.6 CI_{95%}: 1.3–1.9; $p < 0.001$), old age (OR = 6.5 CI_{95%}: 2.5–17.1; $p < 0.001$) and immunodeficiency (OR = 3.1 CI_{95%}: 1.2–8.1; $p = 0.019$).

Conclusions: *S. pneumoniae* remains the most frequently observed causative bacterial pathogen associated with community-acquired CNS infections. Incidence of tick-borne encephalitis in our county is higher than the national average (2.3 versus 0.35/100 000 person/year).

Keywords: neuroinfection, epidemiology, old age, immunodeficiency, *Streptococcus pneumoniae*, tick-borne encephalitis virus

Fehér Zs, Toldy E, Schneider F. [Evaluation of the epidemiological and clinical characteristics of central nervous system infections in adults in the West Pannonian region]. *Orv Hetil.* 2019; 160(40): 1574–1583.

(Beérkezett: 2019. március 25.; elfogadva: 2019. május 11.)

Rövidítések

ADEM = akut disszeminiált encephalomyelitis; ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; BNO-10 = Betegségek Nemzetközi Osztályozása, Tizedik revízió; BU-O = Betegellátási Utasítás Orvosoknak; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CMV = cytomegalovírus; CRP = C-reaktív protein; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; EBV = Epstein-Barr-vírus; ECHO-vírus = enteric cytopathogenic human orphan vírus; GCS = Glasgow Kóma Skála; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; HSV = herpes simplex vírus; IBD = (inflammatory bowel disease) gyulladásoos bélbetegség; IBO = intenzív betegellátó osztály; IQ = interkvartilis; JCV = John Cunningham-vírus; KE = kullancsencephalitis; KEV = kullancsencephalitis-vírus; LCM = lymphocytás choriomeningitis; MR = (magnetic resonance) mágneses rezonancia; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; n = esetszám; ns = nem szignifikáns; OR = (odds ratio) esélyhányados; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-lánreakció; SLE = (systemic lupus erythematosus) szisztémás lupus erythematosus; tbc = tuberkulózis; VZV = varicella zoster vírus; WNV = (West-Nile virus) nyugat-nílusi vírus

Az otthon szerzett neuroinfekció a rendelkezésünkre álló korszerű antibakteriális, illetve antivirális kezelések ellenére is 10–25%-os letalitással járó megbetegedés. A túlélők között számos esetben neurológiai maradványtünet alakul ki (5–40%), amely rontja a beteg életminőségét, és fokozza az egészségügyi ellátórendszer kiadásait [1–5].

A kórformák jól meghatározott klinikummal, liquor-eltérésekkel és mikrobiológiai eredményekkel jellemezhetők, amelyeket az irodalmi adatok alapján az alábbiakban foglalunk össze.

Klinikai jellemzők

Meningitisben elsődlegesen az agyhártyák érintettek, a klasszikus triász (láz, tarkóköttöttség, tudatzavar) csak az esetek 40–70%-ában fordul elő. Az alacsony felvételi Glasgow Kóma Skála (GCS)-érték és az epilepsziás görcskészség rossz prognózisra utal. Az esetek 10–20%-ában agyidegbénulás (főként nervus facialis paresis) és fokális göctünetek is felléphetnek [1, 2, 6]. Két kórforma külön-

böztethető meg jellegzetes liquorképpel: a *purulens meningitis* és az enyhébb lefolyású *serosus meningitis*.

Encephalitisben elsődlegesen az agyállomány mélyebb struktúrája érintett. Gyakran vírusinfekcióra jellemző prodroma előzi meg, illetve maculopapulosus, vesiculosus bőrkiütések kísérhetik. Jellemző klinikai kép a megváltozott tudatállapot, személyiségváltozás, beszéd-, mozgás- és viselkedészavar, fokális göctünetek (hemiparesis, petyhüdt bénulás, paraesthesia), epilepsziás görcsök [4, 7].

Meningoencephalitisben elmosódik a határ a fent leírt klinikai tünetek között. A klasszikus meningitisjelek mellett az agyi funkciózavarra, parenchymagyulladásra utaló tünetek is fennállnak.

Laboratóriumi jellemzők

A liquorvizsgálat során a *purulens meningitis*, bakteriális eredet mellett szól, ha a cukorkoncentráció <2,2 mmol/l, a liquor/szérum glükóz hányadosa <0,4, a fehérjekoncentráció >220 mg/dl és a fehérvérsejtszám >2000/mm³ polimorfonukleáris sejtzaporulattal [1]. 50/mm³ alatti fehérvérsejtszám esetén kicsi a valószínűsége az idegrendszeri fertőzésnek, míg 100/mm³ felett már gondolni kell rá [8].

A fenti eltéréseket nagymértékben befolyásolja a beteg életkora, a betegség kezdete óta eltelt idő, a kórokozó fajtája, az előzetes antimikrobás kezelés, az immunvédekezést negatívan befolyásoló kór állapot jelenléte [3].

A *serosus meningitis*re jellemző a liquor/szérum cukor normális hányadosa, az enyhén emelkedett vagy normális fehérjeszint, a 20–1000/mm³ liquor-fehérvérsejtszám jellemzően lymphocytá-predominanciával [2].

A bakteriális és a virális eredet elkülönítésében segítséget nyújt még a liquor-laktátkoncentráció (>3,8 mmol/l), a szérum-CRP- és -prokalcitoninszint meghatározása [1, 3, 9–11].

Előfordulás, kórokozók

Az otthon szerzett felnőttkori bakteriális meningitisek epidemiológiája az utóbbi évtizedekben megváltozott. Incidenciája a fejlett országokban 3–6/100 000/év.

Magyarországon évente átlagosan 200 *purulens meningitist*, 50–75 *serosus meningitist* és 75–100 *encephalitis infectiosát* jelentenek [12].

A *purulens meningitisek* között korábban vezető helyet elfoglaló *Haemophilus influenzae* okozta infekciók száma a konjugált vakcinák bevezetése óta jelentősen csökkent mind a felnőttek, mind a gyermekek körében. A felnőttek esetében a leggyakoribb *purulens* kórokozó a *Streptococcus pneumoniae* (~50%), majd a *Neisseria meningitidis* (~25–30%) és harmadik a *Listeria monocytogenes* (<5%). Az esetek közel 40%-ában a kórokozó ismeretlen marad [1–3]. A kórokozók spektrumát főként a beteg életkora, a fertőzés felléptének helye (otthon szerzett *versus* egészségügyi ellátással kapcsolatos) és az immunfunkciókat rontó tényezők befolyásolják. Ez utóbbiak a leggyakrabban a diabetes mellitus, a krónikus alkoholizmus, a szerzett vagy funkcionális asplenia, a malignus daganatos megbetegedések és azok kezelése, a szervtranszplantáció, a veleszületett vagy szerzett immunhiány, a korábban elszenvedett koponyatrauma vagy a beültetett idegrendszeri eszköz (ventriculoperitonealis sönt), az étrendi szokások (pasztörizálatlan tejtermékek fogyasztása). A kezelés szempontjából a terápiás lehetőségek korlátozottak a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és a multirezisztens bélbaktérium okozta neuroinfekció esetén, illetve fenyegető a *S. pneumoniae*- és *N. meningitidis*-törzsek között terjedő penicillinrezisztencia is [3].

Magyarországon a két leggyakoribb bakteriális kórokú *serosus meningitis* a Lyme-borreliosis és a leptospirosis [13]. A tuberculosis okozta *meningitis basilaris*, illetve a *Treponema pallidum* által okozott neurosyphilis hazánkban ritka kórképek, amelyek főként a humán immundeficiencia vírussal (HIV) fertőzöttekben jelentkeznek. Esetenként a *Legionella*, a *Rickettsia*, a *Bartonella*, a *Chlamydia* és a *Mycoplasma* species is okozhat *serosus meningitist* [2].

Virális eredetű *serosus meningitist* itthon főként a kullancsencephalitis-vírus (KEV), az enterovírus, a herpes simplex-2 vírus (HSV2), a West-Nile vírus (WNV) és a lymphocytás choriomeningitis vírusa (LCM), esetenként a herpes simplex-1 vírus (HSV1, agyvelői érintettség nélkül) infekciója okoz. Az esetek felében a kórokozó ismeretlen marad [5–7].

A virális *encephalitis*ek etiológiája országonként változik. Jellemző az enterovírus genusból az enterovírus speciesek, a Coxsackie-vírus speciesek és ECHO-vírus speciesek, a HSV és a varicella zoster vírus (VZV) predominanciája, ám hazánkban főképpen a kullancsencephalitis-vírus az egyik leggyakoribb kórokozó. Sporadikusan WNV- és LCM-infekcióra, szezonálisan influenza okozta *encephalitis*re is számítani kell. Az utóbbi években növekvő morbilliesszámmal a morbilli-*encephalitis*ek száma is nőni fog. Sérült immunitású betegek esetén egyéb kórokozók is szóba jöhetnek: Epstein-Barr-vírus (EBV), cytomegalovírus (CMV), adenovírus, John Cunningham-vírus (JCV), HIV. A beteg utazási

anamnézise meghatározó lehet az adott régióra jellemző kórokozók tekintetében. Az esetek 35–70%-ában a kórokozó ismeretlen marad [5–7].

Az irodalmi adatokkal összevetve ismertetjük a 2010 és 2016 között, otthon szerzett felnőttkori idegrendszeri fertőzéssel kórházunkba került betegek életkor szerinti megoszlását, klinikai jellemzőit, kórokát és szövődményeit.

Anyag és módszer

A Vas megyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház Infektológiai Osztálya regionális centrumként 40 ágyon évente közel 1000 fekvő beteget lát el. Ellátási körzete egész Vas megye és Győr-Moson-Sopron megye egy része, amely 250 ezer felnőtt lakost (>18 év) jelent.

A vizsgált 176 beteg az Infektológiai, a Sürgősségi Betegellátó és a Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztályra került felvételre otthon szerzett neuroinfekció miatt.

A vizsgálatot a Regionális/Intézeti Kutatásfejlesztési Bizottság tudományos munkaként jóváhagyta (az engedélymásolat a szerkesztőségben elérhető).

A betegbevonás során a Betegségek Nemzetközi Osztályozása, Tizedik revízió (BNO-10) kódjai alapján azonosítottuk a bakteriális, vírusos, parazitás, gombaeredetű meningitiseket, *encephalitis*eket, meningoencephalitiseket és egyéb idegrendszeri fertőző betegségeket (agytályog, epiduralis tályog, ADEM stb.). Az alkalmazott BNO-kódok: G001, G002, G003, G008, G009, G01H0, G02, G03, G04, G05, G06, G07, A17, A27, A32, A39, A6920, A83, A84, A85, A86, A87, A88, A89, A9230, B0030, B0040, B0100, B0110, B0200, B0210, B2610, B2620, B3750, B5090. Kizárási kritérium volt a 14 év alatti életkor (az adott periódusban egy 15 éves beteg fordult elő a 14 és 18 év közötti korosztályban, akit a vizsgálatba bevontunk), valamint a feltételezhető vagy bizonyított nosocomialis eredet (tartós hospitalizáció vagy műtét kapcsán fellépő idegrendszeri fertőzés).

A diagnózis megállapítása, rögzített adatok

A diagnosztikai és terápiás stratégiát a Betegellátási Utasítás Orvosoknak (BU-O-22, BU-O-24, BU-O-NE-10) intézményi protokoll alapján terveztük meg. Meningitis-ként határoztuk meg a jellemző klinikai tünetekkel (láz, fejfájás, tudatzavar, meningealis izgalmi tünetek), liquor általános és mikrobiológiai vizsgálattal (bakteriológiai tenyésztés; Gram-festés; latexagglutináció; esetenként bakteriális PCR; esetenként lues, *Leptospira*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Borrelia*, tularaemia szerológiai vizsgálata, gombatenyésztés, tbc-tenyésztés és PCR, hemokultúra) alátámasztott infekciókat [3]. Az *encephalitis*hez soroltuk a megváltozott tudatállapot mellett fokális neurológiai kórjeleket mutató, liquor általános és mikrobiológiai vizsgálattal (szerológia, PCR), illetve na-

tív/kontrasztanyag MR-vizsgálattal alátámasztott eseteket [4]. A vírusos etiológia tisztázására esetenként egyénileg meghatározva entero-, adenovírus, HSV, VZV PCR-vizsgálata, EBV, HSV, VZV, KE, mumps, LCM, HIV, WNV szerológiai vizsgálata történt. Multiplex PCR-vizsgálat kórházunk számára nem érhető el. Meningoencephalitis esetén a klasszikus meningealis izgalmi jelek mellett encephalitisre utaló klinikai, liquor- és képalkotó eltéréseket észleltünk. A tudatzavar meghatározása során a tudat vigilitási (hypnoid) és integritási (nem hypnoid) zavarait is figyelembe vettük.

A bakteriális és vírusos eredet elkülönítésében a mikrobiológiai vizsgálati eredmények, illetve azok negatívítása esetén a szérum-CRP-, a szérumprokalcitonin-meghatározás és a vérképlet is segített [1, 3, 9, 10]. A diagnosztikus lumbálpunkció előtt a betegek harmadánál történt natív CT-vizsgálat. A kontrasztanyag CT-vizsgálatokat, a natív és kontrasztanyag MR-vizsgálatait szükségességét a radiológusokkal konzultálva egyénileg határoztuk meg.

Vizsgálatunk során rögzítettük az epidemiológiai és a klinikai jellemzőket, a liquor általános vizsgálat, a bakteriális tenyésztés, az esetenkénti szerológiai és PCR-vizsgálat, valamint a hemokultúra eredményét, a CT- és az MR-vizsgálat, illetve bakteriális kórok esetén a mannitol- és a dexametazonadás tényét, az elbocsátáskor és a fél-éves ellenőrzéskor észlelt statust. Agynyomáscsökkentő kezelésre a betegek általánosan 2×20 gr mannitolt kaptak intravénásan 5–7 napig, amennyiben koponyaűri nyomásfokozódásra utaló jel vagy tünet volt. A szteroidkezelésről egyénileg döntöttünk, dózisa intravénásan 0,15 mg/ttkg napi 3–4-szer adagolva 5–7 napig. Az intézeti protokoll nem tér ki részletesen az utánkötés módszerére és gyakoriságára. A betegek neurológiai statusát, fő maradványtüneteiket rögzítettük hazabocsátásukkor ($n = 176$), illetve meghatározott időpontokban (1., 3., 6., 12. hónap) történt ambuláns kontrollvizsgálat alkalmával ($n = 49$). Az utánkötés során a betegek 75%-a nem jelent meg a fél-éves kontrollvizsgálaton.

Az adatok feldolgozása, statisztikai módszerek, epidemiológiai mutatók

Az életkor szerint a betegeket két csoportba osztottuk: a 14–64 év közöttiek az I. csoportba, a betöltött 65 évnél idősebbek a II. csoportba tartoztak. A bakteriális és vírusos eredetű megbetegedéseknél az életkor függvényében vizsgáltuk a klinikai jellemzőket, a liquorleletet, az etiológiát és a kimenetelt. Az elemzésből kizártuk a 3 kevert (KE és *Borrelia* koinfekciója) és az 1 parazitás (*Plasmodium falciparum*) fertőzésben szenvedő beteget.

A nem normálosztást mutató (Kolmogorov–Smirnov-teszt szerint $p < 0,05$), illetve a kis elemszámú változóinkat mediánban (M) és az alsó és felső kvartiliszhez tartozó medián értékekkel (IQ25–IQ75) közöltük. A két korcsoport közötti eltérést folytonos változó esetén Mann–Whitney-féle U-tesztel, a kettőnél több kate-

góriába sorolható csoportok összehasonlítását Kruskal–Wallis ANOVA-tesztel végeztük. A dichotom jellemzők gyakoriságának összevetését kontingenciátáblázat segítségével, khi-négyzet-tesztel (< 5 elemszám esetén Fischer-féle egzakt tesztel) végeztük el. A betegség kimenetelét mint függő (él-meghalt) változót, a független változók (nem, életkor, felvételi GCS-érték, az immunrendszert deprimáló betegség megléte) figyelembevételével bináris logisztikus regresszióval ('forward' módszerrel, alapszintű p -érték 0,05, a kizáró $p = 0,1$ valószínűség mellett) lépcsőzetesen, egyenként elemeztük. A szignifikánsnak bizonyult független változókat egy modellen belül (egymásra kontrollálva) is vizsgáltuk. Az esélyhányadosokat (OR) \pm 95%-os konfidenciaintervallummal definiáltuk.

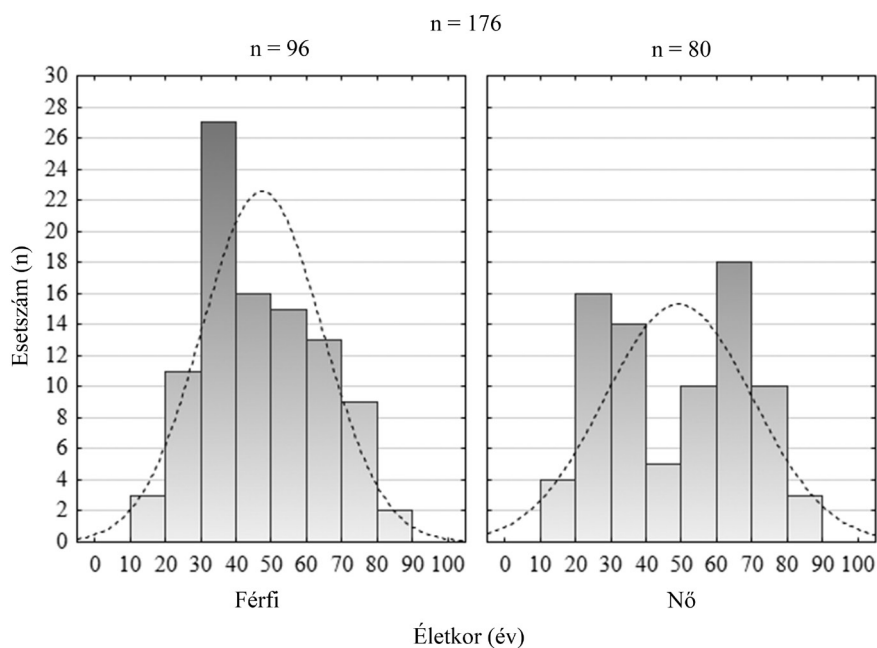
Az eredményeket csak a $p < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak, de feltüntettük a szignifikanciát megközelítő értékeket is. Az értékelésekhez SPSS statisztikai programcsomagot (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok [USA]), valamint Statistica for Windows 7 (version 10, StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) programcsomagot használtunk. Az incidencia meghatározásához az alábbi képletet használtuk: új esetek száma/az érintett populáció átlagos száma \times 100 000/év. A letalitás meghatározása a [neuroinfekció miatt meghaltak száma/neuroinfekcióban megbetegedettek \times 100] képlettel történt.

Eredmények

A 7 év során 176 beteget láttunk el otthon szerzett neuroinfekció miatt. Az esetek 75%-a ($n = 132$) 65 év alatti volt, az idősek csoportjába (65 év felett) 44 beteg tartozott. A betegek 55%-a férfi ($n = 96$; 44 év, min.: 16 év, max.: 83 év) volt. A nők életkori mediánja (53 év, 18–89 év) magasabb volt, de nem tért el szignifikánsan ($p = 0,510$) a férfiakétól. Az életkorok eloszlása nem mutatott normálosztást (1. ábra). A nemek arányát, az immunstatus, az elvégzett képalkotó vizsgálatokat és a klinikai diagnózisok megoszlását az etiológia szerint az 1. táblázat összesíti. Az immunrendszert kedvezőtlenül befolyásoló leggyakoribb tényező a diabetes mellitus ($n = 14$; 33%), a krónikus alkoholizmus és következményes májcirrhosis ($n = 14$; 33%), a malignus daganat és annak kezelése ($n = 7$; 17%) volt. Egyéb esetekben ($n = 7$; 17%) vesetranszplantáció, krónikus veseelégtelenség, Down-szindróma, autoimmun betegség, illetve gyulladós bélbetegség miatti kezelés állt a csökkent immunitás hátterében.

A panaszok kezdete és a kórházba kerülés között eltelt idő alapján megkülönböztettünk akut és krónikus kórkepeket (krónikus > 4 hét). Az utóbbiba négy *neuroborreliosis* és egy *kullanencephalitis* (ebben az esetben a kórházi felvétel és a panaszok kezdete között 5 hét telt el) volt besorolható ($n = 5$).

A bakteriális neuroinfekciók főbb jellemzőit a 2. táblázat összesíti.



1. ábra | Az életkorok nemek szerinti hisztogramja

A nemek aránya és immunológiai állapotuk szempontjából nem volt statisztikai különbség a két korcsoport között.

A fiatalok közül többen panaszkodtak fejfájásra ($p = 0,004$). Az időseket szignifikánsan alacsonyabb felvételi GCS-érték ($p = 0,017$) és több neurológiai gócjel ($p = 0,041$) jellemezte. Esetükben magasabb arányban fordult elő tudatzavar ($p = 0,050$). A tünetek közül a láz, fejfájás, tudatzavar és tarkókööttség kombinációja nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoportban.

65 év felett a liquor/szérum cukor hányadosa szignifikánsan alacsonyabb volt ($p = 0,041$). Egyéb jellemzők tekintetében a két korcsoport között statisztikailag igazolható eltérést nem találtunk (Gram-festés, latexagglutináció, pozitív tenyésztési lelet, pozitív hemokultúralelet, *Borrelia*- és egyéb szerológiai pozitivitás).

A mikrobiológiailag igazolt esetek közül a leggyakoribb kórokozó mindkét korcsoportban a *S. pneumoniae* volt. A 17 igazolt *S. pneumoniae*-infekcióból 11 esetben történt szerotipizálás. Öt esetben 3-as, 2 betegben 15C-

1. táblázat | Az esetek főbb jellemzői az etiológiai csoportosításban

	Összes beteg (n = 176) n (%)	Bakteriális (n = 81) n (%)	Virális (n = 91) n (%)	Kevert (n = 3) n (%)	Parazitás (n = 1) n (%)
Nemek					
férfi	96 (55)	44 (54)	49 (54)	2	1
nő	80 (45)	37 (46)	42 (46)	1	–
Sérült immunitás					
	39 (23)	30 (37)	9 (10)	–	–
Képkalkotó vizsgálat					
natív CT	40 (23)	28 (35)	12 (13)	–	–
natív + kontrasztos CT	136 (77)	70 (86)	62 (68)	3	1
natív + kontrasztos MR	60 (34)	23 (28)	37 (41)	–	–
Klinikai diagnózis					
meningitis	18 (10)	8 (10)	10 (11)	–	–
encephalitis	21 (12)	3 (4)	18 (20)	–	–
meningoencephalitis	128 (73)	62 (77)	62 (68)	3	1
egyéb: agytályog	6 (3)	6 (7)	–	–	–
epiduralis tályog	2 (1)	2 (2)	–	–	–
ADEM	1 (1)	–	1 (1)	–	–

ADEM = akut disszeminált encephalomyelitis; CT = számítógépes tomográfia; MR = mágneses rezonancia; n = esetszám

2. táblázat | Korcsoportfüggő eltérések a bakteriális kórokú betegekben

Összes beteg (n = 81)	I. csoport (n = 53) n (%)	II. csoport (n = 28) n (%)	p
Klinikai jellemzők			
láz	25 (47,0)	14 (50,0)	ns
fejfájás	45 (90,5)	18 (64,0)	0,004
tudatzavar	30 (57,0)	22 (79,0)	0,050
felvételi GCS-érték	15 (13–15)*	13 (10–15)*	0,017
egyéb neurológiai kórjel	3 (6,0)	8 (29,0)	0,007
Liquorlelet			
liquorféherje (mg/dl) (n = 76)	160 (96–332)*	234 (103–493)*	ns
liquor/szérum glükóz hányados (n = 67)	0,44 (0,11–0,55)*	0,15 (0,01–0,36)*	0,041
liquor-fehérvérsejtszám (x/3 fvs/látótér) (n = 77)	3000 (960–15000)*	872,5 (154–4150)*	ns
Etiológia			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11 (20,5)	6 (21,0)	ns
<i>Neisseria meningitidis</i> **	3 (5,5)	1 (3,5)	ns
<i>Listeria</i> sp.	1 (2,0)	1 (3,5)	ns
Egyéb Gram-pozitív***	6 (11,0)	1 (3,5)	ns
Gram-negatív****	2 (3,5)	1 (3,5)	ns
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0,0)	1 (3,5)	ns
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0 (0,0)	1 (3,5)	ns
Polimikrobás*****	1 (2,0)	0 (0,0)	ns
<i>Borrelia burgdorferi</i>	6 (11,0)	5 (18,0)	ns
<i>Leptospira</i> sp.*****	1 (2,0)	0 (0,0)	ns
Ismeretlen	22 (41,5)	11 (39,0)	ns
Agynomáscsökkentő kezelés			
dexametazon	46 (87,0)	18 (64,0)	ns
mannitol	41 (77,0)	16 (57,0)	0,058

*medián (IQ25–IQ75) interkvartilis range

**C-csoportú (n = 1), B-csoportú (n = 3)

****S. aureus* (n = 2), *S. epidermidis* (n = 1), *S. pyogenes* (n = 2) és *S. mitis* (n = 1), G-csoportú *Streptococcus* (n = 1)*****Morganella morganii* (n = 1), *Moraxella catarrhalis* (n = 1) és *Acinetobacter baumannii* (n = 1)******Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, alfa-hemolizáló *Streptococcus*, *Enterococcus* sp. koinfekciója egy ventriculoperitonealis söntöt viselő betegben*****PCR-technikával *Leptospira hebdomadis*

GCS = Glasgow Kóma Skála; n = esetszám; ns = nem szignifikáns; p = szignifikanciaszint

a többiekben szórányosan 7F-, 9N-, 10A- és 22F-törzs fordult elő. A második leggyakoribb kórképként a *neuroborreliosis*t azonosítottuk. Egy 65 év feletti nőbetegben a saválló festés, PCR és tenyésztés *meningitis basilaris tuberculosis*át igazolt, de a gátlószeres kezelés ellenére exiált. Az esetek közel 40%-ában nem tudtunk kórokozót

izolálni, aminek oka az előzetes antimikrobás kezelés, illetve a nem megfelelő mikrobiológiai mintatárolás volt.

A vírusos eredetű neuroinfekciók főbb jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

A vírusos eredetű csoportban a nemek arányának szempontjából nem volt különbség a fiatal és az idős korosztály között. Sérült immunitású beteg szignifikánsan több volt 65 év felett ($p = 0,008$). Több fiatalnál észleltünk lázat ($p = 0,03$) és agyidegtünetet. Az idősekben szignifikánsan jellemzőbb volt a tudatzavar és az alacsonyabb felvételi GCS-érték ($p = 0,05$). Magasabb liquor-fehérvérsejtszámot észleltünk a fiatalokban ($p = 0,052$). Szignifikánsan több képalkotó vizsgálatra került sor az etiológia tisztázására az idősebb korosztályban (natív CT esetén 44% versus 12%, $p = 0,006$; natív/kontrasztos MR esetén 69% versus 35%, $p = 0,013$).

3. táblázat | Korcsoportfüggő eltérések a vírusos kórokú betegekben

Összes beteg (n = 91)	I. csoport (n = 75) n (%)	II. csoport (n = 16) n (%)	p
Klinikai jellemzők			
láz	50 (67,0)	6 (38,0)	0,030
fejfájás	66 (88,0)	13 (81,0)	ns
tudatzavar	23 (31,0)	12 (75,0)	0,002
felvételi GCS-érték	15 (15–15)*	14 (13–15)*	0,05
agyidegtünet	25 (33,0)	2 (13,0)	ns
bőrkiütés	10 (13,0)	5 (31,0)	ns
Liquorlelet**			
liquorféherje (mg/dl)	68 (50–83,7)*	68 (44–103)*	ns
liquor/szérum glükóz hányados	0,52 (0,45–0,59)*	0,49 (0,44–0,64)*	ns
liquor-fehérvérsejtszám (x/3 fvs/látótér)	384 (180–756)*	119 (8–445)*	0,052
Etiológia			
HSV1,2	7 (9,0)	2 (12,5)	ns
VZV	3 (4,0)	2 (12,5)	ns
WNV	1 (1,5)	1 (6,0)	ns
KE	28 (37,0)	4 (25,0)	ns
egyéb:			
EBV + enterovírus	1 (1,5)	0 (0,0)	–
mumps (oltatlan)	1 (1,5)	0 (0,0)	–
adenovírus	1 (1,5)	0 (0,0)	–
enterovírus	5 (7,0)	1 (6,0)	–
ismeretlen	28 (37,0)	6 (38,0)	ns

*medián (IQ25–IQ75) interkvartilis range

**az I. csoportban két betegnek nem volt liquorvizsgálata

EBV = Epstein–Barr-vírus; GCS = Glasgow Kóma Skála; HSV = herpes simplex vírus; KE = kullancsencephalitis; n = esetszám; ns = nem szignifikáns; p = szignifikanciaszint; VZV = varicella zoster vírus; WNV = West-Nile vírus

A leggyakoribb kórokozó a kullancsencephalitis-vírus, majd a HSV volt. Mindkét korcsoportban az esetek közel 40%-ában a kórokozó ismeretlen maradt.

Több idős beteg került intenzív osztályra, és szignifikánsan hosszabb volt esetükben a kórházi ápolás is ($p = 0,002$). A legfőbb virális maradványtünet a motoros deficit, agyidegbénulás, perzisztáló fejfájás vagy egyéb fájdalom, ataxia és kognitív diszfunkció volt (4. táblázat). A kimenetel szempontjából az idős korosztályban a halálozás aránya szignifikánsan ($p = 0,002$) magasabb volt. A fiatalok nagy része szövődménymentesen gyógyult, ám mindkét korcsoportban az esetek 30%-ában találtunk

4. táblázat | A kórházi ápolási napok és gyógyulási eredmények

A) Bakteriális infekció (n = 81)	I. csoport (n = 53) n (%)	II. csoport (n = 28) n (%)	p
Kimenetel			
IBO-kezelés	21 (40)	16 (57)	ns
IBO-on eltöltött idő (nap)	6 (4–10)*	7 (4–17)*	ns
összes kórházi ápolás (nap)	15 (12–23)*	18 (12–21)*	ns
kimenetel emissziókor:			
1. teljes gyógyulás	33 (62)	8 (29)	ns
2. maradványtünetes	15 (28)	9 (32)	ns
3. exitus	5 (10)	11 (39)	0,002
kimenetel fél év után: (n = 24)	(n = 15)	(n = 9)	
1. gyógyult	1	2	–
2. maradványtünetes	10	1	–
3. nem ismert	4	6	–
B) Virális kórok (n = 91)	I. csoport (n = 75) n (%)	II. csoport (n = 16) n (%)	p
Kimenetel			
IBO-kezelés	6 (8)	4 (25)	ns
IBO-n eltöltött idő (nap)	8 (1–15) *	4 (2–7)*	ns
összes kórházi ápolás (nap)	10 (9–15) *	17 (13–22)*	0,002
kimenetel emissziókor:			
1. teljes gyógyulás	54 (72)	8 (50)	ns
2. maradványtünetes	19 (25)	6 (38)	ns
3. exitus	2 (3)	2 (12)	ns
kimenetel fél év után: (n = 25)	(n = 19)	(n = 6)	
1. gyógyult	6	1	–
2. maradványtünetes	10	5	–
3. nem ismert	3	0	–

*medián (IQ25–IQ75) interkvartilis range; n = esetszám; ns = nem szignifikáns; p = szignifikanciaszint

IBO = intenzív betegellátó osztály

neurológiai maradványtünetet elbocsátáskor. A leggyakrabban agyidegbénulást, motoros deficitet, perzisztáló fejfájást vagy egyéb fájdalmat észleltünk.

Egyéb kórokú neuroinfekciók

Egy 33 éves férfi, aki meningoencephalitis, szeptikus sokk miatt került felvételre, parazitás megbetegedésben szenvedett. Az ellátás 36. órájában minden terápiás erőfeszítés ellenére exitált. *Post mortem* a szövettani vizsgálat *P. falciparum* okozta cerebrális maláriát igazolt. A családtagok utólag elmondták, hogy a beteg a közelmúltban Elefántcsontparton tartózkodott úgy, hogy gyógyszeres profilaxisban nem részesült.

A három kevert infekció *neuroborreliosis* és *kullancsencephalitis* együttes előfordulása volt (2 férfi, 1 nő). Gombaeredetű idegrendszeri kórkép az adott időszakban nem fordult elő kórházunkban.

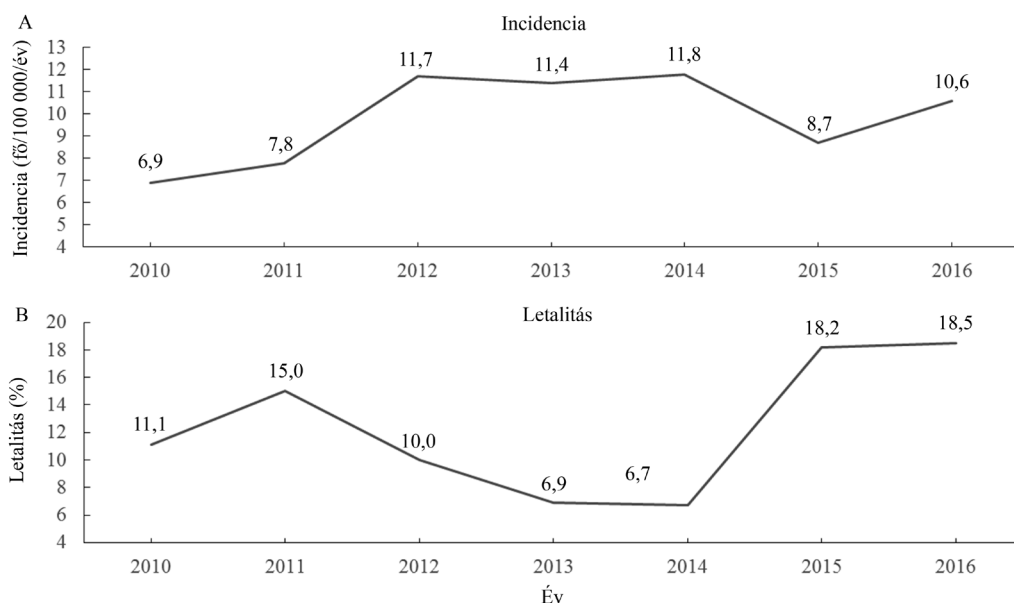
A betegség kimenetelének elemzése, a kimenetel prognosztikai faktorai

A teljes betegpopulációban a klinikai kimenetel predikcióját regressziós analízissel vizsgáltuk. A 65 évnél magasabb életkor (OR = 6,5 CI: 2,5–17,1; $p < 0,001$), az alacsonyabb felvételi GCS-érték (OR = 1,6 CI: 1,3–1,9; $p < 0,001$) és az immunrendszert deprimáló krónikus betegség (OR = 3,1 CI: 1,2–8,1; $p = 0,019$) szignifikánsan kedvezőtlen klinikai kimenetelt prognosztizál, vagyis a halálozás esélyét e három tényező 1,6–6,5-szeresére növelte. Ha a három tényezőt együttesen vizsgáltuk a regressziós modellben, akkor a letalitási esélyt a 65 évnél idősebb életkor (OR = 4,1 CI: 1,4–11,9; $p = 0,01$) és a felvételi GCS-érték (OR = 1,5 CI: 1,2–1,8; $p < 0,0001$) befolyásolta szignifikánsan, míg az immunszuppresszív tényezők ezek mellett nem bizonyultak szignifikánsnak ($p = 0,487$).

Megbeszélés

Az otthon szerzett neuroinfekciók mielőbbi felismerése, kezelése napjainkban is kiemelkedő fontosságú. A betegség letalitása az utóbbi évtizedekben sem csökkent, a rendelkezésünkre álló korszerű antimikrobás kezelések mellett sem, így fontosnak tartottuk, hogy felmérjük az elmúlt 7 évben neuroinfekcióval osztályunkra felvett betegek klinikumát, kórokat, epidemiológiáját és a betegség kimenetelét.

Retrospektív vizsgálatunk pontos képet nyújt a nyugat-magyarországi régióban előforduló, otthon szerzett idegrendszeri fertőző betegségekről. A betegség incidenciája 6,9–11,8 fő/100 000/év között mozgott a teljes 7 év alatt (2. ábra) [14]. 2011-től 2014-ig kissé emelkedett a betegszám mind a bakteriális, mind a virális csoportban, főként a 65 év alattiak csoportjában, ám ezt magyarázó, járványügyi jelentőséggel bíró esemény nem fordult elő. A letalitás 12,3% (6,7%–18,5%) körül alakult



2. ábra | A neuroinfekciók incidenciája (A) és letalitása (B) a vizsgált 7 évben

a vizsgálat időszakában, ami a nemzetközi tanulmányokkal összhangban van [11, 15–18]. Az utolsó két év jelentősebb halálozását az idős korcsoport esetszám-növekedése okozta. Esetükben eleve rosszabb prognózisra számíthatunk.

Az etiológiát ~60%-ban sikerült tisztázni mind a bakteriális, mind a virális csoportban, ami más országok eredményeihez hasonló [11, 15, 19]. A vezető bakteriális kórokozó mindkét korcsoportban a *S. pneumoniae* volt. A leggyakrabban izolált szerotípus a 3-as volt, ami az országos trendnek megfelel [12]. A második leggyakoribb bakteriális kórképet a *Borrelia burgdorferi* okozta, melyet a régióinkban magas kullancsfertőzöttség arány magyaráz [13]. A nemzetközi irodalomban 2. és 3. helyre sorolt *N. meningitidis*- és *Listeria*-infekciók vizsgálatunkban sporadikusak voltak [1–3]. A *N. meningitidis*-törzsek szerotípusos megoszlása évről évre változott (B-, illetve C-szerotípus-dominanciával). Erdem és mtsai 2017-es multicentrikus vizsgálatában világviszonylatban előkelő helyet foglalt el a *meningitis basilaris tuberculosa* [18]. Hazánkra az alacsony tbc- és HIV-incidencia miatt ez nem jellemző [12]. Lakatos és mtsai 2011-es magyar közleményében a vizsgált 11 évben 15 eset fordult elő. A betegek közel felében nem volt kimutatható immunosuppresszív tényező, HIV-negatív volt minden páciens. A klinikumra a larvált, tünetszegény kezdet, a progrediáló, ám torpid lefolyás volt jellemző [20]. A *H. influenzae* korábbi vezető szerepe a konjugált vakcinák bevezetésének köszönhetően Magyarországon is jelentősen csökkent. A *Pneumococcus*-vakcináció hatása a felnőtt populációban még várat magára, ám a 0–4 éves korosztályban csökken a baktérium okozta meningitis és pneumonia aránya [21].

Vizsgálatunkban a bakteriális meningitis esetén az idős korosztályra jellemző a klinikum szegénysége, a súlyo-

sabb felvételi állapot, amely a kimenetelt a későbbiekben jelentősen befolyásolja. Az alacsonyabb felvételi GCS-érték és a görcskészség más tanulmányokban ugyancsak magas letalitással járt, mint ahogy ezt saját adataink is igazolták [15, 17]. A liquor általános és mikrobiológiai vizsgálat során az idős korosztályt a liquor/szérum glükóz szignifikánsan alacsonyabb hányadosa jellemezte. Esetükben a liquor-fehévérsejtszám is alacsonyabb volt, de ez a szignifikanciaszintet nem érte el. Felmérésünkben alacsonyabb volt a liquor mikrobiológiai pozitívitas (tenyésztés, hemokultúrapozitívitas) más tanulmányokhoz viszonyítva (40% vs. 60–70%) [11, 15, 18]. Ennek oka nem ismert pontosan, de feltételezhető, hogy az előzetes antimikrobás kezelésekről nem minden esetben állt rendelkezésünkre információ. Sok esetben a feltételezett bakteriális infekció ellenére a hemokultúrávétel sajnálatosan elmaradt, illetve a minták mikrobiológiai laboratóriumba juttatásáig sok esetben nem volt megfelelő a tárolás. A betegek közel harmadában készült a lumbálpunkció előtt natív CT-vizsgálat a kisagyi beékelődés veszélyének kizárására, illetve még magasabb volt a kontrasztos vizsgálatok aránya. Számos tanulmány felhívja a figyelmet az indokolatlanul kért koponya-CT-vizsgálatok okozta idővesztés és költségnövekedés veszélyére [3, 22]. A beékelődés szempontjából magas rizikójú csoportba tartozik a beteg, és abnormális CT-leletre számíthatunk, ha például egyéb jelentős társbetegség, korábban elszenvedett központi idegrendszeri megbetegedés, görcsroham vagy más fokális neurológiai kórjel van jelen. Szűrő jellegű CT-vizsgálat az alacsony rizikójú csoportokban nem indokolt. A hemokultúrávétel és az első adag empirikus antibiotikum haladéktalan beadása prioritást élvez a CT-vizsgálattal szemben [3]. Bakteriális kórok esetén betegünkben magas arányú volt a dexametazon- és mannitol-adás mindkét korcsoportban, ám a kimenetelt ez nem

javította szignifikánsan az összes bakteriális kórokú betegre nézve. *Weisfelt és mtsai* tanulmányában a dexame-tazon egyértelműen csökkentette a letalitást *S. pneumoniae* okozta meningitisben, de más meningitisek esetén ez a hatás már nem volt ilyen egyértelmű [23]. *Ludwig és mtsai* tanulmányában a bármely kórokú meningitisek esetén 25%-os letalitásról számoltak be hazánkban 65 éves kor felett [21]. Ez az érték vizsgálatunkban a 29,5%-ot is elérte. Prognózis szempontjából az idős korosztály egyértelműen esendőbb volt.

A virális kórképek között mindkét korcsoportban a kullancsencephalitis-vírus a legfőbb kórokozó régióknban. Az 1990-es évek végén észlelt jelentős esetszámcsökkenés ellenére is megőrizte vezető helyét [24]. A HSV-, illetve idősekben és sérült immunitásúakban egyre gyakoribb VZV-neuroinfekciók mellett számos enterovírus-infekcióval is számolhatunk [25–28]. Alacsony a mumpsencephalitis előfordulása a kötelező oltási programnak köszönhetően.

A klinikum tekintetében itt is az időskori tünetszegénység és a felvételtkor súlyosabb általános állapot, gyakoribb társbetegségek voltak jellemzők. A liquorvizsgálat során alacsonyabb liquor-fehévérsejtszámot észleltünk esetükben. Lényegesen több képkalkító vizsgálat történt 65 év felett a diagnózis tisztázására. Nemzetközi tanulmányok alapján a virális encephalitisek esetén a kórházba kerülés és egzakt diagnózis, illetve a szükséges antivirális kezelés megkezdése között lényegesen hosszabb idő telik el, mint bakteriális kórkép esetén [11, 25, 26]: ez a szegényesebb klinikumnak, a kevésbé jellegzetes liquor- és általános laboratóriumi eltéréseknek a következménye. A herpesencephalitisben az idős élekor, az alacsony felvételi GCS-érték, a kiterjedt elváltozás a képkalkító vizsgálatok során, a megkésített antivirális kezelés magas letalitással jár [29]. *Mihály és mtsai* 2010-es hazai tanulmánya felhívja a figyelmet arra, hogy a PCR-technikák alkalmazásával jelentősen megnőtt a virológiailag igazolt *herpesencephalitis*-ek száma, ám a specifikusantitest-válasz vizsgálata nem hagyható el a csak antitestválasszal diagnosztizált esetek miatt [30]. Az életkor előrehaladtával kullancsencephalitis esetén is rosszabb a prognózis [31, 32]. A kimenetel vizsgálatok esetünkben nem szignifikánsan, de több idős betegben alakult ki maradványtünet, illetve fordult elő halálozás.

A teljes betegpopulációt tekintve az idős élekor, az alacsony felvételi GCS-érték és a sérült immunitású állapot mind a bakteriális, mind a vírusos eredetű csoportban rosszabb prognózissal járt, ezt támasztja alá több irodalmi adat is [15, 18, 19, 28, 29, 31].

Tanulmányunk korlátjaként a retrospektív jellegéből adódó tényezőket kell kiemelni, amelyek miatt nem minden beteget tudtunk bevonni az elemzésbe, illetve a vizsgált paraméterek egy része nem volt elérhető minden esetben. Ezért az utánkövetés sem volt minden esetben teljes, mert a páciensek egy része nem jelent meg a kontrollvizsgálaton. A helyi epidemiológiai viszonyok nagymértékben befolyásolják a kórokozók megoszlását, így a

hazai valós járványügyi helyzet eltérhet a regionális viszonyainkhoz képest.

A jövőre kitekintve, a globális felmelegedés, a fokozott utazási hajlandóság, a migráció és a vektorok terjeszkedése miatt számítanunk kell itthon ez idáig ismeretlen vagy kis esetszámban előforduló kórokozók, gyógyszerrezisztens baktériumok megjelenésére is (Usutu-vírus, Toscana-vírus, Naples- és Sicilian-vírus, Chikungunya-láz, növekvő számú West-Nile neuroinvaszív infekció, *Borrelia miyamotoi*, multidrogrezisztens *Mycobacterium tuberculosis*) [18, 33–35].

A régióknban előforduló vezető bakteriális és virális kórokozó ellen rendelkezünk hatékony védőoltással. A 13-valens konjugált *Pneumococcus*-vakcina 2011 óta érhető el hazánkban a felnőtt lakosság számára. A 2014-ben kötelezővé tett csecsemőkori oltás mellett *S. pneumoniae* elleni vakcináció javasolt minden 65 év feletti egyénnek, illetve minden olyan krónikus betegnek, akinek fokozott hajlama van invazív, *Pneumococcus* okozta fertőzésre (sarlósejtes anaemia, HIV-fertőzés, funkcionális és szerzett léphiány, immunszuppresszív kezelés, krónikus légzőszervi megbetegedés, diabetes mellitus). A KE elleni inaktivált, teljes vírust tartalmazó vakcina 1991 óta érhető el a felnőtt lakosság számára. KE elleni immunizáció általánosan javasolható mindenki számára. 1997 óta az esetszám jelentősen csökkent, nem haladja meg az évi 100-at [24, 31, 35–37].

Tanulmányunk célja az volt, hogy régióknra nézve incidenciaadattal szolgáljunk a neuroinfekciók gyakoriságát illetően. Információt nyertünk a regionális epidemiológiai viszonyokról, a liquorvizsgálatok mikrobiológiai és kémiai jellemzőiről, a klinikai lefolyásról, a betegségkimenetelről, a várható neurológiai szövődményekről és a halálozásról.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: F. Zs.: A vizsgálat megtervezése, irodalmazás, adatgyűjtés, adatrendezés, a munka megírása és a társszerzők javaslatára a többszöri átdolgozása. T. E.: Adatrendezés, validálás, adjusztálás, biostatistikai feldolgozás, az adatok közlésformába rendezése, a szöveg javítása, lektorálása. S. F.: A téma felvetése, az adatgyűjtés ellenőrzése, a téma feldolgozása, a munka teljes felügyeletének ellátása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk *Dr. Gábor Beáta* (Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológiai Osztály) infektológus, *Dr. Molnár Judit* és *Molnárné Szakács Andrea* (Szombathelyi Mikrobiológiai Labor, SYNLAB) mikrobiológus kollégáknak a készséges együttműködésü-

kért, valamint a Nemzeti Népegészségügyi Központ I. Bakteriológiai Osztályán dolgozóknak és a Virologiai Főosztályon munkálkodó Dr. *Barcsay Erzsébet* és Dr. *Nagy Orsolya* kollégáinknak a diagnosztikához nyújtott segítségükért.

Irodalom

- [1] Nudelman Y, Tunkel AR. Bacterial meningitis. *Drugs* 2009; 69: 2577–2596.
- [2] Busl KM, Bleck TP. Bacterial infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep.* 2013; 15: 612–630.
- [3] van de Beek D, Cabellos C, Dzungova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(Suppl 3): S37–S62.
- [4] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 1114–1128.
- [5] Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, et al. Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2017; 9: 1–12.
- [6] Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2016; 34: 917–942.
- [7] Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med.* 2018; 379: 557–566.
- [8] Østergaard AA, Sydenham TV, Nybo M, et al. Cerebrospinal fluid pleocytosis level as a diagnostic predictor? A cross-sectional study. *BMC Clin Pathol.* 2017; 17: 15.
- [9] Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, et al. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001; 29: 209–212.
- [10] Chalupa P, Beran O, Herwald H, et al. Evaluation of potential biomarkers for discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 2011; 39: 411–417.
- [11] Michael BD, Sidhu M, Stoeter D, et al. Acute central nervous system infections in adults – a retrospective cohort study in the NHS North West region. *QJM* 2010; 103: 749–758.
- [12] Epiinfo Special Issues 2011–2017. [Epinfo-különszámok, 2011–2017.] www.oek.hu/epinfo [Hungarian]
- [13] Lakos A. Lyme borreliosis – lessons learnt from 25 years. [Lyme borreliosis – 25 év hazai tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 725–732. [Hungarian]
- [14] Hungarian Central Statistical Office: Population, demography. [Központi Statisztikai Hivatal. Népeség, népmozgalom.] https://www.ksh.hu/nepesség_nepmozgalom [Hungarian]
- [15] Domingo P, Pomar V, de Benito N, et al. The spectrum of acute bacterial meningitis in elderly patients. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 108.
- [16] Giorgi Rossi P, Mantovani J, Ferroni E, et al. Incidence of bacterial meningitis (2001–2005) in Lazio, Italy: the results of integrated surveillance system. *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 13.
- [17] Hofinger D, Davis LE. Bacterial meningitis in older adults. *Curr Treat Options Neurol.* 2013; 15: 477–491.
- [18] Erdem H, Inan A, Guven E, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36: 1595–1611.
- [19] Calleri G, Libanore V, Corcione S, et al. A retrospective study of viral central nervous system infections: relationship amongst aetiology, clinical course and outcome. *Infection* 2017; 45: 227–231.
- [20] Lakatos B, Prinz G, Sárvári Cs, et al. Central nervous system tuberculosis in adult patients. [Felnőtték központi idegrendszeri tuberkulózisa.] *Orv Hetil.* 2011; 152: 588–596. [Hungarian]
- [21] Ludwig E, Jorgensen L, Gray S, et al. Clinical burden of multi-cause and pneumococcal pneumonia, meningitis, and septicemia in Hungary. Results of a retrospective study (2006–2011). [Pneumococcus, illetve bármely kórokú pneumonia, meningitis és septicaemia miatti hospitalizáció és halálozás Magyarországon. Egy retrospektív értékelés eredménye (2006–2011).] *Orv Hetil.* 2014; 155: 1426–1436. [Hungarian]
- [22] Aronin SI. Bacterial meningitis: principles and practical aspects of therapy. *Curr Infect Dis Rep.* 2000; 2: 337–344.
- [23] Weisfelt M, van de Beek D, de Gans J. Dexamethasone treatment in adult with pneumococcal meningitis: risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25: 73–78.
- [24] Lakos A, Rókus L. The epidemiology of tick-borne encephalitis in Hungary – the role of the vaccines. [A kullancsencephalitis járványügyi helyzete Magyarországon – a védőoltások szerepe.] *Háziorv Továbbk Szle.* 2011; 16: 38–40. [Hungarian]
- [25] McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18: 992–1003.
- [26] Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, et al. Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 1102.e1–1102.e5.
- [27] Douglas A, Harris P, Francis F, et al. Herpes zoster meningoencephalitis: not only a disease of the immunocompromised? *Infection* 2010; 38: 73–75.
- [28] Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, et al. Herpes simplex and varicella zoster CNS infections: clinical presentations, treatments and outcomes. *Infection* 2016; 44: 337–345.
- [29] Sili U, Tavsanli ME, Tufan A. Herpes simplex virus encephalitis in geriatric patients. *Curr Geriatrics Rep.* 2017; 6: 34–41.
- [30] Mihály I, Kolozi T, Liptai Z, et al. Experiences with multiplex nested PCR and fluorescent antibody tests in the diagnosis of herpes simplex virus type 1 and 2 acute central nervous system infections. [Tapsztalatok a heveny központi idegrendszeri fertőzések herpes simplex virus-1/2 diagnosztikájában a multiplex nested PCR- és a fluoreszcens jelzésű antitestválasz-vizsgálat kombinációjával.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 1896–1903. [Hungarian]
- [31] Kaiser R. Tick-borne encephalitis: clinical findings and prognosis in adults. *Wien Med Wochenschr.* 2012; 162: 239–243.
- [32] Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics and management. *World J Clin Cases* 2015; 3: 430–441.
- [33] Lyons J, McArthur J. Emerging infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep.* 2013; 15: 576–582.
- [34] Gould E, Pettersson J, Higgs S, et al. Emerging arboviruses: why today? *One Health* 2017; 4: 1–13.
- [35] Moriconi M, Rugna G, Calzolari M, et al. Phlebotomine sand fly-borne pathogens in the Mediterranean Basin: human leishmaniasis and phlebovirus infections. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0005660.
- [36] The guideline of National Public Health Center for vaccination in 2019. [A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2019. évi védőoltásokról.] https://www.antsz.hu/data/cms92651/VML2019_NNK_2019_05_08.pdf [Hungarian]
- [37] Kulcsár A. Prevention of infections in patients with absent or dysfunctional spleen: adaptation of international guidelines. [Infekciók megelőzése léphiány és a lép működési zavara esetén: a nemzetközi ajánlások hazai adaptációja.] *LAM* 2013; 23: 406–411. [Hungarian]

(Toldy Erzsébet dr.,
Kaposvár, Szent Imre u. 14/B, 7400
e-mail: toldy.erszebet@gmail.com)