

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Viral central nervous system infections. Literature review

Diana Daščioraitė¹, Gabija Tamaliūnaitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

Abstract

Viruses are common cause of central nervous system (CNS) infections, the expression of which is determined by the patient's age, sex, immune system and the surrounding environment. Viruses can affect the CNS by several mechanisms, either directly on the brain - causing encephalitis, damaging only the lining of the brain to cause meningitis, or acting on several areas of the CNS at the same time to cause encephalomyelitis or meningoencephalitis. Encephalitis is an inflammation of the brain that results in a change in mental status, personality changes, abnormal behavior or speech, and movement disorders. Focal neurological symptoms such as hemiparesis, paralysis or paresthesias may also occur. Meningitis is an inflammation of the lining of the brain and spinal cord, most commonly manifested by neck stiffness, headache, photophobia and rigidity. The most common viruses causing CNS infections are: Herpes simplex, Varicella - zoster, Epstein - Bar, Cytomegal, tick - borne encephalitis, enteroviruses. Viruses are usually detected by cerebrospinal fluid polymerase chain reaction (PCR) looking for the DNA or RNA of the causative agents. Damage to the CNS system is usually detected by computed tomography (CT) of the head. Treatment of viral CNS infections should be initiated as soon as the disease is suspected. All CNS infections are treated symptomatically and the antiviral drug is determined after the causative agent has been identified.

Keywords: central nervous system, infection, meningitis, encephalitis.

Virusinė centrinės nervų sistemos infekcija. Literatūros apžvalga

Diana Daščioraitė¹, Gabija Tamaliūnaitė¹

¹*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas*

Santrauka

Virusai yra gana dažna centrinės nervų sistemos (CNS) infekcijų priežastis, kurios pasireiškimą lemia paciento amžius, lytis, imuninė būklė bei supanti aplinka. Virusai gali paveikti CNS keliais mechanizmais - veikdami tiesiogiai smegenis, ir sukeldami encefalitą, pakenkdami tik smegenų dangalams ir taip sukeldami meningitą, ar tuo pačiu metu veikdami kelias CNS sritis ir sukeldami encefalomielitą arba meningoencefalitą. Encefalitas - galvos smegenų uždegimas, kuris pasireiškia pasikeitusia psichine būsena, asmenybės pokyčiais, nenormaliu elgesiu ar kalba ir judėjimo sutrikimais. Taip pat gali pasireikšti židininiai neurologiniai simptomai, tokie kaip hemiparezė, paralyžius ar parestezijos. Meningitas - galvos ir nugaros smegenų dangalų uždegimas, kuris dažniausiai pasireiškia kaklo sustingimu, galvos skausmu, fotofobija ir rigidiškumu. Dažniausi virusai sukiantys CNS infekcijas yra: Herpes simplex, Varicella - zoster, Epšteino-Bar, Citomegalo, erkinio encefalito (EEV), enterovirusai. Virusai dažniausiai nustatomi atliekant smegenų skysčio polimerazės grandininę reakciją (PGR) ieškant sukėlėjų DNR arba RNR. CNS sistemos pažeidimai dažniausiai nustatomi atliekant galvos kompiuterinę tomografiją (KT). Virusų sukeltų CNS infekcijų gydymas turi būti pradėtas iškart įtarus susirgimą. Visoms CNS infekcijoms yra skiriamas simptominis gydymas, dėl antivirusinių vaistų skyrimo nusprendžiama nustačius sukėlėją.

Raktiniai žodžiai: *centrinė nervų sistema, infekcija, meningitas, encefalitas.*

Įvadas

Centrinės nervų sistemos (CNS) virusinės infekcijos, tokios kaip meningitas, encefalitas ir mielitas yra gana dažnai pastebimos klinikinėje praktikoje visame pasaulyje [1]. Meningitas yra viena dažniausiai pasireiškiančių virusinės CNS infekcijos išraiškų [2, 3]. Virusinių infekcijų, ypač encefalito, klinika gali būti nespecifinė [4, 5]. Šios infekcijos paprastai praeina savaime, tačiau vyresniame amžiuje ir pacientams, kurių imuninė sistema sutrikusi, kova su infekcija gali būti sunkesnė [6]. Ligos sunkumą ir išėitis taip pat lemia sukėlėjų patogeniškumas, virulentiškumas ir imunogeniškumas [7]. Pacientų, sergančių tikėtina virusine CNS infekcija, diagnozavimą apsunkina standartizuoto apibrėžimo trūkumas, didelis virusų, galinčių sukelti tokias infekcijas, skaičius ir palyginti ribotos diagnostikos priemonės [8]. Tikslią CNS infekcijų epidemiologiją gali būti sunku nustatyti dėl ligos simptomų pokyčių per visą ligos procesą [5]. Literatūroje teigiama, kad virusinio encefalito pasireiškimo dažnis pasaulyje per metus yra 2,2 iš 100 000 suaugusiųjų [9, 10]. Mirtingumas nuo virusinio encefalito svyruoja nuo 3,8% iki 7,4% [11, 12].

Etiopatogenezė

Centrinę nervų sistemą gali paveikti įvairūs virusiniai patogenai, kurie sukelia skirtingo sunkumo, paplitimo ir pasireiškimo laiko infekcijas. Nustatyta, kad mažiausiai aštuonios virusų šeimos buvo susijusios su CNS infekcija. DNR virusų - Herpesviridae šeima (Herpes simplex 1 ir 2 virusai, Varicella-zoster virusas, Epstein-Bar virusas, Citomegalo virusas), Polyomaviridae šeima. RNR virusų - Flaviviridae (Erkinio encefalito virusas), Paramyxoviridae (Tymų virusas, Kiaulytės virusas), Picornaviridae (Poliovirusai, Koksaki A ir B virusai, Echovirusai, Enterovirusai), Retroviridae (Žmogaus imunodeficito virusas), Rhabdoviridae (Pasiutligės virusas) ir Togaviridae šeimos (Raudonukės virusas) [13].

Tačiau nepaisant pažangių diagnostikos metodų, nustatyti virusines CNS infekcijas yra nelengva ir iki 80% atvejų sukėlėjas lieka nežinomas [14]. Literatūroje teigiama, kad enterovirusai yra

dažniausia virusinio meningito priežastis visose amžiaus grupėse [15, 16].

Suomijoje buvo atliktas tyrimas norint nustatyti dažniausius virusinio meningito sukėlėjus, paaiškėjo, kad 46% atvejų sukėlėjas buvo enterovirusai, po jų sekė 2 tipo herpes simplex virusas - 31% atvejų, varicella zoster virusas (VZV) sukėlė 11% atvejų ir 1 tipo herpes simplex virusas - 4% [17]. Encefalito virusinė etiologija skirtingose geografinėse vietovėse skiriasi. Nustatyta, kad herpes simplex virusas (HSV) buvo pagrindinis virusinio encefalito sukėlėjas Prancūzijoje, Anglijoje, Ispanijoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) [18 - 20].

Virusinei infekcijai prasidėti visų pirma sukėlėjas turi patekti į šeimininko organizmą įkvėpiant, nurijus arba per odą. Paramyxoviridae šeimos virusai tokie kaip kiaulytės ir tymų, plinta oro lašeliniu būdu, jie turi būti įkvėpiami, kad pasiektų viršutinių kvėpavimo takų gleivinę. Fekaliniu – oraliniu būdu per virškinamąjį traktą gali patekti enterovirusai. Patekę į gleivinę virusai praeina epitelinį barjerą ir sukelia infekciją burnos, ryklės ir žarnyno limfoidiniame audinyje. Į kūną virusai gali patekti ir per odą, pavyzdžiui erkinio encefalito virusas įkandus erkei. Sukėlėjui patekus į organizmą langerhanso ląstelės juos perneša į gretimus limfmazgius [21].

Patekę į organizmą, virusai CNS gali pasiekti dviem keliais – hematogeniniu arba periferiniais nervais [21, 22]. Kai kurie virusai gali infekuoti kraujyje cirkuliuojančius leukocitus ir taip pasiekti smegenų parenchimą. Šis mechanizmas yra žinomas kaip „Trojos arklys“, nes ligos sukėlėjai slypi imuninės gynybos ląstelėse, kurios natūraliai gali praeiti per hematoencefalinį barjerą (HEB) [23]. „Trojos arklio“ mechanizmu per užkrėtus monocitus ar makrofagus į CNS gali patekti žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV) [24]. Kiti virusai tiesiogiai infekuoja kraujagyslių endotelio ląsteles ir taip praeina pro HEB į CNS. Virusai į CNS gali patekti ir per smegenų skilvelių gyslinius rezginius [25, 26]. 1 tipo HSV ir VZV iš pradžių infekuoja keratinocitus ir migruoja į periferinius sensorinius neuronus, pasiekę trišakio nervo mazgą jie ilgai gali būti latentinėje būsenoje kol vėl suaktyvinami.

HSV-1 į CNS gali patekti ir per uoslės nervo neuronus, kurių dendritai tiesiogiai kontaktuoja su nosies gleivine [21].

Virusams patekus į CNS prasideda ląstelių morfologiniai pakitimai ir pažeidimai, kyla imuninis atsakas [27]. Šios reakcijos yra specifinės skirtingiems virusams, joms įtakos turi virusinis tropizmas [13, 21]. Virusinis tropizmas yra specifiskumas, kurį virusas turi tam tikram šeimininko ląstelių tipui, pavyzdžiui smilkininę smegenų skiltį dažniausiai pakenkia HSV, VZV, Epštein-Barr virusas [11]. Virusų inicijuoti ląstelių morfologiniai pakitimai sukelia ne tik smegenų uždegimą, bet ir intensyvią HEB pakenkimą, dėl ko didėja jo pralaidumas ir į CNS gali patekti dar daugiau virusų. Vėliau vyksta apoptozė ir intensyvėja uždegimas.

Nustatyta, kad virusai apsistoję smegenų dangalo ir smegenų skilvelių gleivinės ląstelėse dažniausiai sukelia meningitą, o tie virusai, kurie infekuoja CNS parenchimą, sukelia meningoencefalitą, encefalitą arba mielitą [21].

Klinika

CNS virusinės infekcijos gali sukelti tris sindromus: virusinį (aseptinį) meningitą, encefalitą ir mielitą [28]. Ūminį virusinį meningitą dažniausiai lydi karščiavimas, kaklo sustingimas, galvos skausmas, fotofobija ir rigidiškumas [29]. Encefalitas pasireiškia pasikeitusia psichine būseną, asmenybės pokyčiais, nenormaliu elgesiu ar kalba ir judėjimo sutrikimais. Taip pat gali pasireikšti židininiai neurologiniai simptomai, tokie kaip hemiparezė, paralyžius ar parestezijos. Epilepsijos priepuoliai gali kilti ir meningito ir encefalito atveju [5]. Kai kartu atsiranda meningito ir encefalito simptomai diagnozėje kartais vartojamas terminas meningoencefalitas. Mielitas yra nugaros smegenų uždegimas, jis pasireiškia įvairiais simptomais priklausomai nuo to, kurioje nugaros smegenų vietoje kilo uždegimas. Gali atsirasti judesių nusilpimas, jutimų sutrikimas ir autonominės nervų sistemos funkcijos sutrikimas. Jei encefalitas ir mielitas būna kartu, vartojamas encefalomielito terminas [28].

Herpes simplex virusas

HSV - 2 dažniausiai sukelia meningitą, o HSV - 1 encefalitą [30]. Herpes simplex encefalitas išlieka

vienu labiausiai CNS niokojančių infekcijų, sukeliančių didelį sergamumą ir mirtinumą, nepaisant galimo antivirusinio gydymo. Apie pusę gydytų pacientų miršta arba lieka su sunkiais sutrikimais [31]. HSV meningitas kitaip nei encefalitas dažniausiai išnyksta savaime ir nepalieka liekamųjų neurologinių reiškinių [30].

HSV sukeltos CNS infekcijos diagnostikos aukso standartas yra HSV DNR (HSV-1 ar HSV-2) nustatymas smegenų skystyje atliekant polimerazės grandininę reakciją (PGR) [32]. Esant encefalitui atlikus galvos smegenų MRT gali matytis smilkininės skilties edema arba kraujavimas [1].

Encefalito gydymas turėtų būti pradėtas nedelsiant, skiriama 10 mg/kg IV acikloviro kas 8 valandas 14–21 dienas [31, 32].

Varicella-zoster virusas

VZV gali sukelti įvairias CNS pažeidimus, įskaitant encefalitą, meningitą, meningoencefalitą, mielitą, ūminę smegenėlių ataksiją [33].

Diagnozuojant smegenų skystyje VZV DNR gali būti randamas tik 30% atveju, tačiau VZV IgG antikūnai randami net 90% atveju, dėl to rekomenduojama atlikti abu tyrimus [34].

VZV sukelta CNS infekcija gydoma skiriant 10 - 15 mg/kg IV acikloviro kas 8 valandas 10-14 dienų [32].

Citomegalo virusas

Citomegalo viruso (CMV) infekcija paprastai būna lengva ar besimptomė, tačiau žmonėms su sutrikusiu imunitetu gali išsivystyti sunkios ligos formos [35]. CMV gali sukelti meningitą, encefalitą, mielitą, ventrikuloencefalitą [35, 36].

Esant CMV sukeltam ventrikuloencefalitui atliekant galvos KT gali būti matomas nespecifinis periventrikulinis baltosios medžiagos hiperintensyvumas [37]. Diagnozė galima nustatyti smegenų skystyje radus CMV DNR [38].

Pacientus sergančius CMV encefalitu, paprastai rekomenduojama gydyti antivirusiniais vaistais - gancikloviru, foscarnetu ar jų deriniu. Antivirusiniai vaistai paprastai nerekomenduojami esant izoliuotam meningitui [32, 36].

Epšteina-Bar virusas (EBV)

Epšteina - Bar virusas yra gerai žinomas kaip infekcinės mononukleozės sukėlėjas. Nors dauguma infekcijų yra lengvos eigos, bet virusas gali pažeisti CNS ir sukelti daugybę neurologinių sutrikimų, tokių kaip meningitas, encefalitas, cerebelitas, poliradikulitas, mielitas. Šis virusas taip pat siejamas su pirminėmis CNS limfomomis pacientams, kurie turi įgytą imunodeficito sindromą [39].

EBV sukelta infekcija dažniausiai yra diagnozuojama atlikus smegenų skysčio tyrimą, radus limfocitinę pleocitozę, normalią ar kiek padidėjusią baltymo koncentraciją, bei nepakitusią gliukozės koncentraciją. Aukso standartas nustatant EBV - viruso DNR aptikimas PGR metodu [40, 41]. Smegenų skystyje radus viruso DNR, atsakymus reikėtų interpretuoti derinant su klinika, nes maži kiekiai viruso DNR smegenų skystyje gali būti randami ir nesant EBV infekcijos, santykis tarp PGR metodu rastos viruso DNR ir esamos jo infekcijos dar tiriamas [42]. Ištyrus 101 EBV infekcijos atvejų, kurie pasireiškė CNS pažeidimais, buvo nuspręsta, jog pakitimai radiologiniuose tyrimuose yra prognostinis požymis. Geriausia baigtis buvo tų pacientų, kurių pakitimai buvo stebimi tik viename smegenų pusrutulyje. Didžiausias mirtingumas pastebėtas pacientų, kuriems pakitimai atsirado smegenų kamiene [43].

Pirminės EBV infekcijos dažniausiai reikalauja tik simptominio gydymo. Straipsniai apie gliukokortikoidų skyrimą - kontraversiški. Kai kurie šaltiniai tvirtina, jog kortikosteroidai mažina limfmazgių bei gleivinės patinimą, pagerina būklę esant EVB sukeltam encefalitui. Antivirusiniai vaistai - acikloviras intraveniškai, padeda esant labai sunkiai ligos eigai [44, 45].

Erkinio encefalito virusas (EEV)

EEV gali būti besimptomis arba sukelti į gripą panašius simptomus, ligos eiga gali būti vienfazė arba dvifazė [46]. Skiriamos 3 dažniausios klinikinės EEV formos – meningitas, meningoencefalitas, meningoencefalomielitas/radikuloneuritas [47]. Maždaug pusė atvejų pasireiškia gana sunkiu difuziniu encefalitu [38].

Pagrindinis laboratorinės diagnostikos metodas yra serologinė diagnostika ieškant specifinių IgM ir IgG prieš EEV ELISA metodu [48]. Galvos smegenų MRT turi mažą jautrumą bei specifiskumą EEV diagnostikoje, pakitimai pasireiškia tik apie 18% pacientų [49].

Specifinio antivirusinio erkinio encefalito gydymo nėra, dėl to taikomas simptominis gydymas. Siekiant sumažinti intrakranialinį slėgį, esant indikacijoms, skiriamas manitolis. Esant sunkiai eigai gali būti skiriami gliukokortikoidai [38].

Enterovirusai

Ūmūs CNS pažeidimai, sukelti enterovirusų gali pasireikšti įvairiame amžiuje. Dažniausia forma kuria pasireiškia enterovirusų sukeltas CNS pažeidimas - meningitas, ypač sunkios eigos jis stebimas kūdikiams. Encefaliti pasireiškia rečiau. Tam tikri enterovirusai (poliovirusas, enterovirusas D68, enterovirusas A71) gali pažeisti smegenų kamieno bei stuburo motorinius branduolius bei priekinius ragus, taip sukeldami veidinių ir stuburo nervų paralyžių [50, 51].

Enterovirusų sukeltas meningitas dažniausiai yra nustatomas iš klinikos, o diagnozė patvirtinama išskyrus viruso kultūrą iš smegenų skysčio. Tai padaryti sunku, nes smegenų skystyje būna žema viruso koncentracija. Labai patikima ir jautri virusų nustatymui yra PGR ieškant enterovirusų RNR [52].

Enterovirusų sukelti CNS pažeidimai yra gydomi simptomiškai. Nėra jokių įrodymų, kad kurie nors vaistai pagerintų ligos išėitį [53].

Apibendrinimas

Centrinę nervų sistemą (CNS) saugo labai sudėtinga barjerinė sistema, tačiau nepaisant to patogenai sugeba prasibrauti pro ją ir sukelti ligas. Virusų galinčių sukelti CNS pakenkimus, sąrašas yra platus tačiau dažniausiai infekciją sukelia Herpes simplex, enterovirusai, Varicella zoster, Citomegalo, Epšteina - Bar, ŽIV, erkinio encefalito virusai. Patogenų sukeltas pažeidimas gali atsirasti skirtingose anatomicinėse srityse, tokiose kaip smegenų dangalas (meningitas), smegenų parenchima (encefalitas) ir nugaros smegenys (mielitas), arba tuo pačiu metu keliose srityse (meningoencefalitas, encefalomielitas) ir sukelti įvairius simptomus būdingus pažeistai vietai. Diagnostika ir gydymo

principai priklauso nuo galimo sukėlėjo. Greitas gydymas antivirusiniais vaistais gali pagerinti išėitis ir paprastai pradedamas empiriškai įtarus virusinį encefalitą, tačiau jis veiksmingiausias tik HSV ir VZV atveju.

Literatūros sąrašas

1. Big C., Reineck L.A., and Aronoff D.M.: Viral infections of the central nervous system: a case-based review. *Clin Med Res* 2009; 7: pp. 142-146
2. Michael B.D., Sidhu M., Stoeter D., Roberts M., Beeching N.J., Bonington A., et al: Acute central nervous system infections in adults—a retrospective cohort study in the NHS North West region. *QJM* 2010; 103: pp. 749-758
3. Irani David N.: Aseptic meningitis and viral myelitis. *Neurol Clin* 2008; 26: pp. 635-655
4. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47:303–327
5. Bookstaver, P Brandon et al. “Management of Viral Central Nervous System Infections: A Primer for Clinicians.” *Journal of central nervous system disease* vol. 9 1179573517703342. 1 May. 2017
6. Ben Abid F, Abukhattab M, Ghazouani H, et al. Epidemiology and clinical outcomes of viral central nervous system infections. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2018 Aug;73:85-90.
7. Sejvar J. Neuroepidemiology and the epidemiology of viral infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:67–87
8. Mantke O.D., Vaheri A., Ambrose H., Koopmans M., De Ory F., Zeller H., et al: Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13: pp. 1854-1861
9. Solomon T., Michael B.D., Smith P.E., Sanderson F., Davies N.W., Hart I.J., et al: Management of suspected viral encephalitis in adults—association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect* 2012; 64: pp. 347-373
10. Jmor F., Emsley H.C., Fischer M., Solomon T., and Lewthwaite P.: The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virol J* 2008; 5: pp. 134
11. Glaser C.A., Honarmand S., Anderson L.J., Schnurr D.P., Forghani B., Cossen C.K., et al: Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: pp. 1565-1577
12. Le V.T., Phan T.Q., Do Q.H., Nguyen B.H., Lam Q.B., Bach V., et al: Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one year prospective study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: pp. e854
13. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:8562805.
14. Tan L.V., Thai L.H., Phu N.H., Nghia H.D., Chuong L.V., Sinh D.X.: Viral aetiology of central nervous system infections in adults admitted to a tertiary referral hospital in southern Vietnam over 12 years. *PLoS Negl Trop Dis* Kadambari S, Gormley S, Young Z, Beckley R, Gantlett K, Orf K, Blakey S, Martin NG, Kelly DF, Heath PT, Nadel S, Pollard AJ. Childhood meningitis in the conjugate vaccine era: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015 Mar;100(3):292-4
15. Mijovic H, Sadarangani M. To LP or not to LP? Identifying the Etiology of Pediatric Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6S Suppl 1):S39-S42.
16. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P *Neurology*. 2006 Jan 10; 66(1):75-80.
17. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Färkkilä M, Järvinen A, Kinnunen E, Koskiniemi S., et al: Study Group. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirool*. 2001 Oct;7(5):400-8

18. Sadarangani M, Willis L, Jarrin I, Sellier P., Lopes A., Morgand M., Makovec T., Delcey V., et al: Etiologies and management of aseptic meningitis in patients admitted to an internal medicine department. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:
19. De Ory F., Avellón A., Echevarría J.E., Sánchez-Seco M.P., Trallero G., Cabrerizo M., et al: Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study. *J Med Virol* 2013; 85: pp. 554-562
20. Desmond R.A., Accortt N.A., Talley L., Villano S.A., Soong S.J., and Whitley R.J.: Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: pp. 2409-2414
21. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol.* 2015;11:44–54.
22. Rice P. Viral meningitis and encephalitis. *Medicine.* 2013;41(12):678–82.
23. D.B. McGavern, S.S. Kang Illuminating viral infections in the nervous system *Nat. Rev. Immunol.*, 11 (2011), pp. 318-329
24. M. Kaul, G.A. Garden, S.A. Lipton Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia *Nature*, 410 (2001), pp. 988-994
25. Verma S, Lo Y, Chapagain M, Lum S, Kumar M, Gurjav U, Luo H, Nakatsuka A, Nerurkar VR: West Nile virus infection modulates human brain microvascular endothelial cells tight junction proteins and cell adhesion molecules: transmigration across the in vitro blood–brain barrier. *Virology* 2009, 385:425-433.
26. Coyne CB, Kim KS, Bergelson JM: Poliovirus entry into human brain microvascular cells requires receptor-induced activation of SHP-2. *EMBO J* 2007, 26:4016-4028.
27. Thompson C, Kneen R, Riordan A, Kelly D, Pollard AJ. Encephalitis in children. *Arch Dis Child.* 2012;97(2):150–61
28. Jubelt B., Simionescu L.E. (2019) Infectious Diseases of the Nervous System. In: Rosenberg R. (eds) *Atlas of Clinical Neurology*. Springer, Cham.
29. Logan S.A., and Macmahon E.: Viral meningitis. *BMJ* 2008; 336: pp. 36-40
30. Newton D.W., Ginocchio C.C. (2016) Viral Infections of the Central Nervous System. In: Leonard D. (eds) *Molecular Pathology in Clinical Practice*. Springer, Cham.
31. Whitley RJ *Antiviral Res.* 2006 Sep; 71(2-3):141-8
32. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ, Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 1; 47(3):303-27.
33. Kaewpoowat Q, Salazar L, Aguilera E, Wootton SH, Hasbun R *Infection.* 2016 Jun; 44(3):337-45.
34. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Laming AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis.* 2013;57(8):1114–28.
35. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J.* 2008;5:47.
36. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes.* 2004;11(Suppl 2):95A–104A.
37. Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ *Radiographics.* 2008 Nov-Dec; 28(7):2033-58.
38. Studahl, M., Lindquist, L., Eriksson, BM. et al. Acute Viral Infections of the Central Nervous System in Immunocompetent Adults: Diagnosis and Management. *Drugs* 73, 131–158 (2013).
39. Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system. *Herpes.* 2004;11(Suppl 2):120A–7A.
40. Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, et al. Hematogenously spread herpesviruses are detected as frequently as neuronally spread herpesviruses in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction assay. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):216–8.
41. Davies NW, Brown LJ, Gonde J, et al. Factors influencing PCR detection of viruses in cerebrospinal fluid of patients with suspected CNS infections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(1):82–7.

42. Weinberg A, Bloch KC, Li S, Tang YW, Palmer M, Tyler KL. Dual infections of the central nervous system with Epstein–Barr virus. *J Infect Dis.* 2005;191(2):234–7.
43. Abul-Kasim K, Palm L, Maly P, et al. The neuroanatomic localization of Epstein–Barr virus encephalitis may be a predictive factor for its clinical outcome: a case report and review of 100 cases in 28 reports. *J Child Neurol.* 2009;24(6):720–6.
44. DelleMijn PL, Brandenburg A, Niesters HG, et al. Successful treatment with ganciclovir of presumed Epstein–Barr meningo-encephalitis following bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(2):311–2.
45. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, et al. NIH conference. Epstein–Barr virus infections: biology, pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1993;118(1):45–58.
46. Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):159–84.
47. Kaiser R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2012;162(11– 12):239–43
48. Taba P, Schmutzhard E, Forsberg P, Lutsar I, Ljøstad U, Mygland, et al. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tickborne encephalitis. *European Journal of Neurology.* 2017;24(10):e61-1214.
49. Marjelund S, Tikkakoski T, Tuisku S, et al. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis: report of four cases and review of the literature. *Acta Radiol.* 2004;45(1):88–94.
50. Fowlkes AL, Honarmand S, Glaser C, Yagi S, Schnurr D, Oberste MS, Anderson L, Pallansch MA, Khetsuriani N. Enterovirus-associated encephalitis in the California encephalitis project, 1998-2005. *J Infect Dis.* 2008 Dec 1;198(11):1685-91. doi: 10.1086/592988. PMID: 18959496.
51. Huang C, Morse D, Slater B, Anand M, Tobin E, Smith P, Dupuis M, Hull R, Ferrera R, Rosen B, Grady L. Multiple-year experience in the diagnosis of viral central nervous system infections with a panel of polymerase chain reaction assays for detection of 11 viruses. *Clin Infect Dis.* 2004 Sep 1;39(5):630-5. doi: 10.1086/422650. Epub 2004 Aug 11. PMID: 15356774.
52. Skrodenienė, Erika. "Ūminių centrinės nervų sistemos infekcijų sukėlėjai, mikrobiologinės diagnostikos galimybės, antibiotikoterapija." *Biomedicina. Kaunas: Sveikatingumo ir medicinos reklamos centras, 2002, t. 2, Nr. 1 (2002).*
53. Jain S, Patel B, Bhatt GC *Pathog Glob Health.* 2014 Jul; 108(5):216-22.