

KLINIČKI ZNAČAJ ELEKTROENCEFALOGRAFSKIH PROMJENA U DJECE S KRPELJNIM MENINGOENCEFALITISOM: TRIDESETOGODIŠNJE RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

LJILJANA MIŠIĆ MAJERUS¹, ZLATKO SABOL², ROMAN POJE³, MAJA TOTH MRŠIĆ⁴, NEVENKA BUJIĆ¹, OKTAVIJA ĐAKOVIĆ RODE⁵

U odnosu na odraslu populaciju djeca mnogo rjeđe obolijevaju od krpeljnog meningoencefalitisa (KME), imaju mnogo povoljniji klinički tijek bolesti, s manje trajnih posljedica, ali učestalije pokazuju promjene na EEG-u. Cilj ovog rada bio je utvrditi prevalenciju i osobitosti abnormalnosti u EEG-u djece s KME-om te njihovu korelaciju s kliničkom prezentacijom bolesti. Retrospektivnim istraživanjem, koje je obuhvaćalo tridesetogodišnje razdoblje (1979. do 2009.), uključeno je 103-je djece (77 dječaka i 26 djevojčica) u dobi od 2 do 14 godina, s potvrđenom akutnom infekcijom virusom KME. U većine djece (70,0%) obavljen je EEG u tijeku akutne faze bolesti. Klinički se bolest u 68/103 (66,0%) djece očitovala seroznim meningitisom i u 35/103 (34,0%) meningoencefalitisom (ME), bifaznog tijeka u 86-ero (83,4%) djece. Normalan nalaz imalo je 23/72 (32,0%), graničan s nespecifičnim promjenama 2/72-je (3,0%), a patološki 47/72 (65,0%) djece. Abnormalan nalaz najčešće se prezentirao po tipu spore difuzne disritmije – 31/72 (43,1%) bolesnika, spore žarišne disritmije – 14/72 (19,4%) te paroksizmalne generalizirane spore disritmije u 2/72 (2,8%) ispitanika. Normalizacija EEG nalaza nastupila je nakon jednog do tri mjeseca od inicijalne procjene u 38/47 (81,0%) bolesnika. U devetero djece (19,1%) obavljana su kontrolna EEG snimanja, ali ne do normalizacije nalaza. Spora difuzna disritmija najčešći je tip elektroencefalografskih promjena u djece s KME-om. Ne postoji značajna korelacija između EEG nalaza i kliničke prezentacije bolesti.

Deskriptori: KRPELJNI MENINGOENCEFALITIS; ELEKTROENCEFALOGRAFIJA; DIJETE, PREDŠKOLSKO; DIJETE; ADOLESCENT

UVOD

Krpeljni meningoencefalitis (KME) akutna je, flavivirusom uzrokovana infekcija središnjeg živčanog sustava (SZS), koju u srednjoj Europi na čovjeka najčešće prenosi šumski krpelj *Ixodes ricinus*. U prirodnim žarištima prosječno je virusom KME inficirano između 0,1% do 5,0% krpelja (1-3). Na godinu se zbog te bolesti hospitalizira oko 3000 bolesnika (4). Naj-

veća incidencija zabilježena je u Latviji sa 30 slučajeva/100000 stanovnika na godinu (5). Bolest ima sezonski karakter pojavljivanja s najvećim pobolom u proljetno-ljetnim mjesecima. Manifestna infekcija može pokazivati sve prijelaze od laganog meningitisa do teškog meningoencefalitisa (ME), s mijelitisom ili bez njega.

Iako su u endemskim područjima podjednako izloženi ubodima krpelja, djeca mnogo rjeđe obolijevaju od KME-a u usporedbi s odraslim bolesnicima. Djeca i adolescenti općenito imaju mnogo povoljniji tijek KME-a, s većom prevalencijom seroznog meningitisa (> 60,0%). Rjeđe se bolest očituje poremećajem svijesti, ataksijom, parezama kranijalnih i spinalnih živaca. Liječenje kraće traje, izostaju trajne posljedice i obično nema potrebe za rehabilitacijom. Međutim, djeca s KME-om češće imaju abnormalan EEG i leukocitozu periferne krvi (6-15). No istraživanja Č i ž m a n a (16) i R a k a r o v e (17) pokazuju da KME i u

dječjoj dobi može imati težak tijek s povremenim ili trajnim učinkom na kakvoću svakodnevnog života zbog neuroloških i/ili psihijatrijskih posljedica. Sklonost težem tijeku imaju dječaci stariji od sedam godina (18-19). Ima i izuzetaka - najmlađi dosad opisani bolesnik s KME-om je novorođenče staro 17 dana s posljedičnim teškim neurološkim sekvellama (20). Smrtni ishod zabilježen je samo u jednog 11-godišnjeg dječaka (10). Do danas nije otkriven specifičan lijek s učinkom na virus KME. Aktivna, kontinuirana imunizacija jedina je mogućnost kontrole KME-a i preporuča se svim osobama starijim od jedne godine, koje obitavaju u visokorizičnim endemskim područjima ili koje profesionalno ili radi rekreacije češće u njima borave (21).

CILJ RADA

Cilj rada bio je istražiti učestalost i osobitosti abnormalnih EEG nalaza u dje-

¹ Djelatnost za infektivne bolesti, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica

² Poliklinika za dječje bolesti „Dr. Sabol“

³ Odjel neurologije, Djelatnost za neurologiju, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica

⁴ Dječji odjel, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“, Koprivnica

⁵ Odjel za virologiju, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. Ljiljana Mišić Majerus, Ulica Tome Blažeka 10, 48000 Koprivnica, e-mail: ljiljana.majerus@hi.t-com.hr

ce s KME-om te korelaciju EEG abnormalnosti s kliničkom prezentacijom bolesti.

BOLESNICI I METODE RADA

Retrospektivno istraživanje uključilo je djecu s KME-om koju smo od 1. siječnja 1979. do 31. prosinca 2009. godine liječili u Djelatnosti za infektivne bolesti i Djelatnosti za pedijatriju Opće bolnice "Dr. Tomislav Bardek" u Koprivnici. U istraživanje su prema zadanim kriterijima uključena djeca obaju spolova, u dobi do 15 godina, s potvrđenom akutnom infekcijom virusom KME-a, djeca koja su do nastupa sadašnje bolesti imala uredan psihomotorni razvoj, djeca u koje nije dokazana istodobna infekcija s *Borrelia burgdorferi sensu lato* (BBSL). Podatke o bolesniku prikupili smo iz povijesti bolesti i medicinske dokumentacije njihovih primarnih pedijatar i liječnika obiteljske medicine.

Potvrđeni slučaj KME-a definiran je kao febrilan bolesnik s kliničkim simptomima/znacima meningitisa/ME, pleocitozom ($> 5 \times 10^6$ stanica/L) u lumbalnome likvoru i prisutnošću serumskih IgM i IgG protutijela na virus KME.

Za dokaz serumskih protutijela na virus KME rabljen je od 1979. do 1996. godine test reakcije vezanja komplementa (RVK). Četverostruki porast titra protutijela u parnim serumima (ili serokonverzija) uz odgovarajući klinički i likvorski nalaz tumačili smo kao pozitivan. Od 1997. godine serumski IgM i IgG protutijela određivali smo imunoenzimskim testom ELISA (Immuno-zyme FSME, Immuno AG Vienna, Austria), koji je obavljen prema uputi proizvođača (22). Prisutnost IgM protutijela ili serokonverziju IgG protutijela (nakon negativnog nalaza u inicijalnom uzorku seruma) u obrađenim serumima smatrali smo nedvojbenim dokazom akutne infekcije.

Za dokaz serumskih i likvorskih IgM i IgG protutijela na *Borrelia burgdorferi sensu lato* (BBSL) (testiranje smo započeli 1986. godine) rabili smo test indirektno imunofluorescencije (engl. *indirect immunofluorescence assay, IIFA*) bez apsorpcije (23). Kao antigen rabljen je BBSL serotip 2 identificiran kao *Borrelia afzelli*. Titar serumskih protutijela jednak ili viši od 1:256, i likvorskih protutijela jednak ili viši od 1:16 tumačili smo kao pozitivan nalaz (24). Uzorci seruma uzeti su u akutnom i rekonvalescentnom stadiju bolesti, u razmaku od četiri do šest tjedana nakon

prvog pregleda. Serumi i likvor naših bolesnika obrađeni su u Odjelu za virologiju sadašnjeg Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Zagrebu, Odjelu za virologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu i Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Ljubljani.

ELEKTROENCEFALOGRAM

Za svakog bolesnika prvo EEG snimanje u budnosti i spavanju učinjeno je u afebrilnom stanju tijekom prvih deset dana bolesti. EEG nalaze smo klasificirali na normalne, granične i abnormalne. Nakon otpusta iz bolnice tijekom ambulantnih kontrola EEG snimanja obavljana su sve do normalizacije nalaza ili trajnih promjena u EEG-u. EEG-i su snimani na 8, 12 i 16 kanalnim analognim aparatima, uz primjenu provokacijskih metoda snimanja-fotostimulacije a u djece iznad treće godine i hiperventilacije. Analizu i klasifikaciju svih nalaza obavio je subspecialist neuropedijatar.

REZULTATI

Postavljene uvjete ispravne dijagnoze KME-a zadovoljilo je 103-je bolesnika, 77 (74,7%) dječaka i 26 (25,2%) djevojčica u dobi od dvije do 14 godina (srednja vrijednost $10,2 \pm 3,35$). Većina bolesnika, njih 85-ero (82,5%), pripadala je skupini školske dobi, a 18-ero (17,4%) predškolske dobi. Niti u jednog djeteta nije bila prethodno provedena aktivna imunizacija protiv KME-a. Klinički se bolest u 68-ero (66,0%) djece očitovala seroznim meningitisom i u 35-ero (34,0%) ME-om, bifaznog tijeka u 86-ero (83,4%) djece. Trajne posljedice uočene su samo u jedne sedmogodišnje djevojčice (0,9%). Smrtnih slučajeva nije bilo.

Inicijalni EEG, u razdoblju između trećeg i desetog dana meningoencefalitičke (ME) faze bolesti (srednja vrijednost 6,9 dana) učinjen je u 72-je (69,9%) djece.

Raspodjela inicijalnih EEG nalaza prikazana je tablici 1, a tip EEG abnormalnosti u tablici 2. Abnormalni nalazi su podijeljeni u tri tipa promjena: 1. difuzno sporo disritmički promijenjen nalaz (DSD) s difuznom generaliziranom pojavom sporih delta-theta valova; 2. fokalno sporo disritmički promijenjen nalaz (FSD) s pojavom sporih valova iznad određenih regija; 3. paroksizmalno sporo disritmički promijenjen nalaz (PSD) u obliku paroksizmalnih generaliziranih sporih valova.

Tablica 1. Raspodjela inicijalnih EEG nalaza u djece s KME-om (n=72)

Table 1. Distribution of initial electroencephalography (EEG) findings in children with tick-borne encephalitis (n=72)

EEG nalaz/EEG finding	Broj bolesnika/Number of patients	%
Normalan/Normal	23	31,94
Graničan/Borderline	2	2,78
Nenormalan/Abnormal	47	65,28
Ukupno/Total	72	100

Tablica 2. Raspodjela abnormalnih EEG nalaza u djece s KME-om (n=47)

Table 2. Distribution of abnormal electroencephalography (EEG) findings in children with tick-borne encephalitis (n=47)

EEG nalaz/EEG finding	Broj bolesnika/Number of patients	%
DSD	31	43,1
FSD	14	19,4
PSD	2	2,8

DSD = difuzno sporo disritmički promijenjen nalaz/diffuse slow dysrhythmic finding

FSD = fokalno sporo disritmički promijenjen nalaz/focal slow dysrhythmic finding

PSD = paroksizmalno sporo disritmički promijenjen nalaz/paroxysmal slow dysrhythmic finding

Tablica 3. Razdoblje (u mjesecima) do normaliziranja EEG nalaza u djece s KME-om (n=39)

Table 3. Monthly periods before normalization of electroencephalography (EEG) findings in children with tick-borne encephalitis (n=39)

Mjeseci/Months	Broj bolesnika/Number of patients	%
1-2	24	61,54
3-4	9	23,08
5-6	2	5,13
7-12	2	5,13
13-24	1	2,56
≥ 25	1	2,56
Ukupno/Total	39	100

Iz tablica se vidi da je abnormalan nalaz EEG-a bio prisutan u 47/72 (65,2%) djece, najčešće po tipu difuzne spore disritmije u 31/72 (43,1%) ispitanika. Fokalno sporo disritmički promijenjen nalaz imalo je 14/72 (19,4%), a paroksizmalno sporo disritmički promijenjen nalaz 2/72 (2,8%) djece. Razdoblja (u mjesecima) do normalizacije EEG nalaza prikazana su u tablici 3. EEG praćenje do normalizacije nalaza završilo je 37-ero djece s abnormalnim i jedno s graničnim nalazom. Normalizacija je u većine djece uslijedila između jednog do dva mjeseca (63,1%) i između tri i četiri (21,0%), a samo u šeste-

Tablica 4. Korelacija EEG nalaza i kliničkih osobitosti bolesti u djece s KME-om (n=72)

Table 4. Correlation between electroencephalography (EEG) findings and clinical characteristics of children with tick-borne encephalitis (n=72)

EEG nalaz/ EEG finding	Uredan kliničko neurološki pregled/ Normal clinical neurologic examination	Poremećaj svijesti/ Consciousness disturbance	Žarišni neurološki simptomi i znaci/ Focal neurologic symptoms and signs	Poremećaj svijesti i žarišni neurološki simptomi i znaci/ Consciousness disturbance and focal neurologic symptoms and signs	Ukupno/ Total
DSD	15	4	3	9	31
FSD	7	4	3	0	14
PSD	1	0	1	0	2
Graničan/ Borderline	1	0	0	1	2
Uredan/ Normal	18	2	1	2	23
Ukupno/ Total	42 (58,33 %)	10 (13,89 %)	8 (11,11 %)	12 (16,67 %)	72 (100 %)

DSD = difuzno sporo disritmički promijenjen nalaz/diffuse slow dysrhythmic finding

FSD = fokalno sporo disritmički promijenjen nalaz/focal slow dysrhythmic finding

PSD = paroksizmalno sporo disritmički promijenjen nalaz/paroxysmal slow dysrhythmic finding

ro (15,7%) između pet do 27 mjeseci. U jedne djevojčice primarno generalizirana epilepsija javila se kao trajna posljedica KME-a. U devetero djece (19,1%) obavljena su kontrolna EEG snimanja, ali ne do normalizacije nalaza. EEG snimanje nije učinjeno u 31-og (30,0%) našeg ispitanika. Korelaciju EEG nalaza i kliničku prezentaciju bolesti prikazali smo u tablici 4. Od 47-ero djece s abnormalnim EEG nalazom 23-je (48,9%) imalo je uredan klinički neurološki status, a u petero djece (21,7%) s urednim EEG nalazom imalo je neurološka odstupanja u obliku poremećaja svijesti i /ili žarišne simptome / znakove afekcije SZS-a.

RASPRAVA

Naše sadašnje istraživanje pokazalo je da smo elektroencefalografsko ispitivanje nastojali primijeniti u akutnoj fazi bolesti kao rutinsku metodu u djece s KME-om i njome smo obuhvatili većinu bolesnika (70,0%) u promatranom razdoblju (1979. do 2009. godine). Iako smo prve bolesnike s KME-om dijagnosticirali 1959. godine, EEG ispitivanje uključili smo u rutinsku pretragu tek 1973. godine. Sama snimanja nisu provedena u dijagnostičke svrhe. Cilj im je bio evaluirati već postavljenu kliničku dijagnozu, osobito u slučajevima kad još nisu bili prisutni žarišni znaci, ali se na temelju poremećaja svijesti već moglo pomišljati na komponentu afekcije cerebralnog parenhima.

U literaturi nalazimo vrlo malo podataka o nalazima EEG-a u djece s KME-om.

Većina autora opisuje epidemiološke, kliničke i laboratorijske osobitosti bolesti, a EEG učinjen u malog broja djece spominje se tek u nekoliko rečenica, ili se taj podatak uopće ne navodi (6-18). Falk i sur. (8) retrospektivno su istraživali osobitosti KME-a u 80-ero djece, od kojih petero sa znacima encefalitisa. EEG nije uključen u istraživanje. U četrnaestogodišnjem razdoblju (od 1963. do 1974. godine) Harasek (9) je liječio 38-ero djece zbog KME-a, trinaestero s encefalitisom. U dvoje djece spominju se „dugotrajne EEG promjene“. Retrospektivno istraživanje Messner – a (10) obuhvatilo je 93-je djece s KME-om. Samo u petero djece s encefalitisom učinjen je EEG. Nalazi su pokazivali nespecifične promjene. Normalizacija nalaza uslijedila je u razdoblju od tri do šest mjeseci. Dvanaestogodišnja djevojčica iz iste skupine, koja se peti dan ME faze očitovala generaliziranim konvulzijama, imala je uredan EEG nalaz. Nakon oporavka napadaji se nisu ponovili. Helvig i sur. (11) u šestoro od 13-ero svojih ispitanika zabilježili su nespecifične EEG promjene. U troje djece nalazi su se normalizirali između tri i pol i dvanaest mjeseci. U razdoblju od 1981. do 2005. godine Fritsch i sur. (12) proveli su retrospektivno istraživanje štajerske djece s KME-om. Dijagnoza je potvrđena u 116-ero djece, mlađe od 16 godina. Od 24-ero (20,7%) djece s encefalitisom samo u devetero je obavljeno EEG snimanje. Petero te djece imalo je difuzno sporo disritmički promijenjen nalaz, a četvero srednje do teške

abnormalnosti. U retrospektivnom istraživanju (između 1959. do 2000. godine) Lesničar i sur. (13) analizirali su 471 djeteta s KME-om, od kojih se njih 139-ero (37,5%) očitivalo znacima encefalitisa. EEG snimanje učinjeno je tek u njih 27-ero (19,4%), od kojih je u 14-ero (51,8%) zabilježena difuzna spora aktivnost. Nalazi su se u većine djece normalizirali između dva do četiri tjedna. Uspoređujući epidemiološke i kliničke osobitosti KME-a u djece i odraslih bolesnika s KME-om Logar i sur. (14) samo spominju EEG snimanje, ali bez navođenja rezultata. Čizman i sur. (16) opisuju sedmero djece s teškim tijekom KME-a, svi su imali abnormalan EEG nalaz. Rakarova (17) je od 55/146 djece s prisutnim znacima encefalitisa u 43-je zabilježila abnormalan EEG nalaz - najčešće difuzne promjene, fokalne samo u dvoje s vrlo teškim kliničkim tijekom bolesti, od kojih se u jednog bolesnika javila epilepsija kao trajna posljedica bolesti. U svojim istraživanjima Kaiser (6, 19) je utvrdio višu prevalenciju abnormalnih EEG nalaza u djece (87,0%) nego u odraslih bolesnika (77,0%) i adolescenata (75,0%) s KME-om.

U našem istraživanju prevalencija promijenjene bioelektričke aktivnosti u akutnoj fazi bolesti KME-a bila je 65,0%, najčešće po tipu difuzne spore disritmije (43,0%). Fokalno sporo disritmički promijenjen nalaz bio je prisutan u 19,0% bolesnika, dok je 3,0% imalo paroksizmalno sporo disritmičke promjene. Nespecifične promjene nađene su u 3,0% djece. U bolesnika s pozitivnim sindromom meningealnog nadražaja EEG nalaz je u većini slučajeva bio ili je još unutar granica normale, ili lakše nespecifično promijenjen. U slučaju ME-a nalazi su pokazivali sve prijelaze od lagane disritmije preko postraničnih regija, preko fokalnih pa sve do difuzno abnormalnih nalaza, s paroksizmalnom komponentom ili bez nje.

Naši rezultati podudarni su sa zbirnim rezultatima dosadašnjih istraživanja u kojima je najčešće zabilježeno difuzno usporenje cerebralne električne aktivnosti, dok su žarišne promjene rijetke (17, 25-28). Stupanj usporenja ovisi o težini i rasprostranjenosti upalnog procesa unutar moždanog parenhima, stupnju poremećaja svijesti i drugim sistemskim i metaboličkim čimbenicima (27, 29-30).

Prevalencija abnormalnih EEG nalaza u tijeku virusnih meningitisa je različita: u meningitisu uzrokovanom Coxsackie

virusima 14,0% (31), ECHO virusima 26,0% (31-32), a virusom parotitisa 28,3% do 47,0% (28, 33-35). U istraživanju Schmidta i Hofmanna (33) abnormalni EEG nalaz imalo je 47,0% bolesnika s parotitis meningitisom, a u istraživanju Beusa i sur. (28) 28,3%. Gibbs (31) je u bolesnika s parotitisom, ali bez afekcije SŽS-a, zabilježio čak 33,0% abnormalnih EEG-a. Abnormalan EEG nalaz Gibbs (36) je utvrdio i tijekom nekomplikiranih infekcija dječje dobi, uključujući morbile, varicele, rubeolu i skarlatinu. U bolesnika s KME-om EEG abnormalnosti mogu biti prisutne u I. inicijalnoj fazi bolesti (37-39).

Usporedba naših rezultata s rezultatima drugih dosadašnjih istraživanja (12-13) pokazala je da smo na našem endemskom području tijekom tridesetogodišnjeg razdoblja hospitalizirali relativno mali broj djece zbog KME-a - približno troje djece na godinu. Klinički se bolest u većine bolesnika očitovala seroznim meningitisom. Najčešći znaci encefalitisa bili su poremećaj svijesti i smetnje ravnoteže i koordinacije pokreta (uključujući tremor). Prevalencija encefalitisa uobičajeno je manja od prevalencije meningitisa, ali su njihove stope vrlo različite od istraživanja do istraživanja (6, 8-18, 33, 40-45). Ove razlike nisu posljedica različitih značajki opisanih populacija ispitanika, niti razlika u patogenosti virusa koji kruže u određenoj sredini, već je najvjerojatnije posljedica različitih dijagnostičkih kriterija koji su rabljeni u postavljanju dijagnoze. I dok pojedini istraživači u te kriterije uključuju i abnormalni EEG nalaz (6, 13, 45), drugi uključuju samo žarišno disritmički promijenjene nalaze (43). Većina taj kriterij uopće i ne spominje (12, 35, 41). Pollak i sur. zaključuju da se abnormalni EEG nalaz u odsutnosti poremećaja svijesti i/ili žarišnih neuroloških simptoma/znakova afekcije SŽS-a ne može uzeti kao dokaz encefalitisa. Baš na toj postavci temeljila se i naša dijagnoza encefalitisa u djece inficirane virusom KME. Mi smo abnormalan EEG nalaz bez kliničkih neuroloških simptoma/znakova bolesti zabilježili u 23-je djece, od kojih je 15-ero (65,2%) imalo DSD, sedmero (30,4%) FSD i jedno (4,3%) PSD promijenjen nalaz.

Kaiser je (6) u razmatranje uključio EEG nalaz samo u onih bolesnika s KME-om u kojih je snimanje obavljeno unutar prva tri dana hospitalizacije. Abnormalne nalaze, uključujući difuznu sporu disritmiju i intermitentno žarišno

promijenjen EEG, zabilježio je u 77,0% ispitanika, podjednake učestalosti u onih s ME-om i meningoencefalomijelitisom (MEM).

U naših bolesnika EEG snimanje obavljali smo između trećeg i desetog dana ME faze bolesti. Abnormalnosti smo zabilježili već u prvom inicijalnom snimanju. Izuzetak je 11-godišnja djevojčica koja je imala uredan EEG nalaz peti dan akutne bolesti, a tek je osmi dan nalaz bio žarišno sporo disritmički promijenjen, normalizacija je uslijedila u razdoblju od tri mjeseca.

Može se smatrati da se većina EEG promjena normalizira u ranoj rekonvalescenciji, iako nedostaju veće studije koje bi to nedvojbeno dokazale. Raspoložive studije uglavnom su u istraživanje uključile mali broj djece, a vremensko razdoblje do normalizacije nalaza je različito: od dva tjedna do 12 mjeseci, ili se spominju samo „dugotrajne EEG promjene“ (9-11, 13, 17, 37-39). Istražujući EEG promjene u bolesnika s KME-om Lehtinen i sur. (39) utvrdili su da EEG abnormalnosti mogu perzistirati godinama, čak doživotno nakon nestanka kliničkih simptoma bolesti. Schmolek i sur. (43) jedna je od rijetkih koja izvještava o rezultatima longitudinalnog istraživanja neuroloških, psihijatrijskih i EEG nalaza u 19-ero djece 6 i 11 godina nakon KME-a (srednja vrijednost 3,2 godine). Lagano do umjereno difuzno usporen EEG nalaz još i sad je bio prisutan u 60,0%, ispitanika, a trajni poremećaj pozornosti i koncentracije imalo je 26,0% ispitanika nakon KME-a. Autorica zaključuje da se ovako visoki postotak opisanih promjena u djece, koja uobičajeno imaju blaži klinički tijek bolesti u odnosu na odrasle bolesnike, može utvrditi samo u slučaju pomnog ciljana i prospektivno provedenog istraživanja.

Mi smo prekidali daljnje EEG praćenje u slučajevima kad su djeca kod otpusta iz bolnice imala normalan EEG, a klinički pokazivala sve znakove cjelovitog oporavka. Ako je i unatoč normalizaciji kliničke slike kao i odgovarajućih laboratorijskih parametara, i dalje perzistirao abnormalni EEG nalaz, nastavili smo longitudinalno EEG praćenje sve do normalizacije nalaza. Smatrali smo da je tada uz infektološku obradu bila indicirana i neurološka opservacija. U većine naših malih ispitanika EEG nalazi su se normalizirali između prvog i četvrtog mjeseca. U šestero djece to je razdoblje bilo relati-

vno dugo - između 5 i 27 mjeseci. Tijekom tog razdoblja nismo zabilježili nikakve simptome/znake postencefalitičkog sindroma (PES) i/ili trajne posljedice. Izuzetak je sedmogodišnja djevojčica sa srednje teškim tijekom KME-a i inicijalnim EEG nalazom koji je bio difuzno sporo disritmički promijenjen. Bila je otpuštena iz bolnice u općem dobrom stanju. Nakon tjedan dana razvila je lijevostranu hemiparezu, a tri mjeseca poslije imala i prvi generalizirani epileptički napadaj. EEG je pokazivao paroksizmalne generalizirane, disritmičke promjene, pa joj je uvedena kontinuirana antiepileptička terapija s valproatom. Hemiparezu i epileptički napadaj tumačili smo kao trajnu posljedicu KME-a. Među našim ispitanicima bilo je devetero djece s inicijalnim abnormalnim EEG nalazom, koja su dolazila na kontrolne preglede, ali EEG praćenje nije provedeno do normalizacije nalaza. Tijekom pisanja ovog rada uspostavljen je kontakt s obiteljskim liječnicima i roditeljima ovih bolesnika i na temelju heteroanamnestičkih podataka mogli smo zaključiti da u navedene djece nisu nastupile nikakve psihoneurološke posljedice nakon KME-a.

Istražujući EEG promjene u tijeku virusnih encefalitisa, Beus i sur. (28) zaključuju da ti nalazi koreliraju s kliničkom slikom bolesti, tj. da ima mnogo više abnormalnih nalaza u skupini ME-a, nego u skupini meningitisa (77,7%, odnosno 25,3%). No uspoređujući EEG nalaz s težinom tijeka akutne bolesti, vidi se da u svim slučajevima ta korelacija ne postoji. Dobiveni rezultati mogu se protumačiti spoznajom da klinička slika bolesti nije uvijek samo odraz jačine oštećenja SŽS-a. Virusna upala mozga je i sistemska infekciozna bolest, pa u oblikovanju kliničke slike sudjeluju i opći simptomi, koji pridonose težini tijeka bolesti. Uspoređujući EEG nalaz u djece s postvaccinalnim aseptičkim meningitisom (PAM) i klinički neurološki nalaz, Tešović i sur. (44) utvrdili su da 6/99 (6,1%) bolesnika s patološkim nalazom u neurološkom statusu, kao i petero od šestero s kvantitativnim poremećajem svijesti imaju izrazitije promijenjen (difuzno usporen ili fokalno promijenjen) EEG. Ciljano istražujući korelaciju kliničke slike i EEG promjena u bolesnika s KME-om (dob 5 - 69 godina), Beus i sur. (46) utvrdili su da gotovo svi bolesnici s ME-om imaju srednje težak tijek akutne bolesti i u 74,0% slučajeva abnor-

malan EEG nalaz, dok bolesnici s meningitisom imaju u 50,0% slučajeva srednje težak tijek i u 18,0% abnormalan EEG nalaz. Hanzel (37), Radermecker (38) i Lehtinen (39) zaključuju da EEG abnormalnosti značajno ne koreliraju s kliničkim simptomima i težinom tijeka KME-a.

Analizirajući i uspoređujući prikupljene rezultate našega istraživanja, uočili smo da EEG promjene u djece s KME-om tek djelomično koreliraju s kliničkom slikom bolesti. Vezano za kliničke sindrome, petero djece s ME-om (14,2%) imalo je uredan EEG nalaz, a 23-je (33,8%) sa seroznim meningitisom abnormalan EEG nalaz, od kojih 15-ero (65,2%) DSD, sedmero (30,0%) FSD i jedno (4,3%) PSD promijenjen nalaz. U šestoro djece s dugotrajnim abnormalnim EEG nalazom nismo zabilježili nikakve simptome/značke PES-a i/ili trajne posljedice.

ZAKLJUČAK

Na temelju našeg istraživanja možemo zaključiti da se abnormalni nalaz EEG-a u djece s KME-om najčešće prezentira po tipu spore difuzne disritmije. Nije nađena značajna korelacija između EEG nalaza i kliničkih neuroloških simptoma/znakova bolesti. Smatramo da EEG nalaz nije od velike pomoći u procjeni, odnosno predviđanju težine tijeka akutne bolesti. Veće značenje ova pretraga ima u posthospitalnom kliničkom longitudinalnom praćenju – omogućuje detekciju bolesnika s težim specifičnim elektrofiziološkim abnormalnostima, koje su potencijalna osnova za nastup epileptičkih napadaja kao trajne posljedice KME-a.

LITERATURA

- Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine* 2003;21 (Suppl 1): S19 – S35.
- Oehme R, Hartelt K, Mall S, Bockel M, Kimming P. Foci of tick-borne diseases in south – west Germany. *Int J Med Microbiol* 2002;291 (Suppl 33): 22-9.
- Süss J, Schrader C, Abel U, Bormane A, Duks A, Kalnina V. Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997 – 2000). *Int J Med Microbiol* 2002;291 (Suppl 33):34-42.
- Süss J, Klaus C, Diller R, Schrader C, Wohanka N, Abel U. TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in Ixodes ricinus removed from humans. *Int J Med Microbiol* 2006;296 (Suppl 40):63-8.
- Lucenko I, Bormane A. Tick-borne encephalitis (TBE) and Lyme disease in Latvia. U: *Proceedings of The Seventh Baltic – Nordic Conference on Tick – borne zoonosis*. Tallin: Upsala County Council, 1999.
- Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick – borne encephalitis in southern Germany 1994 – 1998: a prospective study of 656 patients. *Brain* 1999;122 (Pt 11):2067-78.
- Moritsch H. Durch Arthropoden ubertragene Virusinfektion des Zentralnervensystems in Europa. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1962;17:1-57.
- Falk W, Lazarini W. TBE in childhood. U: Kunz C, ur. *Tick-borne encephalitis*. Wien, Baden/Vienna, Austria: Facultas – Verlag, 1981;20-4.
- Harasek G. Tick-borne encephalitis in children. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:1965-70.
- Messner H. Pediatric problems of TBE. U: Kunz C, ur. *Tick-borne encephalitis*. Wien, Baden/Vienna, Austria: Facultas – Verlag, 1981;25-7.
- Helwig H, Forster D, Neumann-Haefelin D, Staudt F. Die klinische Bedeutung von FSME – Virusinfektion in Kindesalter. *Pediatr Praxis* 1983;28: 75-82.
- Fritsch P, Gruber-Sedlmayr U, Pansi H, Zöhrer B, Mutz I, Spork D et al. Tick – borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and review of the literature. *Acta Paediatrica* 2008;97:535-8.
- Lešničar G, Poljak M, Seme K, Lešničar J. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an Endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:612-7.
- Logar M, Arnez M, Kolbl J, Avsic-Zupanc T, Strle F. Comparison of the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis in children and adults. *Infection* 2000;28:74-7.
- Fowler A, Stodberg T, Eriksson M, Wickstrom R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Europ J Pediatr Neurol* 2008;12:484-90.
- Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, Pokorn M, Arnez M. Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:484-7.
- Rakar R, Čizman M, Kolbl J, Planinec K. Klopni meningoencephalitis v otroškem obdobju. *Med Razgl* 1998;37 (Suppl 1):123-34.
- Arnez M, Luznik-Bufon T, Avsic-Zupanc T, Ružic-Sabljic E, Petrovec M, Lotric-Furlan et al. Causes of febrile illness after a tick bite in Slovenian Children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1078-83.
- Kaiser R. FSME im Kindes – und Jugendalter. *Monatszeitschrift. Kinderheilkunde* 2006;154: 1111-6.
- Jones N, Sperl W, Koch J, Holzmann H, Radauer W. Tick-borne encephalitis in a 17- day old newborn resulting in severe neurologic impairment. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:185-6.
- Heinz FX, Holzmann H, Essl A, Kundi M. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine* 2007;25:7559-67.
- Hofmann H, Heinz FX, Dippe H. ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus. Quantification and standardization of results. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1983;55: 448-55.
- Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, Weber K, Pfister HW, Einhäupl K. Serological diagnosis of erythema migrans disease and related disorders. *Infection* 1984;5:331-7.
- Ružic-Sabljic E, Strle F, Cimperman J, Kotnik V. Vrednotenje imunofluorescenca testa za dokazovanje Lymeke borrelioze. *Zdrav Vestn* 1995;64: 63-7.
- Gibbs FA, Gibbs EL. Medical electroencephalography. Boston: Addison Wesley Publ Comp, 1967.
- Dummermuth G. Electroencephalographie im Kindesalter. Stuttgart: Thieme Verlag, 1972.
- Kiloh LG, McComes AJ, Osseltson JW. Clinical Electroencephalography III. London: Butterworths, 1972.
- Beus I, Kačić M, Durrigl V, Pražić M, Skelin M. Elektroencefalografske promjene u bolesnika s virusnim meningitisom i meningoencefalitisom. *Jug Pedijat* 1977;20:169-73.
- Cobb WA. Electroencephalographic changes in viral encephalitis. U: Lillis LS, ur. *Viral Diseases of the Central Nervous System*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1975;76-89.
- Scott D. Understanding EEG. An Introduction to Electroencephalography. London: Gerald Duckworth & CO., 1976.
- Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas Electroencephalography. Boston: Addison Wesley Publ Comp, 1964.
- Bradarić N. Longitudinalno istraživanje kliničkih, elektroencefalografskih i laboratorijskih obilježja u bolesnika s enterovirusnim infekcijama središnjeg živčanog sustava. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1994. 197 str. Disertacija.
- Schmidt G, Hofmann H. Klinische und electroencephalographische Verlaufuntersuchungen während und nach Mumps-meningoencephalitis. *Mscr Kinderheilk* 1966;114-424.
- McDonald RJ, Moore DL, Quennec P. Clinical and epidemiological features of mumps meningoencephalitis and possible vaccine – related disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:751-5.
- Koskineemi M, Donner M, Pettay O. Clinical appearance and outcome in mumps encephalitis in children. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:603-9.
- Gibbs FA, Gibbs EL, Carpenter PR, Spies HW. Electroencephalographic abnormality in „uncomplicated“ childhood diseases. *JAMA* 1959;171:1050-5.
- Hanzel F. Aspects of tick encephalitis. U: Van Bogaert L, Radermecker J, Hazay J, Lowenthal A, ur. *Encephalitides*. Amsterdam: Elsevier, 1961; 661-70.
- Radermecker FJ. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Part A. Infections and inflammatory reactions, allergy and allergic reactions; degenerative diseases. 1977;15: 21-7.
- Lehtinen I, Halonen JP. EEG findings in tick – borne encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:500-4.
- Cherry JD, Shielldr WD. Encephalitis and meningoencephalitis. U: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, ur. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5. izd. Philadelphia: Saunders, 2004; 497-505.
- Pollak L, Klein C, Schtiffer J, Flecker S, Rabey JM. Electroencephalographic abnormalities in aseptic meningitis and noninfectious headache: a comparative study. *Headache* 2001;41:79-83.
- Romero JR, Newland JG. Viral meningitis and encephalitis: Traditional and emerging viral agents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:72-82.
- Schmalck H, Maritz E, Kletzin I, Korinthenberg R. Neurological, neuropsychological and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children. *J Child Neurol* 2005;20: 506-8.
- Tešović G, Begovac J, Baće A. Aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine. *Lancet* 1993;341:1541.
- Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skaldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningoencephalitis of other etiology. A prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol* 1997;244:230-8.
- Beus I, Durrigl V. Correlation between the clinical picture and encephalographic changes in the patients with tick – borne meningoencephalitis. *Giorn Mal Infect Parass* 1977;29:997-1000.

Summary

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHANGES IN CHILDREN WITH TICK-BORNE MENINGOENCEPHALITIS

Lj. Mišić Majerus, Z. Sabol, R. Poje, M. Toth Mršić, N. Bujić, O. Đaković Rode

Compared to adult population, children are less frequently affected by tick-borne encephalitis (TBE) and have a much more favorable clinical course of the disease with less permanent consequences, but more frequently exhibit electroencephalography (EEG) changes. The aim of the study was to determine the prevalence and characteristics of abnormal EEG findings in children with TBE, as well as their correlation with clinical manifestation of the disease. Patients and methods: A retrospective study over a 30-year period (1979-2009) included 103 children (77 boys and 26 girls) aged 2 to 14 years, with confirmed acute infection with tick-borne encephalitis virus (TBEV). In the majority of children (70.0%), EEG was performed during the acute stage of the disease. Clinically, the disease manifested with viral meningitis in 68/103 (66.0%) and meningoencephalitis (ME) in 35/103 (34.0%) children, of biphasic course in 86 (83.4%) children. EEG finding was normal in 23/72 (32.0%), borderline with nonspecific changes in 2/72 (3.0%) and pathologic in 47/72 (65.0%) children. Abnormal finding most frequently presented as slow diffuse dysrhythmia in 31/72 (43.1%) patients, then as slow focal dysrhythmia in 14/72 (19.4%) and paroxysmal generalized slow dysrhythmia in 2/72 (2.8%) patients. Normalization of EEG finding occurred 1 to 3 months from initial evaluation in 38/47 (81.0%) patients. Follow up EEG was performed in nine (19.1%) children, but not up to normalization of the finding. Slow diffuse dysrhythmia is the most frequent type of EEG changes in children with TBE. There was no significant correlation between EEG finding and clinical manifestation of the disease.

Descriptors: TICK-BORNE MENINGOENCEPHALITIS; ELECTROENCEPHALOGRAPHY; CHILD, PRESCHOOL; CHILD; ADOLESCENT

Primljeno/Received: 22. 2. 2011.

Prihvaćeno/Accepted: 7. 4. 2011.