

PCR diagnostika herpetických virů u pacientů s akutní „idiopatickou“ parézou lícního nervu

PCR Detection of Herpes Viruses in Patients with Acute „Idiopathic“ Facial Paresis

Souhrn

Úvod: Idiopatická (Bellova) obrna představuje asi 70 % případů akutní parézy lícního nervu. V poslední době narůstají důkazy svědčící pro reaktivaci latentní infekce virem herpes simplex (HSV) I či II, případně virem varicella-zoster (VZV) jako pravděpodobnou příčinu tohoto typu postižení. Vzhledem k vysoké séroprevalenci v populaci jsou však možnosti průkazu této reaktivace rutinními sérologickými metodami limitované a jako slibnější se jeví vyšetření metodou PCR (polymerase chain reaction). **Cílem** práce bylo zhodnocení možnosti průkazu reaktivace herpetických virů jako možné příčiny Bellovy obrny pomocí PCR vyšetření séra a mozkomíšního moku. **Soubor a metodika:** Detekce DNA herpetických virů byla provedena metodou PCR v séru a mozkomíšním moku 25 pacientů s akutní lézí lícního nervu, u nichž byly vyloučeny známé příčiny paréz n. facialis včetně lymeské boreliózy (normální cytologický nálezy v likvoru a absence intratekálních antiborreliových protilátek) a postižení bylo tedy hodnoceno jako Bellova obrna (14 žen, 11 mužů, průměrný věk $44,72 \pm 17,64$, rozmezí 18–77) a u 1 pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem (muž, 72 let). Všichni pacienti měli vyšetřenu HSV DNA typu I i II, u pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem a 11 pacientů s idiopatickou parézou lícního nervu byla dále provedena detekce VZV DNA. **Výsledky:** VZV DNA jsme prokázali pouze v mozkomíšním moku (ale nikoli v séru) pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem. U všech vyšetřených pacientů s Bellovou obrnou byl nálezy PCR HSV i VZV v séru i likvoru negativní. **Závěr:** Výsledky studie ukazují na nízkou diagnostickou výtěžnost PCR diagnostiky DNA herpetických virů v séru i likvoru u pacientů s akutní idiopatickou parézou lícního nervu a normálním cytologickým nálezem v mozkomíšním moku. Uvedené nálezy však zřejmě nezpochybňují teorii reaktivace virové infekce jako příčiny Bellovy parézy, ale svědčí spíše pro lokální reakci, limitovanou na oblast lícního nervu a tedy bez odezvy v celém likvorovém kompartmentu.

E. Vlčková¹, E. Švecová¹,
P. Štourač¹, H. Štroblová²,
J. Bednařík¹

¹ Neurologická klinika LF MU
a FN Brno

² Oddělení klinické mikrobiologie
FN Brno



MUDr. Eva Vlčková
Neurologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: evlckova@email.cz

Přijato k recenzi: 10. 9. 2007
Přijato do tisku: 8. 11. 2007

Klíčová slova

lícní nerv – Bellova obrna – virus herpes simplex – virus varicella-zoster – Ramsay-Huntův syndrom – polymerázová řetězová reakce

Key words

facial nerve – Bell's palsy – herpes simplex virus – varicella-zoster virus – Ramsay Hunt syndrome – polymerase chain reaction

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021622404.

Abstract

Introduction: Bell's palsy represents about 70 % of all acute facial palsies. Recently, there has been growing evidence of herpes simplex virus (HSV) type I or II or varicella-zoster virus (VZV) reactivation as the main cause of idiopathic facial palsy. With respect to a high proportion of seropositive individuals in general population, the reactivation of herpes viruses cannot be easily verified by serological methods while PCR (polymerase chain reaction) seems to be more promising for this purpose. The objective of the study was to evaluate the possibility to verify the reactivation of herpes viruses in patients with Bell's palsy using PCR serum and CSF (cerebrospinal fluid) examination. **Patient group and methodology:** PCR detection of herpes viruses was performed in CSF and serum samples of 25 patients with acute facial palsy. In all these patients, common causes of facial palsy including Lyme borreliosis were excluded (i.e., by normal CSF examination results) and the paresis was classified as idiopathic in all the cases (14 women, 11 men, mean age 44.72 ± 17.64 , range 18–77). HSV type I and II were examined in all patients, while PCR detection of VZV was performed in 11 of these cases. Both HSV and VZV DNA were also examined in one patient with Ramsay Hunt syndrome (a 72 years old male). **Results:** VZV DNA was only found in the CSF (not in the serum) of the Ramsay Hunt patient. In all the idiopathic cases, PCR detection of both HSV and VZV was negative in the serum and CSF. **Conclusion:** Our findings show poor diagnostic validity of PCR detection of herpes viruses in serum and CSF in patients with acute idiopathic facial palsy and normal CSF cytological findings. Rather than casting doubt on the assumption of reactivation of virus infection as the cause of Bell's palsy, the above mentioned results suggest that the reactivation is only local, limited to the facial nerve and thus not detectable in CSF.

Úvod

Akutní paréza lícního nervu je častým onemocněním v klinické praxi s incidencí kolem 15–40 na 100 000 obyvatel [1,2]. Nejčastější příčinou, představující asi 70 % případů, je idiopatická (Bellova) obrna [1,2]. V poslední době narůstají důkazy svědčící pro významný etiologický vliv herpetických virů na vznik akutních paréz n. facialis, a to nejen v rámci herpes zoster oticus (Ramsay-Huntova syndromu), ale také u Bellovy obrny, kde je reaktive latentní infekce herpetickými viry, zejména virem herpes simplex (HSV) typ I a II, ev. virem varicella-zoster (VZV) pravděpodobně dominantní příčinou postižení [1,3,4]. Možnosti detekce reaktive herpetických virů rutinními sérologickými metodami jsou vzhledem k vysoké séroprevalenci v populaci limitované [5] a pro její průkaz se jako slibnější jeví stanovení virové DNA metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) [3,4,6,7]. Podíl pacientů s idiopatickou parézou lícního nervu a pozitivním záchytem PCR se však výrazně liší jak mezi publikovanými studiemi, tak mezi tělesnými kompartmenty, v nichž se detekce DNA provádí (např. sliny, mozkomíšní mok, sérum atd) [3–6].

Cílem prezentované studie bylo proto zhodnocení možnosti průkazu reaktive latentní infekce HSV, případně VZV u pacientů s Bellovou obrnou pomocí detekce DNA uvedených herpetických virů v séru a mozkomíšním moku metodou PCR.

Soubor a metodika

Do studie bylo zařazeno 25 pacientů (tab. 1), randomizovaně vybraných ze souboru 97 jedinců, kteří byli v období od 1/2001 do 12/2005 vyšetřováni na Neurologické klinice FN Brno pro akutní idiopatickou parézu lícního nervu. U všech 97 pacientů byly na základě anamnestických dat (včetně vyloučení traumatické a otogenní etiologie či přísátí klíštěte v časové relaci ke vzniku parézy), klinického nálezu (včetně vyloučení výsevu herpetických erupcí v oblasti rtu, dutiny ústní, patra, boltce či zevního zvukovodu) a laboratorních výsledků (včetně normálního cytologického vyšetření mozkomíšního moku z provedené lumbální punkce a absence intratekálních antiborreliových protilátek) vyloučeny jiné známé příčiny akutních paréz n. facialis. Vyšetřen byl dále 1 pacient s Ramsay-Huntovým syndromem (muž, 72 let), u kterého byla paréza lícního nervu iniciálním a dominujícím příznakem a důvodem pro další došetření a během následujících 2 dní u něj došlo k erupci herpetických morf v oblasti zevního zvukovodu a klinicky ke zvýraznění postižení n. statoacusticus.

U všech pacientů byla provedena detekce DNA herpetických virů ze séra a mozkomíšního moku metodou PCR. U 18 pacientů byla stanovena HSV DNA typu I a II metodou RT PCR, pro izolaci DNA byla použita souprava High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), následná amplifikace a detekce

byla provedena soupravou LightCycler-HSV 1/2 Detection Kit na přístroji LightCycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). 4 z těchto pacientů měli současně vyšetřenu i VZV DNA, a to opět metodou RT PCR s použitím souprav High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) pro izolaci DNA a LightCycle-FastStart DNA Mast Hybridization Probe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) pro amplifikaci. Detekce VZV DNA byla provedena s pomocí specifických primerů a hybridizačních sond (TIB MOLBIOL, Berlin, Germany). Identickým způsobem byla DNA obou typů viru herpes simplex i VZV DNA vyšetřena také u pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem.

U zbývajících 7 pacientů byl proveden průkaz původců virových meningitid (včetně HSV typ I a II a VZV) klasickou PCR s následnou hybridizací. Pro izolaci DNA byla opět použita souprava High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), pro amplifikaci souprava JumpStart™ Tag Ready Mix (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) a Enhanced Avian RT-PCR Kit (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO, USA), a pro hybridizaci RHA Kit CNS (Labo Biomedical products B.V., Rijswijk, The Netherlands).

U 21 pacientů s idiopatickou parézou a také u pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem byly dále vyšetřeny protilátky třídy IgM proti HSV v séru i likvoru s po-

Tab. 1. Srovnání vybraných demografických, klinických a laboratorních charakteristik pacientů s provedeným PCR herpetických virů a ostatních jedinců vyšetřovaných ve sledovaném období na naší klinice pro idiopatickou parézu lícního nervu.

Demografická/klinická/ laboratorní charakteristika	Ramsay-Hunt (PCR)	Bellova obrna PCR ANO	PCR NE	Srovnání skupin (p)
počet jedinců	1	25	72	
věk (průměr ± SD) (min/max)	72	44,72 ± 17,64 (18–77)	45,39 ± 17,70 (19–83)	ns (0,87)
pohlaví (muži/ženy)	muž	11/14	40/32	ns (0,32)
strana postižení (pravá/levá)	pravá	14/11	38/34	ns (0,78)
typ postižení (supra/infrachordální)	infrachordální	8/17	27/45	ns (0,62)
oslabení m. orbicularis oculi* (průměr ± SD) (min/max)	2	2,52 ± 1,19 (0/4)	2,60 ± 1,10 (0/4)	ns (0,77)
oslabení m. orbicularis oris* (průměr ± SD) (min/max)	2	2,16 ± 1,28 (0/4)	1,94 ± 1,15 (0/4)	ns (0,43)
prochladnutí v anamnéze (počet jedinců/%)	ne	13(52)	34(47)	ns (0,68)
infekt HCD v anamnéze (počet jedinců/%)	ano	10(40)	16(22)	ns (0,08)
subfebrilie/febrilie (počet jedinců/%)	ano	11(44)	25(35)	ns (0,41)
CSF – monocyty (průměr ± SD) (min/max)	129	1,71 ± 1,11 (0,3/4,0)	1,52 ± 1,34 (0/4,3)	ns (0,53)
CSF – celková bílkovina (průměr ± SD) (min/max)	0,64	0,41 ± 0,2 (0,2/1,04)	0,43 ± 0,16 (0,21/1,07)	ns (0,55)
CRP (průměr ± SD)(min/max)	3	4,51 ± 5,23 (0/17,6)	2,54 ± 4,94 (0/28,8)	ns (0,13)
leukocyty v krvi (průměr ± SD) (min/max)	7,3	8,29 ± 2,84 (4,8/16,0)	8,78 ± 3,35 (3,8/18,7)	ns (0,51)

*Hodnocení tíže postižení *n. facialis* bylo provedeno testováním rozsahu aktivní hybnosti mimických svalů ve srovnání se zdravou stranou podle škály: 5 – normální rozsah aktivní hybnosti svalu (= 100 %), 4 – rozsah aktivní hybnosti 75 %, 3 – 50 %, 2 – 25 %, 1 – 10 %, 0 – bez aktivního pohybu (0 %) [17].

užitím soupravy Herpes simplex virus IgM ELISA (Human, Taunusstein, Germany).

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí softwaru Statistica 6.0 firmy Statsoft. Srovnání kontinuálních dat mezi podskupinami souboru bylo provedeno nepárovým t-testem, kategoriální data byla porovnána χ^2 testem.

Výsledky

Demografické, klinické ani laboratorní charakteristiky pacientů zařazených do studie se v žádném parametru významně nelišily od ostatních jedinců, vyšetřovaných v uvedeném období na naší klinice pro identickou diagnózu (tj. akutní idiopatickou parézu lícního nervu) a lze je tedy považovat za reprezentativní vzorek celého souboru (tab. 1).

PCR diagnostikou jsme pozitivní záchyt VZV DNA prokázali pouze v mozkomíš-

ním moku (ale nikoli v séru) pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem. U všech vyšetřených pacientů s idiopatickou parézou lícního nervu byl nález PCR HSV i VZV v séru i likvoru negativní.

Sérologické vyšetření prokázalo slabou pozitivitu protilátek třídy IgM proti HSV v séru (ale nikoli v mozkomíšním moku) 1 pacienta s idiopatickou parézou, u všech ostatních vyšetřených jedinců s Bellovou obrnou i u pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem byly výsledky sérologické detekce IgM protilátek proti HSV v séru i likvoru negativní.

Diskuse

Teorie reaktivace latentní infekce herpetickými viry (zejména HSV I a II a VZV) [3,4,6,7] se jeví jako velmi pravděpodobné vysvětlení „idiopatické“ parézy lícního nervu, uspokojivě objasňující řadu dosud

spolehlivě nevysvětlených okolností Bellovy obrny známých z klinické praxe, např. častou návazností na prochladnutí či lehké infekty, při nichž může v rámci probíhajících imunitních změn dojít k reaktivaci virové infekce, stejně jako parciální terapeutický efekt antivirotik (především acikloviru, ev. valacikloviru), prokazovaný v klinických studiích.

Nálezy u zvířecích modelů akutních paréz lícního nervu [3] stejně jako častý záchyt DNA herpetických virů v různých tkáních pacientů s Bellovou parézou [4,6,7] tak do značné míry zpochybňují použití termínu „idiopatická“ u pacientů s akutní parézou lícního nervu nevysvětlenou jiným dosud známým způsobem. Zmíněné studie prokazují, že se minimálně u významné části těchto pacientů jedná o postižení lícního nervu virové, a tedy nikoli idiopatické etiologie.

Reaktivaci herpetické infekce je však u pacientů s Bellovou parézou poměrně obtížné laboratorně verifikovat. Prostý průkaz protilátek není dostačující, protože séropozitivita imunoglobulinů třídy IgG proti oběma typům herpetických virů je přítomna u značné části zdravé populace (60–90 % HSV, nad 90 % VZV), výška jejich titrů není spolehlivou známkou reaktive herpetické infekce a stejně jako přítomnost protilátek třídy IgM se nejeví jako dostatečně senzitivní metoda u pacientů s akutní parézou lícního nervu [8,9]. Nízkou validitu sérologických metod u pacientů s Bellovou obrnou potvrzují i výsledky naší studie, v níž jsme séropozitivitu protilátek třídy IgM proti HSV zachytili pouze u 1 z vyšetřených jedinců a stanovení protilátek v mozkomíšním moku bylo ve všech případech negativní.

Možnou alternativou jednorázového vyšetření protilátek je hodnocení nárůstu jejich titrů v čase [8,9]. Podle recentních publikovaných studií je však senzitivita této sérokonverze nízká [5,8]. Metoda navíc vyžaduje opakované vyšetření pacientů, její výsledky jsou hodnotitelné až s odstupem několika týdnů a v klinické praxi ji proto nelze použít pro indikaci cíleného a včasného zahájení antivirové terapie.

Právě možnost rychlého a cíleného nasazení antivirových by v klinické praxi byla zřejmě nejdůležitějším přínosem průkazu herpetické etiologie u pacientů s Bellovou obrnou. Přestože u většiny pacientů s idiopatickou parézou lícního nervu dojde i bez léčby k plné úpravě klinického nálezu, cca 15 % jedinců s touto diagnózou má lehké reziduální postižení a u 15 % přetrvávají následky ve smyslu středně těžkého či těžkého stupně oslabení mimického svalstva, synkinéz, faciálního hemispazmu či kontraktur [10]. Je známa horší prognóza postižení lícního nervu u pacientů s Ramsay-Huntovým syndromem oproti jedincům s idiopatickou parézou n. facialis [11]. Analogicky je možné předpokládat významný podíl jedinců s herpetickou etiologií také mezi pacienty s Bellovou obrnou a špatným klinickým výstupem, protože právě snížení podílu těchto pacientů je podle validních publikovaných prospektivních randomizovaných studií [12] nejvýznamnějším efektem po-

užití antivirových. Průkaz herpetických virů by tak umožnil cílené nasazení terapie právě u jedinců, kde lze předpokládat její největší přínos. Efekt antivirové terapie je navíc zřejmě významně ovlivněn včasností jejího zahájení. U Ramsay-Huntova syndromu prokázal Murakami [13] plnou úpravu postižení u 75 % pacientů léčených již v průběhu prvních 3 dní od vzniku parézy, u 48 % pacientů, u nichž byla terapie zahájena mezi 4. a 7. dnem od vzniku postižení, ale pouze u 30 % pacientů, u nichž byl aciclovir (v kombinaci se steroidy) nasazen až po více než 7 dnech od začátku obtíží. Obdobnou závislost přínosu antivirové terapie na časovém odstupu jejího zahájení od vzniku obtíží lze pravděpodobně očekávat i u Bellovy parézy a včasná detekce virové etiologie by tak mohla dále zlepšit výsledný klinický nálezu u pacientů s akutní idiopatickou parézou n. facialis.

Jako optimální metoda průkazu reaktive infekce herpetickými viry se proto jeví PCR, umožňující velmi rychlý a spolehlivý průkaz virové DNA. Senzitivita PCR však u jedinců s akutní parézou lícního nervu významně kolísá mezi publikovanými studiemi především v závislosti na tělesném kompartmentu, z něhož je prováděn odběr materiálu k vyšetření [3,4,6,7]. Nejvyšší senzitivitu prokazuje PCR při vyšetření endoneurální tekutiny n. facialis, stěrů z bukální sliznice a slin, kde je DNA herpetických virů detekována u více než 50 % jedinců s Bellovou obrnou [3,4,6,7]. Nevýhodou vyšetření endoneurální tekutiny je ale technická náročnost odběru, prakticky znemožňující zavedení metodiky jako rutinního vyšetření do klinické praxe. Odběr slin či stěrů z bukální sliznice je neinvazivní, technicky nenáročný a v kombinaci s poměrně uspokojivou senzitivitou se jeví jako přijatelná metoda detekce DNA herpetických virů, její výsledky však zřejmě nejsou příliš specifické, protože pozitivní nálezu PCR byl zachycen i u významné části zdravých kontrolních jedinců [6]. Z dalších kompartmentů byly pro PCR detekci herpetických virů testovány biotické vzorky z m. auricularis posterior [5]. I tato metoda je však limitována invazivitou odběru a navíc má

u pacientů s akutní parézou n. facialis pouze minimální výtěžnost [5].

V naší studii jsme detekci herpetických virů prováděli metodou PCR ze séra a mozkomíšního moku pacientů s akutní parézou lícního nervu. VZV DNA jsme prokázali pouze v likvoru (ale nikoli v séru) u pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem. U všech jedinců s Bellovou obrnou bylo PCR vyšetření HSV i VZV v séru i mozkomíšním moku negativní. Obdobné výsledky při vyšetření likvoru publikovala i Stjernquist [5], která našla pozitivní PCR na VZV v mozkomíšním moku pouze u 1 z 20 pacientů s akutní parézou lícního nervu a pozitivní PCR na HSV neměl žádný z jedinců jejího souboru.

Obdobně jako v naší studii však většina pacientů jejího souboru vykazovala normální cytologické a biochemické nálezy v mozkomíšním moku, zatímco u pacienta s pozitivním záchytem PCR byla v likvoru prokázána proteinocytologická asociace. Také v našem souboru nepřesahoval počet buněčných elementů z moku hraniční hodnotu 5 u žádného z pacientů s Bellovou parézou a negativním PCR a naopak u pacienta s Ramsay-Huntovým syndromem a pozitivním záchytem VZV DNA byl v likvoru zachycen významně zvýšený počet buněčných elementů i elevace hodnot celkové bílkoviny. Naše nálezy tak v žádném případě nezpochybují význam vyšetření PCR v detekci DNA herpetických virů u pacientů s abnormálním (zánětlivým) nálezem v mozkomíšním moku. V případě klinického podezření na neuroinfekci obecně je u pacientů s abnormálním nálezem v likvoru PCR detekce herpetických virů naopak metodikou vysoce výtěžnou a její použití přispívá k objasnění etiologie postižení u významné části těchto jedinců [14–16].

Uvedený rozpor v nálezích endoneurální tekutiny n. facialis a slin oproti mozkomíšnímu moku u pacientů s normálním (nezánětlivým) nálezem v likvoru je poměrně překvapivý, pravděpodobně však nezpochybňuje teorii reaktive virové infekce jako etiologie Bellovy parézy, ale ukazuje spíše na nízkou diagnostickou výtěžnost PCR vyšetření mozkomíšního moku u pacientů s idiopatickou parézou lícního nervu a normálním cytologickým

nálezem v likvoru. Reaktivace latentní infekce herpetickými viry se tak u jedinců s Bellovou parézou jeví pouze jako lokální, limitovaná na oblast lícniho nervu a tedy bez odezvy v celém likvorovém kompartmentu.

V souhrnu tak z našich výsledků vyplývá, že PCR diagnostika HSV a VZV v séru a likvoru není metodou přínosnou pro detekci reaktivace latentní infekce herpetickými viry u pacientů s akutní idiopatickou parézou lícniho nervu a normálním cytologickým nálezem v mozkomíšním moku a autoři proto nedoporučují její použití v uvedené indikaci.

Použité zkratky

CRP	C-reaktivní protein
EBV	virus Epsteina a Barrové
HSV	virus herpes simplex
KME	klíšťová meningoencefalitida
PCR	polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
VZV	virus varicella-zoster

Literatura

- Bojar M. Obrna lícniho nervu. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103: 613–624.
- Rowlands S, Hooper R, Hughes R, Burney P. The epidemiology and treatment of Bell's palsy in the UK. *Eur J Neurol* 2002; 9: 63–67.
- Murakami S, Hato N, Mizobuchi M, Doi T, Yanagihara N. Role of herpes simplex virus infection in the pathogenesis of facial paralysis in mice. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 49–53.
- Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, Fukuda S, Bergström T. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 529–533.
- Stjernquist-Desatnik A, Skoog E, Aurelius E. Detection of herpes simplex and varicella-zoster viruses in patients with Bell's palsy by the polymerase chain reaction technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 306–311.
- Furuta Y, Fukuda S, Chida E, Takasu T, Ohtani F, Inuyama Y et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol* 1998; 54: 162–166.
- Furuta Y, Ohtani F, Sawa H, Fukuda S, Inuyama Y. Quantitation of varicella-zoster virus DNA in patients with Ramsay Hunt syndrome and zoster sine herpette. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2856–2859.
- Ohtani F, Furuta Y, Aizawa H, Fukuda S. Varicella-zoster virus load and cochleovestibular symptoms in Ramsay Hunt syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 233–238.
- Tomita H, Tanaka M, Kukimoto N, Ikeda M. An ELISA study on varicella-zoster virus infection in acute peripheral facial palsy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 446: 10–16.
- Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. *Am J Otol* 1982; 4: 107–111.
- Robillard RB, Hilsinger RL jr, Adour KK. Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95: 292–297.
- Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP jr et al. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 371–378.
- Murakami S, Hato N, Horiuchi J, Honda N, Gyo K, Yanagihara N. Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997; 41: 353–357.
- Hanson KE, Alexander BD, Woods C, Petti C, Reller LB. Validation of laboratory screening criteria for herpes simplex virus testing of cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 721–724.
- Gregoire SM, van Pesch V, Goffette S, Peeters A, Sindic CJ. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 938–942.
- Roubalová K, Suchánková A, Bojar M, Glosová L, Machová H, Šoltysová K et al. Průkaz aktivní infekce varicella-zoster virem (VZV) u pacientů s neurologickými komplikacemi. *Klin Mikrobiol Inf Lek* 2007; 13: 109–114.
- Bednařík J. Hlavové nervy. In: Ambler Z, Bednařík J, Růžička E. *Klinická neurologie*. I. Část obecná. Praha: Triton 2004: 223–398.

www.mhwa.cz