

무균성 뇌막염에서 증상발현부터 진단까지 걸린 시간에 따른 시기별 유병기간의 검토

김탁수 · 허지연 · 박영희 · 정민구 · 김성원

부산 성분도병원 소아과

서 론

무균성 뇌막염은 우리나라에서 하절기에 소아에 호발하는 감염성 질환으로서 주로 장관바이러스에 의해 발생한다. 주증상인 심한 발열과 두통, 구토 등을 급성기에 소아에서 많은 고통을 초래한다. 일반적으로 급성 감염증에서는 조기 진단, 조기 치료가 염증반응의 정도를 가볍게 하고 임상경과를 짧게 하는 요인으로 알려져 있다. 화농성 뇌막염에서도 조기 진단 및 치료가 예후에 중요한 영향을 미친다는 것은 잘 알려져 있다. 그러나 지금까지 무균성 뇌막염에 있어서 조기 진단이 전체 유병기간에 미치는 영향에 대한 보고는 없었기에 저자들은 1996년 7월부터 10월까지 부산 성분도병원 소아과에 입원하여 무균성 뇌막염으로 진단받은 153명의 환아를 대상으로 연령, 남녀비, 입원시 임상소견, 검사소견 및 증상 지속기간 등을 증상 발현으로부터 진단까지의 기간에 따라 빠른 진단군과 늦은 진단군으로 나누어 임상적으로 비교 검토하였기 때문에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1996년 7월초부터 10월초까지 단기간 부산 성분도병원 소아과에 입원하여 Wallgren이 기술한 무균성 뇌막염의 진단기준¹⁾ “첫째, 뇌막침범의 확실한 증상과 증후를 가지고 급성으로 발생하며 둘째, 뇌척수액내 세포수 증가가 있고 셋째, 배양검사에서 군이 검출되지 않고 넷째, 병의 경과가 짧고 심하지 않으며 다섯째, 뇌막에 가까운 국소에 염증이

없어야 한다”는 것에 합당한 153명의 환아를 대상으로 이들을 증상발현으로부터 진단까지의 기간이 3일이내의 군(이하부터는 빠른 진단군) 69명과 4일 이상인 군(이하부터는 늦은 진단군) 84명으로 나누어 입원시 연령 및 남녀비, 임상증상, 혈액검사 소견, 뇌척수액 소견, 증상 개선까지의 기간 등을 조사 비교했다. 증상 지속기간은 발열, 구토, 두통 등 의 3주증을 기준으로 하였으며, 임상 증상 및 경과에 대해서는 입원 시에 보호자에게 배부하여 퇴원 시에 회수한 설문지의 내용도 참조하였다. 통계는 Student t-test를 이용하여 비교하였으며, 유의수준은 $p<0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 성별 및 연령별 분포

빠른 진단군의 연령은 평균 4년 3개월, 성별은 남자 47명 여자 22명으로 남녀 비는 2.04 : 1이었으며, 늦은 진단군의 연령은 평균 4년 1개월, 성별은 남자 60명 여자 24명으로 남녀비는 2.5 : 1이었다. 연령, 성비에서 양군간 유의차는 없었다(Table 1).

2. 임상 증상 및 이학적 소견

임상증상은 두군 모두 발열, 두통, 구토, 복통 등이 있었으며 양군간 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. 뇌척수액 소견

뇌척수액 검사상 백혈구 수는 빠른 진단군이 10~2,000/mm³ 평균 $146.8 \pm 386.3/\text{mm}^3$, 늦은 진단군

Table 1. Age and Sex Distribution of Patients with Aseptic Meningitis

Age	Early diagnosis group			Later diagnosis group		
	Male	Female	total(%)	Male	Female	total(%)
<1	3	1	4 (5.8)	3	0	3 (3.6)
1~4	27	15	42 (60.9)	39	18	57 (67.9)
5~9	13	6	19 (27.5)	13	6	19 (22.6)
≥10	4	0	4 (5.8)	5	0	5 (5.9)
total	47	22	69 (100)	60	24	84 (100)

Table 2. Clinical Manifestations in Aseptic Meningitis

Symptoms and sign	Early diagnosis	Later diagnosis
	Group(%)	Group(%)
Fever	69 (100)	84 (100)
Headache	61 (88.4)	70 (83.3)
Vomiting	60 (86.9)	68 (80.9)
Abdominal pain	27 (39.1)	40 (47.6)
Neck stiffness	25 (36.2)	35 (41.6)
Skin rash	13 (18.8)	25 (29.7)
URI symptoms	13 (18.8)	19 (22.6)
Diarrhea	7 (7.2)	14 (16.6)

Table 3. Cerebrospinal Fluid Findings

	Early diagnosis	Later diagnosis
	Group	Group
WBC (/mm ³)	168.9±308.4	546.5±708.8
PMNL* (%)	38	34
protein (mg/dl)	32.47	31.22
glucose (mg/dl)	66.23	64.21

PMNL : polymorphonuclear leukocyte

이 $10\sim3,100/\text{mm}^3$ 평균 $458.1\pm663.2/\text{mm}^3$ 으로 빠른 진단군이 유의하게 적었다($p<0.01$). 수액 세포분획에서 다핵구의 비율은 빠른 진단군이 평균 38%, 늦은 진단군이 평균 34%, 단백은 빠른 진단군에서 평균 $32.47\text{mg}/\text{dl}$, 늦은 진단군에서는 평균 $31.22\text{mg}/\text{dl}$, 수액 당량은 빠른 진단군이 평균 $66.23\text{mg}/\text{dl}$, 늦은 진단군이 평균 $64.21\text{mg}/\text{dl}$ 로 수액 세포분획, 단백 그리고 수액 당량 모두 양군간 유의

Table 4. Peripheral Blood Findings

	Early diagnosis	Later diagnosis
	Group(%)	Group(%)
WBC (/mm ³)	3 (4.3)	3 (3.6)
< 5,000	47 (68.1)	60 (71.4)
5,000~10,000	19 (27.6)	20 (23.8)
10,000~20,000	0 (0)	1 (1.2)
ESR (mm/hr)	24.7±11.1	25.7±10.4
CRP		
negative	25 (36.2)	35 (41.6)
1+~2+	36 (52.2)	43 (51.2)
> 3+	8 (11.6)	6 (7.2)

차는 없었다(Table 3).

4. 혈액 소견

진단시의 말초 혈액검사상 백혈구수는 빠른 진단군이 $9,035\pm3,064/\text{mm}^3$, 늦은 진단군이 $9,364\pm3,087/\text{mm}^3$ 으로 두군 모두 정상범위내 였고 두군간 유의한 차이는 없었다. 혈침속도는 빠른 진단군이 $25.8\pm11.2\text{mm}/\text{hr}$, 늦은 진단군이 $25.2\pm11.9\text{mm}/\text{hr}$ 로 두군간 유의한 차이는 없었다. 혈청 CRP는 2+ 이하가 빠른 진단군에서 88.4%, 늦은 진단군에서 92.8%였다(Table 4).

5. 증상 소실기간

빠른 진단군의 진단시기는 평균 2.04일, 늦은 진단군은 평균 5.12일 이었다. 뇌척수액 검사후 증상 소실 시기는 빠른 진단군이 2.3일, 늦은 진단군이 2.24일로 두군간 유의차는 없었다.

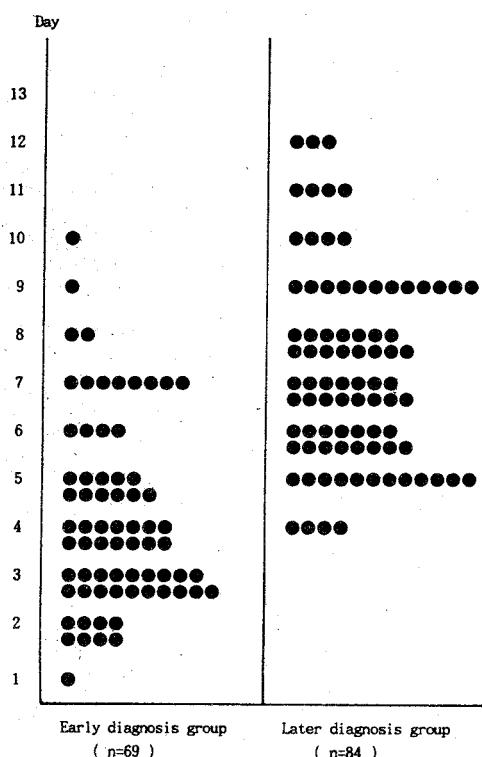


Fig. 1. Symptom duration in both group.
 $p < 0.01$

증상발현으로부터 임상증상 소실기간은 빠른 진단군이 4.34 ± 1.89 일, 늦은 진단군이 7.36 ± 1.98 일로 빠른 진단군이 유의하게 짧았다($p<0.01$)(Fig. 1).

고찰

무균성 뇌막염은 뇌막의 염증성 질환으로 뇌척수액에서 세포수의 증가, 정상이거나 경미하게 증가된 단백량, 정상범위의 당량 그리고 뇌척수액 도말이나 배양검사에서 균을 볼 수 없는 것을 특징으로 하는 증후군으로 1925년 Wallgren이 처음으로 기술하고 진단기준을 발표하였다¹⁾. 그 원인은 여러 가지이지만 대부분이 바이러스에 의한 것으로 특히 장관 바이러스에 의한 것이 80% 이상을 차지하고 있으며²⁾ 장관 바이러스중에서도 특히 Echovirius 4, 6, 9, 11, Coxsackie virus B등이 가장 많은 빈도를 나타낸다³⁻⁵⁾. 국내의 보고에서는 조 등⁶⁾은 1989년

부터 1990년 사이에 Enterovirus 30, 박 등⁷은 1991년 Enterovirus virus 71, Echovirus 30, 정 등⁸은 1993년 Echovirus 30, 9, 조 등⁹은 1993년 Echovirus 9에 의한 무균성 뇌막염을 보고하였다. 일본에서는 1981년부터 1991년에 걸쳐 국가적 차원에서 실시한 조사에서 보면 매 여름마다 장관 바이러스감염 발생이 증가되어 7월에 정점을 보였으며, 분리된 바이러스는 Echovirus 30이 가장 흔하게 분리되었으며, 그밖에 Echovirus 4, 9, 7, 6, Coxsackievirus B5, Echovirus 18, Coxsackievirus 3의 순이었다^{10, 11}. 미국 Cape town에서의 1981년부터 9년간 무균성 뇌막염의 역학을 보면 그 원인으로 Echovirus 4, 9, Enterovirus 9였다¹².

성별 발생빈도는 남녀비가 류 등¹³⁾은 2.3 : 1, 조 등⁶⁾은 3.2 : 1, 박 등¹⁴⁾은 1.7 : 1, 정 등⁸⁾은 1.6 : 1로 남아에 호발한다고 하였고 저자들의 경우도 2.3 : 1로 남아에 호발하였다. 연령별 발생빈도는 Chonmaitree 등¹⁵⁾이 1983년부터 1987년까지 보고 한 바에 의하면 1세 이하에서 발생율이 69%라고 하였으나 우리 나라의 조 등⁶⁾은 4-5세가 27.5%로 가장 많았다고 했으며, 류 등¹³⁾은 6~10세가 높은 빈도를 보고했으며, 오 등¹⁶⁾은 평균연령이 4.7세였다고 보고했는데, 저자들의 경우 평균연령이 4.5세로 빠른 진단군이 평균 4.3세, 늦은 진단군이 4.1세로 양군에서 차이가 없었다.

무균성 뇌막염의 임상증상은 보통 심한 고열, 두통, 구토, 복통, 경부강직 등이 나타나고 영아에서는 보챔, 고열 등의 비특이적인 증상이 나타난다고 하였으며^{2, 17, 18)}, 저자들의 경우에도 고열, 두통, 구토, 복통, Kernig's sign, 피부 발진 등의 순으로 발생하였다. 발열기간은 Feigin 등⁴⁾이 4-6일 정도라고 했는데 저자들의 경우 평균 발열기간은 5.4일이었다.

뇌척수액내 세포수는 수 개에서 수천 개일 수 있으며 단백은 정상이거나 경미하게 증가하며, 당량은 대부분 정상이다^{2, 4)}. 저자들의 경우 세포수는 평균 $317.6/\text{mm}^3$, 단백은 평균 32.8mg/dl , 당량은 평균 64.5mg/dl 로, 빠른 진단군이 세포수는 평균 $146.8/\text{mm}^3$, 단백은 평균 32.47mg/dl , 당량은 평균 66.23mg/dl , 늦은 진단군이 세포수는 평균 $458.1/\text{mm}^3$

mm^3 , 단백은 평균 31.22mg/dl , 당량은 평균 64.21mg/dl 로 세포수를 제외하고는 양군에서 차이가 없었다. 진단시의 세포분획은 발병 초기에는 다핵구가 많지만 수 일내 단핵세포가 많아지게 된다고 하였으나^{2, 4)} 저자들의 경우에는 두군 모두 단핵구의 비율이 높았다.

말초 혈액검사상 박 등¹⁴⁾은 백혈구가 $10,000/\text{mm}^3$ 이하가 67.9%, 류 등¹³⁾은 $10,000/\text{mm}^3$ 이하가 37.3%, 조 등⁹⁾은 $10,000/\text{mm}^3$ 이하가 43%였다고 보고하였으며, 본 조사에서는 $10,000/\text{mm}^3$ 이하가 71.9%로 가장 많았으며 빠른 진단군에서는 평균 백혈구수가 $9,227 \pm 3,080/\text{mm}^3$, 늦은 진단군이 $8,837 \pm 3,293/\text{mm}^3$ 으로 두군간 유의한 차이는 없었다.

CRP는 폐렴구균의 체벽 다당질과 반응하여 침전이 되는 성질이 있는 혈청의 한 성분으로 염증 및 조직손상시 증가되며 특히 박테리아 감염시 높게 증가되는데¹⁹⁾ Peltola²⁰⁾는 CRP가 세균성 뇌막염에서는 100% 증가되고 무균성 뇌막염에서는 6%가 증가하여 감별에 의의가 있다고 하였으며, 정 등²¹⁾ 또한 CRP의 양이 $45 \sim 75\text{mg/l}$ 에 해당하는 CRP 3+ 이상인 경우 세균성 뇌막염을 의심할 수 있다고 하였다. 본 조사에서는 CRP 2+이하가 93%였으며 빠른 진단군에서 88.4% 늦은 진단군에서 92.8%로 두군간 유의한 차이는 없었다.

1996년 하절기에 유행한 무균성 뇌막염을 대상으로 증상 발현으로부터 진단까지의 기간이 3일 이내의 빠른 진단군과 4일 이후의 늦은 진단군으로 나누어 비교한 결과 양쪽군의 성별, 연령에 유의차가 없었다. 그 다음 양군의 임상상을 비교 검토하였는데, 증상출현의 빈도는 양군에서 차이는 없었으며, 진단시 혈액검사로서 백혈구수, 혈침속도, CRP역시 두군간 차이가 없었다. 그러나 진단시 수액소견으로서 단백량, 당량에는 양군간 차이는 없었지만 세포수는 빠른 진단군에서 유의하게 적었다. 이는 빠른 진단군이 보다 염증의 초기단계에 뇌척수액 검사를 시행했기 때문에 세포수가 적었던 것으로 생각되어 진다.

임상적으로는 요추천자후는 비교적 빠르게 증상이 개선되었다. 요추천자후 증상 소실시기는 빠른

진단군에서 평균 2.3일, 늦은 진단군이 2.24일로 두 군 모두 평균 3일이내에 증상이 호전되었다. 이것은 무균성 뇌막염에서 요추천자를 통한 뇌척수액 배액으로 인한 두개내 감압과 안정, 대증치료 등이 증상개선에 도움이 되는 것으로 생각되어진다. 요추천자후 증상소실시간은 진단까지의 기간에 관계 없이 양군 모두 유사한 것으로 보아 첫 증상 발현 후 가능한 조기진단하는 것이 전체 유병기간을 줄일수 있을 것으로 생각되어진다. 그리고 보호자가 많이 걱정하는 오토통의 경우 김 등²²⁾은 발생빈도 39%, 지속기간은 평균 2.4일로 대부분 3일이내 호전되는 양호한 경과를 보였다고 하였다. 따라서 뇌막염이 의심될시 요추천자를 빨리 하는 것이 진단 뿐만 아니라 전체 유병기간을 줄이는데 도움이 될 것이라고 생각되어 진다.

이상 무균성 뇌막염에 있어서 증상 발현으로부터 진단까지의 기간을 3일 이내 빠른 진단군과 4일 이후의 늦은 진단군으로 나누어 임상상의 차이를 비교 검토하였다. 3일 이내 진단군이 뇌척수액내 백혈구수가 적었으며, 증상발현으로부터 증상개선 까지의 기간이 짧은 특징을 볼수 있었다. 따라서 무균성 뇌막염에 있어서도 다른 감염증과 마찬가지로 조기진단 조기치료가 임상적으로 중요할 것으로 생각된다.

결 론

1996년 7월부터 10월까지 부산 성분도병원 소아과에 입원하여 무균성 뇌막염으로 진단된 153명의 환아를 대상으로 첫 임상증상 발현과 뇌척수액 검사시기의 기간이 3일 이내의 군(빠른 진단군 : 69명)과 4일 이상인 군(늦은 진단군 : 84명)으로 나누어 임상증상 및 지속기간, 검사결과, 증상개선 정도를 비교 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 연령 분포는 빠른 진단군이 평균 4년 3개월, 늦은 진단군이 평균 4년 1개월이었으며, 남녀 비는 빠른 진단군이 2.04 : 1, 늦은 진단군이 2.5 : 1이었다.

2) 빠른 진단군의 임상증상은 발열(100%), 두통 (88.4%), 구토(86.9%), 복통(39.1%), 경부강직

(36.2%), 발진(18.8%), 설사(7.2%)였으며, 늦은 진단군은 발열(100%), 두통(83.3%), 구토(80.9%), 복통(47.6%), 경부강직(41.6%), 발진(29.7%), 설사(16.6%)로 양군간에 유의한 차이는 없었다.

3) 뇌척수액 검사소견상 백혈구수는 빠른 진단군에서 $146.8 \pm 386.3/\text{mm}^3$ (다핵구 38%), 늦은 진단군에서 $458.1 \pm 663.2/\text{mm}^3$ (다핵구 34%)로 빠른 진단군에서 유의하게 적었다($p<0.01$).

4) 말초 혈액검사상 백혈구수, 혈청속도 CRP 2+ 이하는 빠른 진단군이 $9.035 \pm 3,084/\text{mm}^3$, $25.8 \pm 11.2\text{mm/hr}$, 88.4%이고 늦은 진단군은 $9,364 \pm 3,087/\text{mm}^3$, $25.2 \pm 11.9\text{mm/hr}$, 92.8%로서 두군간 유의한 차이는 없었다.

5) 빠른 진단군의 평균 진단시기는 2.04일, 늦은 진단군은 5.12일 이었다. 뇌척수액 검사후 증상消失 기간은 빠른 진단군이 2.3일, 늦은 진단군이 2.24일이었으며 총 임상 증상 기간은 빠른 진단군이 4.34 ± 1.89 일, 늦은 진단군이 7.36 ± 1.98 일로 빠른 진단군에서 유의하게 짧았다($p<0.01$).

이상의 결과를 보아 무균성 뇌막염에서 조기에 뇌척수액 검사를 시행하는 것이 진단시기를 앞당기고, 치료기간을 단축시킬 수 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Wallgren A: *Une Novelle maladie infectious du systeme nervos central?* *Acta Pediatria Scand* 4(Suppl.):158-182, 1925
- 2) Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM: *Nelson Textbook of Pediatrics 15th edition* Philadelphia, WB saunders Co, p713-716, 1995
- 3) 홍창의: 소아과 완전 개정판. 1993, p.337-338
- 4) Feigin RD, Cherry JD: *Textbook of pediatric infectious disease*, 2nd ed Philadelphia, WB Saunders co, 1987, p.478-484.
- 5) Susan Wildin, Tasnee Chonmaitree: *The importance of the virology laboratory in the diagnosis and management*. AJDC 141:454-457, 1987
- 6) 조은영, 강미구, 홍수종, 김기수, 박영서, 문형남, 홍창의: 1989-1990년 서울지역에 유행한 무균성 뇌막염에 대한 고찰. 소아과 34:1565-1572, 1991
- 7) 박윤아, 조은영, 김기수, 박영서, 문형남, 홍창의: 1991년에 유행한 무균성 뇌막염. 소아과 36:506-511, 1992
- 8) 정성우, 김재영, 김은희, 김원희, 김성원: 유행성 무균성 뇌막염에 대한 임상 및 바이러스에 관한 연구. 부산소아과 8:25-32
- 9) 조지연, 김향주, 정귀영, 방진건, 이두봉: 1993년 유행한 무균성 뇌막염. 소아과 38:901-906, 1995
- 10) Yamashita K, Miyamura K, Yamadera S, Kato M, Akatsuka M, Inouye S, Yamazaki S: *Enteroviral aseptic meningitis in Japan, 1981-1991. A report of the National Epidemiological Surveillance of Infectious Agents in Japan*, Jpn J Med Sci Biol 45:151-161, 1992
- 11) Yamashita K, Miyamura K, Yamadera S, Kato N, Akatsuka M, Hashido M, Inouye S, Yamazaki S: *Epidemic of aseptic meningitis due to echovirus 30 in Japan*, Jan J Med Sci Biol 47:221-239, 1994
- 12) McIntyre JP, Keen GA: *Laboratory surveillance of viral meningitis by examination of cerebrospinal fluid in Cape Town, 1981-1989*. Epidemiol Infect 111:357-371, 1993
- 13) 류승하, 박준복, 임백근, 김종수: 무균성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 27:1176-1183, 1984
- 14) 박강우, 최대영, 김성원: 1990년도 상반기 부산 지역에 유행한 무균성 뇌막염의 임상적 고찰. 소아과 34:1400-1408, 1991
- 15) Chonmaitree T, Baldwin CD, Lucia HL: *Role of virology laboratory in the diagnosis and management of patients with central nerve system disease*, Clin Microbiol Rev 2:1-14, 1989
- 16) 오성희, 이무송, 강진한, 김창휘, 박종영, 손영모, 이환종, 전정식, 신상만: 1993년 전국적으로 유행한 무균성 뇌막염의 역학 조사. 소아과 39:42-51, 1996
- 17) Jonathan T Singer, Philip R Maur, Jhon P Riley, and Pamela Burger Smith: *Management of central nerve system infections during an*

- epidemic of enteroviral aseptic meningitis. *J Pediatr* 96:559-563, 1980
- 18) Dagan R, Jenista JA, Prather SL, et al.: Viremia in hospitalized children with enterovirus infection, *J Pediatr* 106:397-401, 1985
- 19) Pepys MB: C-reactive protein fifty years on. *Lancet* I:653-657, 1981
- 20) Petola HO: C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nerve system. *Lancet* I:980-983, 1982
- 21) 정혜림, 이환종, 황용승: 혈청 CRP에 의한 소아뇌막염의 감별진단. *소아과* 31:1588-1593, 1988
- 22) 김재영, 김원희, 정성욱, 김성원: 요추천자후 발생하는 요통의 빈도와 경과에 관한 연구. *소아과(재생 예정)*

= Abstract =

A Comparative Study according to Diagnostic Time on Meningitis

Tag Soo Kim, M.D., Ji Yeon Hur, M.D., Young Hee Park, M.D.
Min Goo Jung, M.D. and Sung Won Kim, M.D.

Department of Pediatrics, St. Benedict Hospital, Pusan, Korea

Purpose : Aseptic meningitis is relatively frequent in children and caused mostly by enterovirus. The aim of the present study was to determine the effect of early diagnosis (spinal tapping) on symptom duration of childhood aseptic meningitis.

Methods : One hundred fifty-three children who were hospitalized due to aseptic meningitis in the Department of Pediatrics St. Benedict Hospital from July 1996 through October 1996 were included in this study. Patients were divided to two groups according to the duration from first symptom onset to diagnosis. Early diagnosis group is diagnosed within 3 days from first symptom onset. Later diagnosis group is diagnosed after 4 days from first symptom onset.

Results :

1) The average age of these patients was 4.3 years old in early diagnosis group and 4.1 years old in later diagnosis group. The sex ratio(male: female) was 2.04:1 in early diagnosis group and 2.5:1 in later diagnosis group.

2) The mean duration of diagnosis of this study was 2.04 day in early diagnosis group and 5.12 day in later diagnosis group.

3) The percentage of symptom and sign of the early diagnosis group were fever(100%), headache(88.4%), vomiting(86.9%), abdominal pain(39%), neck stiffness(36.2%), skin rash(18.8%), diarrhea(16.9%) and that of later diagnosis group were fever(100%), headache(83.3), vomiting(80.9%), abdominal pain(47.6%), neck stiffness(41.6%), skin rash(29.7%), diarrhea(16.6%).

4) Initial CSF findings revealed leukocyte $146.8 \pm 386.3/\text{mm}^3$ with PMNL 38%, protein 32.47mg/dl, sugar 66.23mg/dl in early diagnosis group and leukocyte $458.1 \pm 663.2/\text{mm}^3$, protein 31.22mg/dl, sugar 64.21 mg/dl in later diagnosis group.

5) There was no statistically significant difference in the peripheral blood findings between early diagnosis group and later diagnosis group.

6) The duration of disappearance of symptom after spinal tap were 2.3 days in early diagnosis group and 2.24 days in later diagnosis group. Total symptom duration was 4.34 days in early diagnosis group and 7.36 days in later diagnosis group.

Conclusions : Our results demonstrate that early diagnosis(early spinal tap) shortened duration of clinical symptoms.

Key Words : Aseptic meningitis, early diagnosis, later diagnosis, spinal tap