

중추신경계 감염 진단을 위한 검사

(Laboratory Diagnosis of CNS Infection)

하정옥(영남대학교 의과대학 소아과학교실)

소아에서 중추신경계 감염은 여러 가지 종류의 바이러스, 세균, 결핵균, 진균, 원충 등에 의하여 생길 수 있으며 이로 인하여 뇌실질에 염증을 일으켜 수막 뇌염, 수막 척수 뇌염, 수막 척수 신경근염이 생기거나 뇌막에 염증성 반응을 일으켜 뇌막염이 생기고 뇌막 주위의 감염으로 뇌 농양, 경막외 농양, 경막하출혈 등을 일으키게 된다. 이러한 중추신경계 감염은 그 원인과 병변 부위에 따라 예후가 다르나 임상에서 접하는 가장 중하고 응급을 요하는 질환 중의 하나로 신속하고 정확한 진단을 하여 적절한 치료를 즉시 시작함으로써 심각한 후유증이 생기는 것을 방지할 수 있다. 중추신경계 감염이 의심되면 먼저 이학적 검사와 신경학적인 검사를 시행하며 신경학적인 이상이 있을 때는 방사선 조영술로 뇌병변을 찾을 수도 있다. 확진을 위해서는 뇌척수액 검사, 뇌조직 생검 또는 뇌 농양으로부터 화농성 물질검사를 시행하게 되는데 이들에 대한 전통적인 검사방법 및 최근에 발달된 PCR 검사와 MRI, CT 등 방사선학적 검사에 대하여 살펴보기로 한다.

1. 뇌척수액 검사

(Cerebrospinal fluid examination)

세포수(Cell count)

대부분의 세균에 의한 급성 감염 시에는 다핵백혈구(polymorphonuclear leukocyte)가 증가되며 진균이나 mycobacterium tuberculosis 또는 virus에 의한 감염 시에는 주로 단핵림프구(mononuclear lym-

phocyte)가 증가되는 데 심한 조직의 손상이 있을 때는 상당수의 중성구(neutrophil)가 나타나기도 한다. Virus성 뇌막염의 초기에도 다핵백혈구가 주로 나타날 수 있으나 6~8 시간 후에 반복해서 뇌척수액검사를 해보면 급속하게 단핵림프구로 이동 변화되어 있는 것을 관찰할 수 있다. 뇌척수액 내에 호산구가 증가되어 있으면 기생충 감염이나 lymphocytic choriomeningitis virus의 감염을 의심할 수 있다. Herpes simplex virus(HSV)로 인한 뇌염 때는 출혈성 괴사로 인하여 75~85%의 환자에서 적혈구가 뇌척수액 내에 나타날 수도 있다.^{1),2)} 드물기는 하나 감염이 막 시작했을 때는 세포 수는 정상이지만 뇌척수액의 Gram stain이나 배양에서 그 후에 균이 나타나는 경우도 있다.

도말검사(Smears)

세균: 모든 뇌척수액은 즉시 원심분리하여 그 침전물을 Gram stained smear를 한 후 현미경적 검사를 하면 세균을 신속히 찾아낼 수도 있다. 이때 organism의 수가 10^5 CFU/ml 이상일 때는 97%에서 양성, $10^3 \sim 10^5$ CFU/ml일 때는 60%에서 양성, 그리고 10^3 CFU/ml 이하일 때는 25% 정도에서 양성으로 나타날 수 있다고 한다.³⁾

진균: 뇌척수액 내에서 *Cryptococcus neoformans*는 India ink preparation을 하여 찾아낼 수 있다. India ink preparation으로 amoeboflagellates

인 *Naegleria*, *Acanthamoeba*도 볼 수 있다.⁴⁾

Mycobacteria: 결핵성 뇌막염이 의심될 때는 뇌척수액 침전물로 acid-fast bacilli (AFB)에 대한 도말검사를 AFB 배양검사 전에 반드시 시행해야 한다.

Parasites: *Naegleria*와 *Acanthamoeba* : 고여 있는 물이나 따뜻한 물에서 수영을 한 후에 뇌막 자극 증세가 있으면서 뇌척수액 검사상 단백질이 증가되고 당(glucose)은 감소되면서 Gram stain이 음성이면 amoebae를 의심해 봐야 하는데 뇌척수액 wet prep을 하여 phase-contrast 현미경이나 저 광량으로 광학 현미경을 통하여 직접 움직이는 amoeba를 찾아 낼 수도 있다.⁴⁾

Virus 감염 시에는 도말검사는 음성으로 나타난다.

배양검사(Cultures)

세균: 세균감염이 의심될 때는 모든 뇌척수액은 가능하면 원심분리한 침전물로 반드시 배양검사를 시행하여 원인균을 파악하여야 한다. 뇌척수액은 세포수가 증가되지 않았더라도 드물지만 배양검사에서도 균이 자라는 경우가 있다.

진균: 진균감염이 의심될 때는 2개의 Sabouraud's dextrose agar plate나 slant에 검체를 접종시켜 25°C ~ 30°C에서 4주간 배양시킨다.⁴⁾

Virus: 검사실마다 배양에 쓰이는 cell line은 좀 다르지만 대개 human diploid fibroblast(mumps, herpes simplex, human cytomegalovirus와 일부 enterovirus를 배양하는 데 도움이 된다)나 cynomolgus나 Rhesus원숭이 신장세포(대부분의 enterovirus 배양가능)나 Hela, HEp-2 혹은 A-549와 같은 heteroploid cell line을 사용한다. 생후 24시간 미만의 젖먹이 생쥐에서는 다른 세포 배양 system에서는 자라지 않는 중추신경계 감염과 연관있는 Coxsackie A virus가 잘 배양되며 rabies virus와 arbovirus의 배양도 잘되나 arbovirus로 인한 뇌염의 진단은 주로 혈청검사로 하게 된다. Enterovirus

는 뇌척수액만 배양하기보다는 대변과 인후 배양검사를 동시에 실시하는 것이 더 바람직하다. Mumps 수 뇌막염 때도 뇌척수액과, 인후, 소변 배양에서 mumps virus가 검출될 수 있다. HSV는 전술한 모든 cell line에서 쉽게 배양할 수 있으며 감염된 cell line에서 관찰되는 cytopathic한 변화는 immunofluorescent나 immunoperoxidase 검사로 HSV에 의한 것임을 확인할 수도 있다.⁴⁾

Parasites: *Naegleria fowleri*에 의한 원발성 amoeba성 수뇌막염의 진단은 배지에다 *Klebsiella pneumoniae*와 같은 생균을 첨가한 후 뇌척수액을 배양시켜 진단할 수 있다.

당(Glucose)

뇌척수액 내의 당은 급성 세균성, 결핵성, 진균성, 아메바성 뇌막염에서는 대부분 감소된다. 대개 혈당치의 반 이하로 감소된다. 그러나 병의 시초와 척수액 검사를 하기 전에 치료를 받았을 때는 정상치로 나타날 수도 있다. Virus성 뇌막염, 뇌 농양에서는 뇌척수액 내의 당은 대개 정상치를 보이지만 HSV 뇌염시에는 5~25%의 환자에서 hypoglycorrhachia가 나타날 수도 있다.^{1),2)}

단백질(Protein)

뇌척수액 내의 총단백량은 세균성, 결핵성, 진균성, 아메바성 뇌막염에서는 증가된다. Virus성 뇌막염에서는 정상이거나 증가되는데 *lymphogranuloma venereum*에서는 더 많이 증가된다. HSV 뇌염 시에도 80~88%의 환자에서 단백질이 증가된다고 한다.^{1),2)}

Antigen 검사

Counter immunoelectrophoresis(CIE): 각 세균에 대한 specific antisera를 이용하여 뇌척수액 내의 세균의 capsular antigen을 검출해내는 방법으로

서 1시간 이내에 신속하게 세균성 뇌막염을 진단할 수 있는 방법이지만 양질의 antisera를 구하는 것이 필수 조건이다. 이 방법으로 *H. influenzae* type b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, groups A, C, W135와 D, 그리고 group B, *Streptococcus*의 신속한 진단이 가능하며 뇌척수액 검사 이전에 항생제를 사용하여 세균이 살아있지 않는 경우에도 항원 검출이 가능하다. 그러나 이 검사가 음성이라 하여 세균성 뇌막염을 배제할 수는 없다.^{5),6)}

Staphylococcal coagulination: 이 방법은 시판되는 시약으로 *Neisseria meningitidis*, groups A, B, C, Y와 W135, *Pneumococci*, group B *Streptococci* 그리고 *Haemophilus influenzae* type B의 항원을 뇌척수액내에서 검출하는 방법으로 CIE보다 좀더 민감도가 높다.

Latex particle agglutination(LPA): Kit를 구입하여 *H. influenzae* type b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*와 group B, *streptococcus*의 polysaccharide antigen을 검출하는 방법으로 뇌척수액내의 *H. influenzae* type b의 polyribose phosphate(PRP) 항원을 검출하는데는 CIE보다 우수하다.⁷⁻¹⁰⁾

Enzyme-linked immunosorbent assays(ELISA)

뇌척수액의 세균항원을 검출하는 방법으로서 민감도와 특이도가 매우 높으며 근래까지 특히 *H. influenzae* type b의 PRP를 검출해 내는 것이 잘 발달되었다. ELISA 방법은 PRP를 검출하는데 있어서 radioimmunoassay의 민감도에 비할 수 있으며 CIE나 LPA 방법보다 민감도가 높다. 그러나 LPA 검사나 CIE는 소요시간이 30분내지 60분이지만 ELISA 방법은 3~6시간이 소요되는 단점이 있다. 장치 homogeneous assay로 enzyme multiplied immunoassay 방법이 개발되면 좀더 신속하게 세균동정이 가능할 것으로 예상된다.¹¹⁾

Enzyme radioisotope assay(ERIA)

Beta-lactamase를 생성하는 세균을 신속하게 진단할 수 있는 방법이다.¹²⁾

Gas chromatography

이는 각 세균의 세포성분과 대사산물 그리고 열분해산물에 따라 각 세균을 구별하는 방법으로 *H. influenzae* type b와 *S. pneumoniae*와 *N. meningitidis*를 세균의 지방산과 탄수화물 profile을 검사하여 구분할 수 있으나 시간이 많이 소요되고 장비가 고가인 단점이 있다.¹³⁾

Limulus amoebocyte assays

세균성 endotoxin의 검출은 그람음성균에 의한 뇌막염 진단에 도움이 되는데 *Limulus polyphemus* 참게에서 유래된 amoebocyte 추출물을 응고시키는 반응을 일으키는 것이며 대개 연구 목적으로 이용된다.¹⁴⁾

Lactic acid 측정

뇌막염 환자의 뇌척수액에서는 lactic acid치가 증가되는데 gas-liquid chromatography를 이용하여 정량분석이 가능하며 35mg/dl 이상일 때는 세균성 혹은 결핵성 뇌막염을 의심하고 이보다 낮은 농도는 virus나 다른 원인에 의한 뇌막염을 의심할 수 있다. Spectrophotometer로 효소분석 하였을 때는 lactic acid가 20mg/dl 이상이면 세균성 뇌막염을 의심한다. 뇌척수액의 lactic acid는 항생제 치료 시작 후에도 약 72시간 정도 증가되어 있으므로 치료가 부분적으로 된 경우 임상적으로 진단적 도움이 된다. 그러나 위양성 또는 위음성 결과가 나올 수도 있으므로 환자의 상태와 연관하여 임상 적용해야 한다.^{15), 16)}

C-reactive protein 측정

뇌척수액 내의 CRP 정량분석으로 세균성과 virus

성 뇌막염을 감별하는 데 도움이 될 수도 있다.¹⁷⁾

Polymerase chain reaction(PCR)

최근 중추신경계 감염을 일으키는 여러 가지 병원체를 뇌척수액 내에서 각 병원체의 DNA를 PCR로 검사하여 신속하게 찾아낼 수 있게 되었다. 특히 enterovirus, *Mycobacterium tuberculosis* (M. tbc), HSV와 *Treponema pallidum*, 그리고 Spirochete, *Borrelia burgdorferi*에 대한 PCR 검사가 개발되어 상당히 발전되었다.¹⁸⁾ 세균성 뇌막염 환자의 뇌척수액 내에서도 세균을 검출하기 위해서 PCR이 이용되어 *Neisseria meningitidis* 뇌막염과 *Haemophilus influenzae* 뇌막염 환자에서 이 두 균주들이 PCR로 검출되었다. 세균성 병원체를 PCR로 검출하는 방법의 민감도가 기존 배양방법에 비해 동등하거나 우월하다는 것이 증명되면 신속하게 세균성 뇌막염 진단을 하는 데 큰 도움이 될 것이다.^{19), 20)}

결핵성 뇌막염의 진단에는 M. tbc의 항체검사, 항원검사, 핵산검사(DNA probe)와 adenosine deaminase 정량검사 등을 이용할 수 있으며 AFB 도말검사와 배양검사로 이용되나 이러한 모든 검사들이 민감도가 그렇게 높지 못하여 PCR로 M. tbc KNA를 검출하는 방법이 개발되게 되었으며 이 PCR를 이용한 방법이 가장 민감도가 높다.²¹⁻²⁶⁾

HSV로 인한 뇌염은 치료하지 않으면 높은 사망률을 나타내는 질환으로서 뇌생검을 하여 HSV를 분리하는 것이 가장 확실한 진단방법이다. 뇌척수액 내에서 HSV 특이항체를 검출하는 것도 민감도와 특이도가 높으나 병의 초기에는 민감도가 떨어진다. HSV PCR은 병의 초기부터 HSV DNA 검출이 가능해서 조기진단을 할 수 있고 민감도와 특이도가 매우 높으므로 HSV 뇌염의 표준 검사 방법으로 되어야 한다고 주장하기도 한다.²⁷⁻²⁸⁾

그 외에도 최근에 cytomegalovirus, human herpes virus 6와 *Mycoplasma pneumoniae* 등

을 뇌척수액 내에서 PCR로 검출해 낸 보고들이 있다. 또한 국소뇌염의 원인인 *Toxoplasma gondii*, progressive multifocal leukoencephalopathy의 원인인 JC virus, HIV-1 등도 PCR로 DNA 검출이 가능하다. 이 PCR을 하기 위해서는 목표하는 DNA 증폭에 primer로 작용할 특수한 oligonucleotides가 필요하며 검사방법이 매우 민감하여 약간의 오염도 위양성 결과를 초래하는 문제가 있으므로 세심한 주의가 필요하다.²⁸⁾

Antibody 측정

뇌척수액에서 결핵균에 대한 순환하는 항체를 dot-immunobinding assay로 검출하거나 indirect ELISA로 검출할 수 있는데 민감도는 보통이나 특이도는 높게 나타나 결핵균 배양검사에서의 음성인 결핵성 뇌막염 환자에서 실시해 볼 만한 검사방법이다.²¹⁾ *Borrelia burgdorferi*에 의한 감염 때 antibody capture enzyme immunoassay로 뇌척수액 내에서 *Borrelia burgdorferi*에 대한 항체반응을 측정할 수 있어 Lyme 뇌막염의 진단에 특이도가 높은 진단방법이다.²⁹⁾ HSV 뇌염 때도 뇌척수액 내의 항체를 측정하면 진단에 도움이 될 수 있다.³⁰⁾

2. 방사선학적 검사

중추신경계 감염 중 가장 흔한 뇌막염에서는 일반적으로 방사선 검사는 필요하지 않다. 임상적 진단이 확실하지 않거나 이로 인한 합병증이 생기거나 국소적인 뇌경화적인 증세 혹은 경련을 일으킬 때는 방사선학적인 검사가 도움이 될 수 있다. 또한 HSV 뇌염, 뇌 농양 등의 진단에도 도움이 된다. 근래에는 비침습적이며 정확한 뇌병변의 위치와 상태를 파악할 수 있는 뇌단층촬영검사와 magnetic resonance imaging의 사용이 선호되고 있으며 뇌척수액 검사와 배양검사, 혈액 배양검사 및 혈청검사와 연관지어 정확한 중추신경계 감염진단을 하는 데 도움이 된다.

단순 X-ray검사

흉부, 부비동, 두개골, 척추의 단순 X-ray 검사를 시행하여 중추신경계 감염의 원인을 발견할 수 있다.

방사선 동위원소 검사(Radioisotope scanning)

방사선 동위원소 검사는 gamma camera로 화농성 부위에 축적되는 방사선 물질의 radioactivity의 분포를 측정 기록하는 것으로 동위원소가 증가되어 나타나는 것은 뇌막이나 뇌실질 주변부의 염증성 반응이나 변화된 혈뇌 장벽(blood-brain barrier)에 기인하는 것으로 보인다.³¹⁾ 뇌경막하 삼출(subdural effusion)이 있을 때는 동위원소가 뇌반구 바깥에 반월형으로 나타나며 radionuclide가 국소적으로 농축되어 나타나는 경우는 뇌혈관염이나 뇌경색이 있는 경우이다.³²⁾

Computed tomography

비침습적으로 전향적, 반복적 검사를 할 수 있으며 뇌실의 확대, 뇌경막하 삼출, 뇌실질의 위축, 뇌경색, 뇌혈관 병변을 진단할 수 있다. 조영전 CT를 하여 뇌실질 내의 출혈, 뇌실 크기 및 종괴효과 등을 알 수 있고 idionated 조영제를 추가하여 종괴병소나 세균성 혹은 진균성 농양을 진단하는 데 도움이 된다. 반복적인 세균성 뇌막염이 있을 때 비강이나 귀 및 뇌막 사이에 통로가 있을 수 있는데 이러한 해부학적인 결손을 찾아내는 데는 sectional(2mm) coronal cranial CT가 도움이 될 수 있다.³³⁾

Magnetic resonance imaging

MRI는 뇌실질내 병변을 진단하는 데 있어서 CT보다 더 도움이 되며 뇌기저부나 뇌간에 생긴 병변을 진단하는 데 좋다. 그러나 CT와 마찬가지로 뇌 농양과 종양을 구별하기는 힘들다. 결핵성 뇌막염 환자에서는 tuberculoma나 수두증을 찾아내고 추적치료하기 위해서 모든 환자에서 CT 혹은 MRI를 하는 것이 추

천되는데 CT나 MRI상 수두증으로 인한 뇌실확장 소견이 반이상에서 보인다. 급성기에는 조영전 CT나 T1-weighted MRI에서 basal cistern을 채우고 있는 삼출물이 연부조직 농도처럼 나타나는데 T2-weighted 영상에서는 간과될 수 있으나 조영 후에는 basal cistern에 현저한 증강을 나타내어 특징적인 소견을 보인다. 또한 아급성기에는 기저 신경절(basal ganglia)과 시상(thalamus)부위에 뇌경색을 나타내어 CT상에는 low-density로 나타나고 MRI 상에는 T1과 T2 이완기가 연장되어 나타날 수 있다(34). HSV 뇌염의 경우 병변이 진행되면 CT의 측두엽에 low-density의 조영증가병소를 나타내고 부종과 출혈 종괴효과 등을 나타낼 수 있으며 MRI는 뇌조직의 수분량 변화에 매우 민감하므로 HSV 뇌염 초기에도 이상소견이 나타날 수 있다.³⁶⁻³⁷⁾

3. Brain biopsy

일반적으로 전술한 검사소견들과 혈액소견 및 임상 증세를 종합하면 뇌생검을 하지 않고도 대개 진단이 가능하다. 그러나 드물게는 이러한 검사방법으로는 뇌병변이 진단이 되지 않을 때 확진을 위해서 뇌생검을 시행하게 된다. Open craniostomy나 CT와 MRI guided stereotaxic 방법으로 하며 적응증은 다음과 같다.

- ① 비특이적인 ring 모양의 enhance된 병소로서 세균성, 진균성, 신생물간의 감별이 불명확할 때
- ② Toxoplasmosis로 의심되어 2~3 주간 치료해도 반응이 없을 때
- ③ EEG, CT, MRI로 측두엽에 이상이 보이고 herpes simplex 뇌염과 수막염이 의심될 때
- ④ CT, MRI에 이상이 있는 데 그 원인을 모르고 진행하는 경우로서 특수치료와 감별 진단이 필요할 때이다.

4. Electroencephalogram

HSV 뇌염 때는 특징적으로 편측 혹은 양측성의 주

기적인 국소 spike가 배경의 slow activity와 함께 나타나므로 진단에 도움이 될 수 있다.³⁵⁾

소아에서 발생하는 중추신경계 감염성 질환 중 가장 흔한 것은 virus성 뇌막염으로 대개는 아무런 후유증이 없이 회복되나 세균성 뇌막염은 신속한 진단을 요하는 질환으로서 적절한 항생제 치료를 얼마나 일찍 시작했느냐에 따라서 치명적이거나 심각한 후유증을 피할 수 있다. 결핵성 뇌막염도 역시 초기에 진단되어 적절한 항결핵제를 즉시 사용했느냐에 따라서 예후가 달라지며 HSV 뇌염도 초기에 진단되어 Acyclovir와 같은 항virus제를 일찍부터 사용했느냐에 따라서 예후가 달

라질 수 있다. 뇌척수액검사 방법과 방사선학적인 방법 이외에도 세균성 뇌막염이 의심될 때에는 혈액배양검사도 반드시 실시해야 하며 virus 감염 때에는 소변과 인후검사도 도움이 될 수 있다. 임상증세가 조금이라도 뇌막염이나 중추신경계 감염이 의심되면 특별한 금기 사항(중추신경 내압의 증가, 검사부위의 피부감염, 천자 자세시의 심폐기능 장애, 심한 혈소판 감소)이 없는 한 일단 뇌척수액검사를 시행해야 하며 이상 기술한 여러 가지 검사 중 각 병원에서 가능한 검사를 택하여 시행하고 필요한 경우에는 CT나 MRI도 동원해서 합병증 발생여부도 확인하여야 할 것이다.

Reference

1. Koskiniemi M, Vaheri A, Taskinen E: Cerebrospinal fluid alternations in herpes simplex virus encephalitis. *Rev Infect Dis* 6: 608-619, 1984
2. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN: Herpes simplex virus encephalitis: Laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 145: 829-836, 1982
3. Lascolea L Jr, Dryja D: Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 19: 187-190, 1984
4. Jenkins SG: Central nervous system specimens: In Tilton RC, Balows A, Hohnadel DC, Reiss R(Eds): *Clinical laboratory medicine*. Mosby-Year Book, Inc. p.604-613, 1992
5. Ingram DL, Anderson P, Smith DH: Count-current immunoelectrophoresis in the diagnosis of systemic disease caused by *Haemophilus influenzae, type b*. *J Pediatr* 81: 1156-1159, 1972
6. Shackelford PG, Campbell J, Feigin RD: Countercurrent immunoelectrophoresis in evaluation of childhood infection. *J Pediatr* 85: 478-481, 1974
7. Ingram DL, Pearson AW, Occhiuti AR: Detection of bacterial antigens in body fluid the Wellcogen *Haemophilus influenzae b, streptococcus pneumoniae, and Neisseria meningitis*(ACYW135) latex agglutination tests. *J Clin Microbiol* 18: 1119-1121, 1983
8. Scheifele DW, Ward JI, Siber GR: Advantage of latex agglutination over counter immunoelectrophoresis in detection of *Haemophilus influenzae type b* antigen in serum. *Pediatrics* 68: 888-891, 1981
9. Daum RS, Silber GR, Kamon JS: Evaluation of a commercial particle agglutination test for rapid diagnosis of *Haemophilus influenzae type b* infection. *Pediatrics* 69: 466-471, 1982
10. Muller PD, Donald PR, Burger RJ: Detection of bacterial antigens in cerebrospinal fluid by a latex agglutination test in "septic unknown", meningitis and serogroup B meningococcal meningitis. *S Afr Med J* 76: 214-215, 1989
11. Brennenman G, Silimperi D, Wsrd J: Recurrent invasive *Haemophilus influenzae type b* disease in Alaskan natives. *Pediatr Infect Dis* 6: 388-392, 1987
12. Yolken RH, Hughes WT, Sropa PJ: Rapid diagnosis of infections caused by β -lactamase producing bacteria by means of an enzyme radioisotope assay. *J Pediatr* 97: 715-720, 1980
13. Laforce FM, Brice JL, Tornabene TG: Diagnosis of bacterial meningitis by gas-liquid chromatography. II. Analysis of spinal fluid. *J infect Dis* 140: 453-464, 1979
14. Ross S, Rodriguez W, Controni G, et al: Limulus lysate test for gram-negative bacterial meningitis. Bedside application. *J A M A* 233: 1366-1369, 1975

15. Komorowski RN, Farmer SG, Hause LL: Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol* 8: 89-92, 1978
16. Rutledge J, Benjamin D, Hood L: Is the CSF lactase measurement useful in the management of children with suspected bacterial meningitis?. *J Pediatr* 98: 20-24, 1981
17. Feign RD: Central nervous system infections: In Feign RD, Cherry JD(Eds): Textbook of pediatric infectious diseases, WB Saunders Co, p. 401-454, 1992
18. Mellors JW, Quagliarello VJ: Infectious disease of the central nervous system: In Ehrlich GD, Greenberg SJ(Eds): PCR-based diagnostics in infectious disease. Blackwell scientific publications, Inc. p. 213-230, 1994
19. Kristiansen B-E, Ask E, Jenkins A, Fermer C, Radstrom R, Skold O: Rapid diagnosis of meningo coccal meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* 6: 1568-1569, 1991
20. Van Ketel RJ, Dewever B, Van Alphen L: Detection of *Haemophilus influenzae* in cerebrospinal Fluid by polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 33: 271-276, 1990
21. Daniel TM: New approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect dis* 155: 599-602, 1987
22. Riberi E, Martinez-Vazquez JM, Ocanal I, et al: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 155: 603-607, 1987
23. Brisson-Noel A, Aznar C, Chureau C: Diagnosis of tuberculosis by DNA application in clinical practice evaluation. *Lancet* 338: 364-366, 1991
24. Cameron D, Ansari BM, Boyce JM: Rapid diagnosis of tuberculous meningitis (letter). *J Infect Dis* 24: 334-335, 1992
25. Kaneko K, Onodera O, Miyatake T, Tsuji S: Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Neurology* 40: 1617-1618, 1990
26. Shanker P, Manjunath N, Mohan KK: Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction. *Lancet* 337: 5-7, 1991
27. Aurelius E, Johansson B, Skoldenberg B, Staland A, Forsgren M: Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *Lancet* 337: 189-192, 1991
28. Lakeman FD, Whitley RJ: Diagnosis of herpes simplex encephalitis: Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain - biopsied and correction with disease. *J Inf Dis* 171: 857-863, 1995
29. Finkel MJ, Halperin JJ: Nervous system Lyme borreliosis-revisited. *Arch Neurol* 49: 102-107, 1992
30. Kahlon J, Chatterjee S, Lakeman FD, Lee F, Nahmias AJ, Whitley RJ: Detection of antibodies to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *J Inf Dis* 155: 38-44, 1987
31. Giloday DL: Various radionuclide pattern of cerebral inflammation in infants and children. *AJ R* 120: 247-253, 1974
32. Dodge PR, Swartz MN: Bacterial meningitis. A review of selected aspects. II. special neurologic problems, postmeningitic complications and clinicopathological correlation. *N Engl J Med* 272: 1003-1010, 1965
33. Steele RW, McConnell JR, Jacobs RF, et al: Recurrent bacterial meningitis coronal thin-section cranial computed tomography to delineated anatomic defects. *Pediatrics* 76: 950-953, 1985
34. Davidson HD, Robert ES: Magnetic resonance imaging for infections of the central nervous system. *A J N R* 6(4): 499-504, 1985
35. Brotkob E, Lindqvist M, Johnson M, et al: Diagnosis of herpes simplex encephalitis. A comparison between electroencephalography and computed tomography finding. *Acta Neurol Scand* 66: 462-471, 1982

36. Neils EW, Lukin R, Tomsick T, Tve JM: MR imaging and CT scanning of herpes simplex encephalitis. J Neurosurg 67: 592-594, 1987
37. Schroth G, Gawehn J, Thron A: Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. Neurology 37: 179-183, 1987