

Bölüm 11

MERKEZİ SINIR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARINA GENEL BAKIŞ

Tuğba ERDOĞAN¹

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları hızlı tanı ve tedavi gerektiren, erken dönemde tedavi edilirse tam düzelme sağlanabilen bir hastalık grubudur. Bu hastalıkta tanı ve tedavinin gecikmesi kalıcı nörolojik hasarlara yol açabilmektedir. Bu sebeple merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının acil serviste erken tanısı ve erken dönemde tedavi başlanması önemlidir.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyon ajanları vücuttaki herhangi bir enfeksiyon odağından hematogen yol ile, mastoid, orbita gibi baş boyun bölgesindeki enfeksiyonlardan komşuluk yolu ile, MSS'yi çevreleyen kemik ve zar yapısındaki bütünlüğün bozulması ile veya periferik sinirler içerisinde nöral yol ile MSS'ye ulaşabilir.

MSS Enfeksiyonları Belirtileri

- Ateş
- Baş ağrısı
- Bulantı-kusma
- Fotofobi
- Ense sertliği-meningeal iritasyon bulguları (Kernig, Brudzinski bulguları)
- Uyanıklık kusuru- mental durum değişiklikleri
- Epileptik nöbetler
- Fokal nörolojik bulgular
- Kranial sinir felçleri
- Miyelopati

¹ Uzm. Dr., Hakkari Yüksekova Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, tugba.erdogan@gmail.com

AKUT BAKTERİYEL MENENJİT

Akut bakteriyel menenjit mortalite ve morbiitesi yüksek, acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Erişkinlerde en sık hematogen yol ile bulaş görülmektedir. Erişkinde karşılaşılan en sık etkenler Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis ve Streptococcus pneumoniae'dir. Daha nadir olarak Listeria monocytogenes, Gram negatif çomaklar, Stafilococcus aureus, Kriptococcus, İnfluenza ve Kandida etken olarak görülebilmektedir.

Klinik olarak ateş (genellikle 38°C üzeri), şiddetli baş ağrısı, bulantı-kusma ve meningeal iritasyon bulguları (ense sertliği, Kernig, Brudziski bulguları) görülür. Nadiren epileptik nöbetler, fokal nörolojik bulgular ve uyanıklık kusuru da görülebilir.

Akut bakteriyel menenjitte tanıda spesifik görüntüleme bulgusu yoktur. Çoğunlukla Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Resonans Görüntüleme (MR) normal olmakla birlikte kontrastlı incelemelerde meninkslerde kontrast tutulumu izlenebilir. Tanıda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi önemlidir. Renksiz ve berrak kıvamda olması gereken BOS grimsi beyaz, bulanık kıvamdadır. BOS'ta mm³'de 1000-10000 arası lökosit bulunur. Erken dönemde lökositlerin çoğunluğunu nötrofiller, geç dönemde lenfositler oluşturur. BOS protein düzeyi yüksek (100-500mg/dl) glukoz düzeyi ise düşüktür (< 40mg /dl veya < kan glukozunun %40'ı). BOS gram boyamasında Streptococcus pneumonia ve Haemophilus influenza görülebilir. BOS veya kan kültüründe enfeksiyöz ajan üretilir.

TEDAVİ

Akut bakteriyel menenjit düşünülmesi halinde görüntüleme ve BOS bulgularının sonuçları beklenmeden acil şartlarda ampirik tedavi başlanmalıdır. Erişkinlerde 2x2 gram Seftriakson veya 4x2 gram Sefotaksim önerilmektedir. Yaşlı (>60 yaş) hastalarda tedaviye 6x 2-4 gram ampisilin eklenmesi önerilmektedir. Çocuklarda ise 3 ay altında ampisilin (4x75mg/kg) + Seftriakson (2x75mg/kg) veya Sefotaksim (4x75mg/kg), 3 ay üzerinde ise Sefotaksim (4x75mg/kg) veya Seftriakson (2x75mg/kg) + vankomisin (4x15mg/kg) önerilmektedir.

SEREBRAL ABSE

Serebral abse genellikle sinüzit, otit, akciğer enfeksiyonları, akut bakteriyel endokardit gibi primer santral sinir sistemi dışı enfeksiyonlarının yayılımından

kaynaklanmaktadır. Küçük bir kısmı ise travma, intrakranial cerrahi sonrası veya fokal yayılma ile oluşur.

Serebral Abse Belirtileri

- Ateş
- Baş ağrısı
- Fokal nörolojik bulgular
- Epileptik nöbetler
- Kafa içi basınç artışı sendromu(KIBAS)/ Papilödem
- Uyanıklık kusuru

Serebral absede beyin BT'de çevresel kontrast tutulumu görülen hipodens lezyon, beyin MR'de ise T2/FLAIR sekanslarında hiperintens, kontrastlı T1 incelemelerinde çevresel halka şeklinde kontrast tutulumu gösteren hipointens lezyonlar izlenmektedir. Serebral absede lomber ponksiyon (LP) işlemi herniasyon riski nedeniyle kontraendikedir. Serebral abse şüphesi bulunan hastada LP öncesi mutlaka görüntüleme yapılmalıdır. BOS çalışılan hastalarda lökosit ve protein düzeyi yüksek, glukoz düzeyi normal bulunur.

TEDAVİ

Serebral abselerde uygun lokalizasyonlu olanlar stereotaktik aspirasyon ile drene edilmelidir. Mümkün olmayanlar da dahil hastalara 6-8 hafta süren antibiyoterapi başlanmalıdır. Antibiyoterapide özellikle seftriakson (2x75mg/kg) ve metranidazol tercih edilir. İmmunsuprese, kafa travması olan, cerrahi ve yabancı cisim öyküsü olan hastalarda antibiyoterapi genişletilmelidir. Kitle etkisi nedeniyle kliniği bozulan hastalarda intrakranial antiödem tedaviler, epileptik nöbet geçiren hastalarda antiepileptik tedaviler ek olarak uygulanmalıdır.

Akut menenjitin yanı sıra özellikle tüberküloz, mantarlar, brucella, parazit enfeksiyonları, sifiliz, Lyme, kanserler, sarkoidoz, Behçet Hastalığı, lupus, vas-külit, IgG4 ilişkili hastalıklara bağlı menenjitler subakut kronik seyirli olarak görülebilmektedir. Bu hastalıklarda etiyolojiye yönelik tedaviler verilmelidir.

Viral Enfeksiyonlar/Ensefalitler

Viral enfeksiyonlar genellikle enfeksiyöz ajanın ortaya konulmadığı aseptik menenjit tablosu ile karşımıza çıkar. En sık etken enterovirüs olmakla birlikte

kabakulak, herpes virüsleri, HIV, influenza, parainfluenza, adenovirüs, kızamık virüsleri görülebilmektedir. Viral ensefalitler ateş, baş ağrısı, uyanıklık kusuru ile seyreden akut bir MSS enfeksiyonudur. Özellikle herpes ensefaliti nörolojik sekel bırakabilen ağır bir hastalık olduğundan acil serviste tanı ve hızlı ampirik tedavi başlanması önemlidir.

Viral Enfeksiyon Belirtileri

- Ateş
- Baş ağrısı
- Bulantı/kusma
- Davranış Bozuklukları, uyanıklık kusurları
- Fotofobi
- Meningeal iritasyon bulguları (Kernig, Brudzinski bulguları)
- Fokal nörolojik bulgular (nadir)

Viral enfeksiyonlarda BOS'da hafif lenfosit ve protein artışı görülür. BOS glukoz düzeyi normaldir.

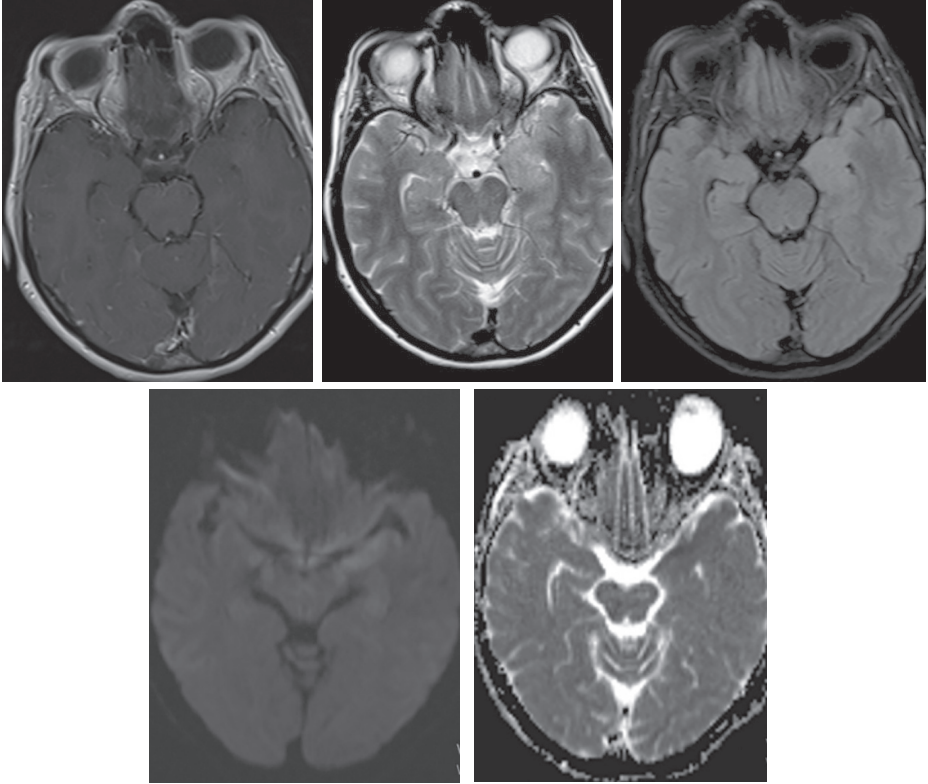
Tablo 1. Fizik Muayene Bulgularına Göre Olası Etkenler

Fizik Muayene Bulguları	Olası Etkenler
Makülopapüler döküntü	Enterovirüs, HIV
Orofarengeal hareketler	HIV
Genital lezyonlar	HSV Tip 2
Parotit	Kabakulak
Asimetrik flask paralizi	Batı Nil Virüsü

HERPES ENSEFALİTİ

Herpes virüs ailesinin çoğu alt tipi merkezi sinir sistemi parankimini tutabilen nörotropik virüslerdir. Erişkinde herpes enfalitinin en sık etkeni HSV tip 1, neonatal dönemde ise genital herpes etkeni olan HSV tip2'dir. Daha nadir olarak VZV, EBV, HSV tip 4 merkezi sinir sistemi parankimini tutabilir. CMV ve HSV tip 5 ise immun kompromize hastalarda ensefalite neden olmaz iken özellikle AIDS hastalığı olan immun suprese hastalarda ensefalit nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bölümde herpes ensefaliti olarak özellikle HSV tip1 ensefalitinden bahsedilecektir.

Herpes ensefalitinde ateş, baş ağrısı, uyanıklık kusurları, davranış değişiklikleri, epileptik nöbetler ve daha nadiren fokal nörolojik bulgular izlenmektedir. Özellikle limbik sistem ve temporal korteksi tutan bir hastalık olması sebebiyle davranış değişiklikleri ve epileptik nöbetler sıkça izlenmektedir. Tanı görüntüleme, EEG ve LP ile konulur. Beyin MR'de unilateral veya bilateral temporal bölgelerde difüzyon sekansında difüzyon kısıtlayabilen, T2/FLAIR sekanslarında hiperintens görülen lezyonlar dikkati çekmektedir. EEG'de temporal bölgelerde Periyodik Lateralize Epileptiform Deşarjlar (PLED) veya fokal EEG anormallikleri izlenmektedir. BOS'ta lenfositik pleositoz, eritrosit ve hafif düzeyde protein artışı izlenmektedir. BOS glukozu genellikle normaldir. BOS'ta HSV PCR pozitifliği herpes ensefaliti tanısı için altın standart testtir.



Yukarıda Herpes Ensefaliti olan bir hastanın MR görüntülerini görmekteyiz. İlk MR görüntüsünde kontrastlı T1 sekansında kontrast tutulumu izlenmemektedir. İkinci MR görüntüsü T2, üçüncü MR görüntüsü FLAIR sekansında sol

medial temporal lobda belirgin bilateral medial temporal lobu tutan asimmetrik hiperintens lezyon görmekteyiz. Dördüncü ve beşinci görüntülerde difüzyon ve ADC sekanslarında hafif difüzyon kısıtlaması olduğunu görmekteyiz.

(MR görüntüleri Hakkari Yüksekova Devlet Hastanesi'ne başvuran hastadan alınmış, hastadan gerekli onam alınmıştır)

TEDAVİ

Herpes ensefaliti düşünülen hastalarda PCR sonuçları beklenmeden ampirik tedavi başlanmalıdır. Tedavide 2-3 hafta süre ile 3x1 10mg/kg intravenöz asiklovir kullanılır. İmmunsuprese hastalarda CMV ensefaliti de göz önüne alınarak tedaviye gansiklovir eklenmelidir.

ENTEROVİRÜS ENSEFALİTİ

Enterovirüsler Coxsackie A ve B, ekovirus, poliovirüs, enterovirüs 70- 71'inde bulunduğu bir RNA virüs ailesidir. Genellikle aseptik menenjit tablosuna sebep olmakla birlikte nadiren meningoensefalite de sebep olabilmektedir. Makülo-papüler döküntü ve nöbetlerle birlikte fokal nörolojik bulgular (özellikle beyin sapı bulguları), davranış değişiklikleri, miyelopati bulguları ve polio benzeri paralitık tablolar izlenmektedir. BOS'ta lenfositik pleositoz ve hafif protein artışı izlenir. Kesin tanı BOS'ta RT-PCR(ters PCR) pozitifliği veya viral kültür ile virüsün üretilmesi ile konulur. Poliomyelit enfeksiyonlarında ise tanıda altın standart gaitada virüsün gösterilmesidir.

OTOİMMUN VE PARANEOPLASTİK ENSEFALİTLER

Otoimmün ve paraneoplastik ensefalitler intraselüler nöronal proteinlere (onkonöronal protein) ve nöronal yüzey antijenlerine karşı antikor oluşumu ile giden MSS inflamatuvar durumudur. Paraneoplastik ensefalitler her zaman kanserle birlikte görülür ancak otoimmün ensefalitler kanserle birlikte veya kanser olmadan ortaya çıkabilir. Paraneoplastik ensefalitlerin yarısından fazlasında kanser ortaya çıkmadan nörolojik belirtiler izlenebilmektedir. Otoimmün ve paraneoplastik ensefalitler hızlı tedavi gerektirdiğinden muhtemel otoimmün ensefalit tanı kriterleri karşılandığında antikor sonuçları beklenmeden immün tedavi başlanmalıdır. Ancak antikor tayini önemlidir. Çünkü onkonöronal antikolar hücre yüzey antikolarına göre immün tedaviye daha direçlidir.

Muhtemel Otoimmün Ensefalit Tanı Kriterleri

1. Subakut başlangıçlı hafıza değişiklikleri, mental durum değişiklikleri veya psikiyatrik semptomlar
2. Aşağıdakilerden en az biri;
Yeni fokal nörolojik bulgu
Geçmişteki epilepsi hastalığı ile açıklanamayan yeni nöbetler
BOS pleositozu (BOS beyaz küre sayısının mm³de 5'den fazla olması)
Ensefalit ile uyumlu MR bulguları
3. Alternatif sebeplerin dışlanması

*Tanı 3 kriterinde birlikte karşılanması ile konulur.

Kesin Otoimmün Limbik Ensefalit Tanı Kriterleri

- Subakut başlangıçlı hafıza değişiklikleri, nöbet veya limbik sistem tutulumunu gösteren psikiyatrik semptomlar
- T2/FLAIR sekanslı görüntülemelerde bilateral medial temporal lobları tutan MR anormallikleri
- Aşağıdakilerden en az biri;
- BOS pleositozu (BOS beyaz küre sayısının mm³de 5'den fazla olması)
- EEG'de temporal bölgeleri tutan yavaşlamalar ve/veya epileptik anormallikler
- Alternatif sebeplerin dışlanması

*Tanı 4 kriterinde birlikte karşılanması ile konulur.

Otoimmün ve Paraneoplastik Ensefalit Belirti ve Bulguları

- Hafıza değişiklikleri
- Davranış değişiklikleri
- Mental durum değişiklikleri
- Psikiyatrik semptomlar/mod değişiklikleri (psikoz, delüzyon, halüsinasyon, ajitasyon, katotoni, iritabilite, insomni)
- Hareket bozuklukları (diskinezi, rijidite, koreatetoz, distoni, anormal postür)
- Konuşma bozukluğu (patlayıcı konuşma, kelime içeriğinde azalma, mutizm, ekolali)
- Epileptik nöbetler

- Otonom- hipotalamik disfonksiyon (uyku bozuklukları, hipotermi, hipertermi, endokrin bozukluklar, aritmi, hipotansiyon, hipertansiyon)
- Ateş (nadir*)
- Otoimmün ve paraneoplastik ensefalitlerde beyin MR'da bilateral medial temporal loblarda T2/FLAIR sekanslarında hiperintensite izlenir. Nadiren unilateral tutulum da görülebilir.

Tablo 2. Hücre Yüzey Antijenleri ve Otoimmün Ensefalitler

Antijen	Nörolojik Tutulum	İlişkili Tümör-durum
NMDAr	Limbik ensefalit (psikiyatrik semptomlar, nöbet, hafıza değişiklikleri) Otonom disfonksiyon	Over teratomu
GABABr	Limbik ensefalit (baskın nöbetler)	Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroendokrin tümörler
AMPAr	Limbik ensefalit (baskın psikiyatrik semptomlar)	Küçük hücreli akciğer kanseri, Malign timoma, meme kanseri
LGI-1	Limbik ensefalit (hiponatremi, REM uyku davranış bozuklukları, fasiyobrakial distonik nöbetler)	Malign timoma, Nöroendokrin tümör
CASPR2	Morvan sendromu, limbik ensefalit	Malign timoma
GABAAR	Ensefalopati, nöbetler	Malign timoma, GAD antikorları
mGLuR5	Limbik ensefalit	Hoggin lenfoma
DPPX	Hareket bozukluğu, psikiyatrik semptomlar, serebellar sendrom	
IgLON5	Uyku bozuklukları, Uyku apnesi	Hızlı ilerleyici

NMDA, N-metil-D-aspartat; GABA, Gamma-aminobutirik asit; AMPA alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit; LGI-1, lösin zengin gliom aktive protein; CASPR2; kontaktin ilişkili protein-benzeri 2; mGLUR5, metabotropik glutamat reseptör 5; DPPX, dipeptidil peptidaz benzeri protein

Tablo 3. Paraneoplastik antikorlar, klinik ve ilişkili tümörler

Antikor	Nörolojik Tutulum	Tümör
Hu (ANNA-1)	Duysal nöropati, ensefalomyelit, limbik ensefalit	Küçük hücreli akciğer kanseri Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Nöroblastom, nöroendokrin tümörler
CV2/ CRMP5	Duysal nöropati, Ensefalomyelit, Kore, Üveit	Küçük hücreli akciğer kanseri Timoma
SOX 1	Lambert Eaton, Miyastenik Sendrom (LEMS)	Küçük hücreli akciğer kanseri
PCA-2	Sensorimotor nöropati, Ensefalomyelit	Küçük hücreli akciğer kanseri Küçük hücreli dışı akciğer kanseri Meme kanseri
Amfifizin	Poliradikülopati, Duysal nöropati, Ensefalomyelit, Katı-kişi sendromu	Küçük hücreli akciğer kanseri, Meme kanseri
Ri (ANNA-2)	Beyin sapı-serebellar sendrom, Opsoklonus-miyoklonus sendromu	Meme kanseri, Akciğer kanseri, Over kanseri
Yo	Serebellar sendrom	Over kanseri, meme kanseri
Ma2/Ma	Limbik ensefalit, Beyin sapı ensefaliti, Serebellar sendrom	Testis kanseri, Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, diğer solid tümörler
Tr (DNER)	Serebellar sendrom	Hodgkin lenfoma
KLHL11	Beyin sapı-serebellar sendrom	Testis kanseri
P/Q VGCC	LEMS, serebellar sendrom	Küçük hücreli akciğer kanseri
GFAP	Meningoensefalit	Over teratomu, adenokarsinom
GAD65	Limbik ensefalit, katı-kişi sendromu, serebellar ataksi	Küçük hücreli akciğer kanseri, Malign timoma
AChR	Miyastenia Gravis	Timoma
Recoverin protein	Retinopati	Küçük hücreli akciğer kanseri
Retinanın bipolar hücreleri	Retinopati	Melanom

VGCC, voltaj kapılı kalsiyum kanalı; AChR, asetilkolin reseptör;

TEDAVİ

Tedavide immunoterapi uygulanır. Birinci basamak tedavi steroid (1 gram/gün 5 gün boyunca) intravenöz immunglobulin (400mg/kg/gün 5 gün boyunca), plazma değişimi içermektedir. İkinci basamak tedavide ise rituksimab(375mg/m²/hafta 4 hafta boyunca veya , siklofosamid ve diğer immunsüpresif ajanlar yer alır. Allta yatan kanser tespit edildiğinde kansere yönelik tedavi, nöbet mevcut ise antiepileptik tedavi ek olarak uygulanır.

Ayırıcı Tanı

- Wernicke-Korsakoff sendromu
- Progresif Multifokal Lökoensefalopati
- Psikiyatrik Bozukluklar
- MSS vaskülit
- ADEM (Akut disemine ensefalomyelit)
- Alzheimer Hastalığı
- Creutzfeldt-Jakob Hastalığı
- Hashimoto Ensefalopatisi
- Whipple hastalığı
- Toksik-metabolik ensefalopatiler

KAYNAKLAR

1. Giovane RA, Lavender PD. Central Nervous System Infections. Prim Care. 2018 Sep;45(3):505-518. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.007. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30115337.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016 Apr;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26906964; PMCID: PMC5066574.
3. Lim JA, Lee ST, Moon J, Jun JS, Kim TJ, Shin YW, Abdullah S, Byun JI, Sunwoo JS, Kim KT, Yang TW, Lee WJ, Moon HJ, Kim DW, Lim BC, Cho YW, Yang TH, Kim HJ, Kim YS, Koo YS, Park B, Jung KH, Kim M, Park KI, Jung KY, Chu K, Lee SK. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis. Ann Neurol. 2019 Mar;85(3):352-358. doi: 10.1002/ana.25421. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30675918.
4. Vedeler CA, Storstein A. Autoimmune limbic encephalitis. Acta Neurol Scand Suppl. 2009;(189):63-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01204.x. PMID: 19566502.

5. McKeon A, Zekeridou A. Autoimmune encephalitis management: MS centers and beyond. *Mult Scler.* 2020 Nov;26(13):1618-1626. doi: 10.1177/1352458520905485. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32052703.
6. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji e kitap Sinir Sistemi Enfeksiyonları sy 370-399
7. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2018 Mar;18(2):155-159. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-155. PMID: 29626021; PMCID: PMC6303463.
8. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedroso JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018 Jan;76(1):41-49. doi: 10.1590/0004-282X20170176. PMID: 29364393.
9. Venkatesan A. Encephalitis and Brain Abscess. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2021 Aug 1;27(4):855-886. doi: 10.1212/CON.0000000000001006. PMID: 34623096.
10. Richie MB, Josephson SA. A Practical Approach to Meningitis and Encephalitis. *Semin Neurol.* 2015 Dec;35(6):611-20. doi: 10.1055/s-0035-1564686. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26595861.
11. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas [Autoimmune encephalitis. A review]. *Rev Med Chil.* 2018 Mar;146(3):351-361. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018000300351. PMID: 29999106.
12. Trewin BP, Freeman I, Ramanathan S, Irani SR. Immunotherapy in autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2022 Jun 1;35(3):399-414. doi: 10.1097/WCO.0000000000001048. PMID: 35674084.
13. Halperin JJ. Diagnosis and management of acute encephalitis. *Handb Clin Neurol.* 2017;140:337-347. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00018-0. PMID: 28187808.
14. Rößling R, Prüss H. Autoimmun vermittelte Enzephalitis [Autoimmune Encephalitis]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2022 Nov;90(11):529-542. German. doi: 10.1055/a-1803-8805. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36343617.
15. 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. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 1;47(3):303-27. doi: 10.1086/589747. PMID: 18582201.
16. Piquet AL, Lyons JL. Infectious Meningitis and Encephalitis. *Semin Neurol.* 2016 Aug;36(4):367-72. doi: 10.1055/s-0036-1585099. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27643906.

