

# Progress in the prognosis evaluation of neonatal suppurative meningitis

Jianghong Yao Yanqiu Wu\* Lirui Liu

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Neonatal suppurative meningitis is a common central nervous system infection disease in newborns, and severe disease is related to neurological complications and long-term neurological sequelae. The body infection during meningitis may cause respiratory infection and sepsis, respiratory and cardiovascular dysfunction of the child; in addition, meningitis will cause damage to the brain and nervous system of the newborn, and the child may present nervous system symptoms such as cerebral edema, ventricle enlargement, brain abscess, and long-term sequelae of mental impairment, visual and hearing loss, epilepsy, etc., resulting in poor prognosis. Its prognosis has a great impact on the healthy development of children's family and the whole society. Clinical simple and practical auxiliary examination for early identification of children at risk of poor prognosis, will help to provide timely management. The progress of the prognosis evaluation of neonatal suppurative meningitis is reviewed.

## Keywords

neonatal suppurative meningitis; evaluation of prognosis; cerebrospinal fluid; serology; brain function monitoring

## 辅助检查在新生儿化脓性脑膜炎预后评价的研究进展

姚江红 武彦秋\* 刘利蕊

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

新生儿化脓性脑膜炎乃新生儿常见的中枢神经系统感染疾病,重症与神经系统并发症和远期神经系统后遗症相关。脑膜炎时体内处于感染状况,可能引发呼吸道感染、诱发脓毒症,致使患儿呼吸及心血管功能障碍;另外脑膜炎会对新生儿的大脑及神经系统形成损害,患儿可能呈现脑水肿、脑室扩大、脑脓肿等神经系统症状,后续出院随访可出现智力障碍、视力及听力损失、癫痫等长期性后遗症,严重者最终死亡,致使预后欠佳。其预后情况对患儿家庭及社会整体健康发展有较大的影响。临床上简便实用的辅助检查若早期识别有不良预后风险的患儿,将有助于提供及时的管理。现就新生儿化脓性脑膜炎预后评价的研究进展进行综述。

## 关键词

新生儿化脓性脑膜炎;预后评价;脑脊液;血清学;脑功能监测

## 1 引言

新生儿化脓性脑膜炎(NPM)系新生儿期细菌侵犯中枢神经系统(CNS)、感染脑膜引起的脑膜炎<sup>1</sup>。尽管抗微生物和支持性治疗在本病取得了进展,但25%~50%的幸存者会出现神经系统后遗症,严重威胁我国儿童健康<sup>2</sup>。早期识别有不良预后风险的NPM有助于确定更密集或更长

时间的对患儿随访、干预。

## 2 脑脊液(CSF)

CSF是诊断PM的基本实验室检查,CSF培养阳性为诊断的金标准。CSF参数的改变已被确定为严重神经系统并发症的预测因素,其葡萄糖水平可能反映了病原体的繁殖,蛋白水平和白细胞计数的增加通常与脑膜炎的严重炎症和免疫反应相关<sup>3</sup>。

### a.CSF细胞学检查

NPM白细胞计数 $< 20 \times 10^6/L$ 或更低伴蛋白水平升高和(或)血糖水平降低可导致死亡或出现神经发育迟滞、脑性瘫痪、听力障碍和癫痫等后遗症<sup>4</sup>。另外白细胞计数 $> 5000 \times 10^6/L$ 也是预后不良的独立危险因素<sup>5</sup>。一项纳入61例确诊脑膜炎患儿中37例(61%)和50例疑似脑膜炎患儿中12例(24%)进行了重复腰穿,在获取第二次脑脊液样本的

【作者简介】姚江红(1998-),女,中国陕西西安人,在读硕士,住院规培医师,从事儿科及新生儿研究。

【通讯作者】武彦秋(1973-),女,河北承德人,硕士,副主任医师,从事早产儿管理、新生儿重症监护和急救、新生儿窒息复苏、高危新生儿出院后随访及儿童生长发育监测研究。

过程中, ROC 曲线分析显示, 第2次腰穿时 CSF WBC 升高  $\geq 366 \times 10^6/L$  是出院时发生后遗症的预测指标<sup>6</sup>。

#### b. CSF 分子成分检查

NPM 可并发进行性脑积水从而导致高死亡率或持续性神经损伤<sup>7</sup>, 而 CSF 葡萄糖  $< 2 \text{ mmol/L}$  是脑积水的危险因素<sup>3</sup>。国内外研究发现葡萄糖浓度降低 ( $< 1.5 \text{ mmol/L}$ ) 是化脓性脑膜炎患儿预后不良的重要危险因素, 脑脊液蛋白水平大于  $5 \text{ g/L}$  被认为与不良预后相关<sup>8</sup>。CSF 乳酸脱氢酶对预测脑白质损伤发生有一定准确性, 其升高提示 CNS 损伤的可能性很高<sup>9</sup>。NPM 脑脊液中肝素结合蛋白、白介素  $-1\beta$ 、丙二醛与病情严重程度呈正相关, 且水平越高, 神经系统病理反应越明显, 患儿病情越严重, 不良预后倾向的风险越高<sup>10</sup>。脑脊液抗菌肽浓度反映了中枢神经系统的炎症程度, 调查儿童细菌性脑膜炎入院时和抗菌治疗期间的 CSF 抗菌肽浓度<sup>11</sup>, 发现在最初的 12~24 小时抗菌治疗期间, 脑脊液抗菌肽浓度降低与较好的结局相关。

#### c. CSF 病原学检查

脑膜炎急性期, 间质血管通透性增加使病原体穿越血脑屏障, 释放出炎症介质, 产生免疫反应, 生成有害的蛋白质、脂质以及核酸, 其中高水平的脂质对于 CNS 具有危害性<sup>12</sup>。研究发现 PM 病原菌<sup>13-15</sup> 与并发症、首次脑脊液的中位白细胞数、后遗症、病死率相关, 如肺炎链球菌脑膜炎并发症发生率达 50%, 以硬膜下积液、脑积水、癫痫、听力降低常见, 肺炎链球菌脑膜炎<sup>16</sup> 后遗症发生率高达 25%~50%。分析 NPM 脑脊液培养阳性及阴性组<sup>17</sup>, 阳性组发病年龄较大、发热峰值较高、发热持续时间较长以及住院时间较长, 中枢神经系统神经症状更频繁, 影像学异常更常见。

### 3 血清学指标

外周血炎症指标呈现不同程度的变化, 提示在临床治疗过程中动态随访血常规对评估细菌性脑膜炎病情严重程度的重要性和可行性<sup>18</sup> China. A retrospective analysis of the clinical data and follow-up results of 20 LM meningitis patients admitted to the Children's Hospital of Chongqing Medical University (CHCMU).

#### C 反应蛋白 (CRP)

中枢神经系统遭受感染后, 细菌内毒素、代谢产物等刺激促使肝细胞大量合成 CRP 并进入血液, 在数小时急剧升高。通常认为, CRP 水平越高, 炎症反应便越显著, 感染越严重<sup>19</sup>。此外, 脑脓肿作为一种罕见却危及生命的脑膜炎并发症, 研究表明, PM 患者 CRP  $> 50 \text{ mg/L}$  时发生脑脓肿的风险极高<sup>20</sup>。

#### b. 降钙素原 (PCT)

当机体出现炎症反应或遭受感染时, PCT 会异常升高, 特别是在感染严重的情况下, 其水平升高更为显著, 水平越

高, 患儿预后越差可预测 PM 患儿预后情况<sup>21</sup>。

#### c. 外周血白细胞计数 (WBC)

WBC 是人体主要的免疫细胞, 可有效诊断细菌感染和评估疾病严重程度。研究儿童无乳链球菌脑膜炎远期预后发现起病时外周血白细胞  $< 4.0 \times 10^9/L$  提示远期预后不良<sup>21</sup>。另外评估中性粒细胞左移升高有助于判断病情的恶化<sup>22</sup>。WBC 中的中性粒细胞 (NEU) 与淋巴细胞 (LYM) 属于急性炎症反应的效应细胞, WBC、NEU 水平升高, 表明机体的炎症感染程度较为严重。极为严重的感染时, 免疫系统受损, 机体的 WBC 并不升高, 中性粒细胞/淋巴细胞 (NLR) 整合了 NEU、LYM 的特性, 对于细菌感染程度的敏感度和特异度更高, 能够通过对 NLR 的观察来判定感染程度<sup>23</sup>。

#### d. 血小板计数 (PLT)

重症感染的情形下血管内皮遭受损伤, 组织因子暴露, 凝血系统被激活, 特别是在革兰氏阴性菌感染时, 内毒素与单核细胞、内皮细胞相结合, 致使凝血诱导细胞因子得以释放, 推动凝血系统的激活, 血液处于高凝状态, 引发微循环中广泛的血栓形成, 造成血小板消耗增多<sup>24</sup>, 伴有 PLT 减少的 NPM 提示感染严重, 更容易发展为难治性化脓性脑膜炎。血小板与淋巴细胞绝对值计数 (PLR) 能够反映机体炎症反应和免疫反应之间的平衡状况。大量血小板在中枢神经系统实质中积聚, 分泌促炎因子, 并介导凝集素、黏附分子的合成, 形成血小板-淋巴细胞聚集, 引起 PLR 的升高。炎症级联反应的出现, 对患儿预后产生影响<sup>19</sup>。

#### e. 血红蛋白 (Hb)、红细胞分布宽度 (RDW)

Hb 在严重细菌感染越低, 与死亡及预后相关<sup>25</sup>。RDW 可作为感染或炎症的实验室指标<sup>26</sup>, 研究报道 RDW 值升高与严重细菌感染有关<sup>27</sup>, 其在新生儿败血症临床资料发现 RDW 与败血症的严重程度相关<sup>28</sup>, 而评价 NPM 预后有待研究。

#### f. 血乳酸 (Lac)

细菌性脑膜炎发病过程中, 由于细菌的刺激, 糖酵解活动显著增强, 大量葡萄糖转化为 Lac, 导致外周循环中 Lac 水平升高。当病情导致脑部缺氧时, Lac 的生成进一步增加。同时, 炎症反应引发血脑屏障受损, 使得脑脊液中升高的 Lac 透过受损的血脑屏障进入外周循环, 从而导致外周血 Lac 水平上升。研究表明, 重度化脓性脑膜炎患儿的血清 Lac 水平显著升高, 且与较差的预后相关。临床上应对 Lac 水平较高的患儿保持高度警惕, 加强监测, 并采取针对性的治疗和干预措施, 以改善预后<sup>19</sup>。

#### g. 白蛋白 (Alb)

肝细胞合成的白蛋白不仅反映身体的营养状况, 而且与炎症相关, 随着感染的恶化而降低。CRP/Alb 被视作机体炎症-营养的标志物, 近年来该指标已成为感染性疾病领域的热点, 其检测便捷、快速等优势, 能有效反映患儿机体的感染和营养状况。我国最新一项研究提示 NPM 患儿 CRP/

Alb 越高, 机体炎症 - 营养状态越差, CRP/Alb 为 1.77 时, 不良预后发生率越高<sup>19</sup>。研究 0-1 岁化脓性脑膜炎儿童<sup>29</sup>, 发现血小板 / 白蛋白 (PAR) 和乳酸脱氢酶 / 白蛋白 (LAR) 不仅有助于诊断难治性化脓性脑膜炎, 而且发现 PAR 是儿童难治性化脓性脑膜炎的保护因素, LAR 是预后不良的危险因素。

#### h. 离子

PM 并发低钠血症 (血清钠浓度 <135 mmol/L) 时, 细胞外液渗透压降低, 水进入细胞, 可能会发生严重的、致命的脑水肿。研究发现<sup>30</sup> 低钠血症与入院后症状持续时间较长以及住院时间较长相关, 中度和重度低钠血症某些症状 (如意识障碍和惊厥) 的发生率增加、可引起全身性并发症 (休克、多器官功能障碍综合征等), GCS 最低评分较低、脑功能分类等级最高评分较高和 CSF 蛋白水平较高相关, 这些临床指标表明脑损伤较严重和促炎程度较大, 可预测短期结局。

#### C. 细胞因子

PM 时细菌及其细胞成分可促进血脑屏障的通透性增加、炎症细胞浸润和 CSF 中细胞因子的产生。随着炎症反应的进展, 神经细胞损伤、脑水肿和循环障碍相继发生, 因此研究细胞因子水平具有重要意义<sup>31</sup>。细胞因子谱分析显示, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等促炎细胞因子以及 IL-10、IL-1Ra、TGF- $\beta$  等抗炎细胞因子在 CSF 和血清中均升高, 影响疾病的严重程度和死亡率<sup>32</sup>。趋化因子具有抑制炎症和增强宿主防御的功能, 能够趋化并激活免疫细胞, 调节机体炎症反应的强度和幅度<sup>33</sup>, 研究表明, 血清 MIP-1 $\alpha$ 、MCP-1 表达水平随 PM 患儿疾病严重程度加剧而增加, 可用于预测疾病严重程度, 联合检测预测效能更高<sup>34</sup>。胰岛素样生长因子 (IGF, 包括 IGF-1 和 IGF-2) 能保护神经元免受多种损伤<sup>35</sup>, 推测其在脑膜炎中可能发挥较强的保护和修复作用, 对促进大脑功能恢复、减轻脑膜炎后遗症方面具有重要意义。

## 4 脑功能检查

早期高级神经影像学检查可以发现颅内异常并确定干预机会。患儿头颅影像学异常可导致中度至重度神经残疾<sup>21</sup>。

#### A. 颅脑超声 (CUS)

PM 病程中, 超声检查可发现白质回声增强 (WMHE)、脑室炎、脑室内出血、脑室扩张、脑室积水等病变, 对 <90 日龄患儿动态监测 CUS, 病情过程中颅内血流动力学变化有助于不良预后警告, 持续的 WMHE 和脑体积丢失是后遗症的预测因子, 脑灌注障碍, 如持续高灌注、显著低灌注和 CBF 调节能力下降, 导致发生神经后遗症 102 infants with CUS and outcome data were recruited. 37/102 (36.3%)。荷兰 50 例患儿 PM 患儿完善 CUS 发现认为异常 CUS 表现与运动障碍及神经系统发育预后不良有关。

#### B. 头颅核磁 (MRI)

MRI (如 DWI 技术、FLAIR 序列、增强 MRI 等) 的应用, 不仅提高疾病诊断的准确度, 且随着病情变化, 可评估病死率, 极早发现神经系统并发症。分析 115 例年龄 <365 日龄的细菌性脑膜炎患儿, 发现内耳异常强化和 / 或 FLAIR 高信号对患儿感音神经性耳聋的预测具有较高的特异性和敏感性。MRI 的异常表现体现了细菌性脑膜炎的病理演变过程, 有助于临床早期诊疗、预后评估, 能够降低病死率并减少后遗症的发生。

#### C. 振幅整合脑电图 (aEEG)

aEEG 是一种应用于新生儿重症监护病房安全且普遍接受的神经电生理监测方法。研究表明, aEEG 检查结果与短期 (新生儿期死亡) 及长期 (15 月龄) 的不良神经系统结局存在关联, 其被广泛应用于早产儿、缺氧缺血性脑病、癫痫、NBM 等脑功能的监测, 预测神经系统预后。某院 148 例 NPM 完善 aEEG, 发现入院 aEEG 表现为连续低电压、异常放电的患儿预后不良可能性大, 表现为重度异常的患儿神经运动发育迟缓发生率更高。在新生儿领域, aEEG 将在神经系统高风险新生儿中得到广泛应用, 为预后提供价值。

## 5 总结

总结近年来相关辅助检查对 NPM 预后评价分析, 为临床早期识别有不良预后风险的患儿提出建议, 及时对症支持治疗, 后期随访尽早康复训练, 减轻伤残发生率及严重程度, 减轻家庭及社会负担。

## 参考文献

- (1) T, T.; L, P.; E, B. A. Group B Streptococcal Neonatal Meningitis. *Clinical microbiology reviews* 2022, 35 (2).
- (2) Human Meningitis-Associated Escherichia coli | EcoSal Plus. <https://journals.asm.org/doi/10.1128/ecosalplus.esp-0015-2015#tab-citations> (accessed 2024-07-19).
- (3) Chen, B.; Zhai, Q.; Ooi, K.; Cao, Y.; Qiao, Z. Risk Factors for Hydrocephalus in Neonatal Purulent Meningitis: A Single-Center Retrospective Analysis. *J Child Neurol* 2021, 36 (6), 491–497.
- (4) Lin, W.-L.; Chi, H.; Huang, F.-Y.; Huang, D. T.-N.; Chiu, N.-C. Analysis of Clinical Outcomes in Pediatric Bacterial Meningitis Focusing on Patients without Cerebrospinal Fluid Pleocytosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2016, 49 (5), 723–728.
- (5) Lin, M.-C.; Chi, H.; Chiu, N.-C.; Huang, F.-Y.; Ho, C.-S. Factors for Poor Prognosis of Neonatal Bacterial Meningitis in a Medical Center in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2012, 45 (6), 442–447.
- (6) Ting, J. Y.; Roberts, A.; Khan, S.; Bitnun, A.; Hawkes, M.; Barton, M.; Bowes, J.; Brophy, J.; Ouchenir, L.; Renaud, C.; Boisvert, A.-A.; McDonald, J.; Robinson, J. L. Predictive Value of Repeated Cerebrospinal Fluid Parameters in the Outcomes of Bacterial Meningitis in Infants <90 Days of Age. *PLoS One* 2020, 15 (8),

- e0238056.
- (7) Swami, M.; Mude, P.; Kar, S.; Sarathi, S.; Mohapatra, A.; Devi, U.; Mohanty, P. K.; Som, T. K.; Bijayini, B.; Sahoo, T. Elizabethkingia Meningoseptica Outbreak in NICU: An Observational Study on a Debilitating Neuroinfection in Neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2024, 43 (1), 63–68.
  - (8) Tan, J.; Kan, J.; Qiu, G.; Zhao, D.; Ren, F.; Luo, Z.; Zhang, Y. Clinical Prognosis in Neonatal Bacterial Meningitis: The Role of Cerebrospinal Fluid Protein. *PLoS ONE* 2015, 10 (10), e0141620.
  - (9) 王海如; 秦梓健; 王斌; 欧阳学军. 新生儿化脓性脑膜炎并发脑白质损伤危险因素分析. *临床儿科杂志* 2020, 38 (2), 104–109.
  - (10) 胡浩; 和灿琳; 崔珊; 周百灵; 张焱. 肝素结合蛋白、白介素-1 $\beta$ 、丙二醛与新生儿化脓性脑膜炎病情严重程度与转归的关系. *中国妇幼健康研究* 2023, 34 (12), 57–62.
  - (11) Savonius, O.; Helve, O.; Roine, I.; Andersson, S.; Fernández, J.; Peltola, H.; Pelkonen, T. Swiftly Decreasing Cerebrospinal Fluid Cathelicidin Concentration Predicts Improved Outcome in Childhood Bacterial Meningitis. *J Clin Microbiol* 2016, 54 (6), 1648–1649.
  - (12) Kim, K. S. Acute Bacterial Meningitis in Infants and Children. *Lancet, Infect. Dis.* 2010, 10 (1), 32–42.
  - (13) Baud, O.; Aujard, Y. Neonatal Bacterial Meningitis. *Handb Clin Neurol* 2013, 112, 1109–1113.
  - (14) Yinghu, C. Etiologic Diagnosis, Treatment and Prognosis of Bacterial Meningitis from the Clinical Features. *Chin. J. Pediatr.* 2019, 57 (10), 743–745.
  - (15) Wang, H.; Zhu, X. Cerebrospinal Fluid Culture-Positive Bacterial Meningitis Increases the Risk for Neurologic Damage among Neonates. *Ann Med* 53 (1), 2201–2206.
  - (16) 从临床角度看细菌性脑膜炎的病原诊治与预后 - 中华儿科杂志. <https://rs.yiigle.com/CN112140201910/1163935.htm> (accessed 2024-12-24).
  - (17) Wang, H.; Zhu, X. Cerebrospinal Fluid Culture-Positive Bacterial Meningitis Increases the Risk for Neurologic Damage among Neonates. *Ann Med* 2021, 53 (1), 2199–2204.
  - (18) Xia, X.; Zhang, L.; Zheng, H.; Peng, X.; Jiang, L.; Hu, Y. Clinical Characteristics and Prognosis of Pediatric Listeria Monocytogenes Meningitis Based on 10-Year Data from a Large Children's Hospital in China. *Microbiol Spectr* 2024, 12 (3), e0324423.
  - (19) 孙晓冉; 屈晓敏; 何红丽; 李冬梅; 刘丹; 张晋雷. CRP/Alb、PLR、Lac与新生儿细菌性脑膜炎预后的关系及其联合预测价值. *中华医院感染学杂志* 2023, 33 (14), 2165–2169.
  - (20) Peng, N.; Fu, L.; Liang, X.; Lu, Q. Risk Factors of Brain Abscess in Neonatal Meningitis: A Propensity Score-Matched Study. *Eur J Pediatr* 2023, 182 (5), 2215–2223.
  - (21) 新生儿及小婴儿无乳链球菌脑膜炎远期预后及相关因素分析 - 中华医学杂志. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1520447> (accessed 2024-12-22).
  - (22) Honda, T.; Uehara, T.; Matsumoto, G.; Arai, S.; Sugano, M. Neutrophil Left Shift and White Blood Cell Count as Markers of Bacterial Infection. *Clin Chim Acta* 2016, 457, 46–53.
  - (23) 许俊; 张金玉; 王东丽; 丁若雨; 李付奎. 降钙素原、中性粒细胞与淋巴细胞比值与新生儿化脓性脑膜炎预后的相关性. *新乡医学院学报* 2023, 40 (6), 548–553.
  - (24) 蔡玉香; 赵玉娟; 杨琳; 苏宇飞. 新生儿难治性化脓性脑膜炎的影响因素分析. *妇儿健康导刊* 2024, 3, 46–49.
  - (25) Tan, S. M. Y.; Zhang, Y.; Chen, Y.; See, K. C.; Feng, M. Association of Fluid Balance with Mortality in Sepsis Is Modified by Admission Hemoglobin Levels: A Large Database Study. *PLoS One* 2021, 16 (6), e0252629.
  - (26) Aktas, G.; Alcelik, A.; Tekce, B. K.; Tekelioglu, V.; Sit, M.; Savli, H. Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Prz Gastroenterol* 2014, 9 (3), 160–163.
  - (27) Guo, B.-F.; Sun, S.-Z. Diagnostic Accuracy of a Dynamically Increased Red Blood Cell Distribution Width in Very Low Birth Weight Infants with Serious Bacterial Infection. *Ital J Pediatr* 2021, 47, 44.
  - (28) Ellahony, D. M.; El-Mekawy, M. S.; Farag, M. M. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care* 2020, 36 (8), 378–383.
  - (29) Gao, Y.; Hu, F. Predictive Role of PAR and LAR in Refractory Suppurative Meningitis in Infants. *BMC Pediatr.* 2024, 24 (1), 462.
  - (30) F, Z.; X, Y.; X, S.; Z, L.; Z, Y.; L, J. Hyponatremia in Children with Bacterial Meningitis. *Front. Neurol.* 2019, 10.
  - (31) Quagliarello, V.; Scheld, W. M. Bacterial Meningitis: Pathogenesis, Pathophysiology, and Progress. *N Engl J Med* 1992, 327 (12), 864–872.
  - (32) Barichello, T.; Fagundes, G. D.; Generoso, J. S.; Elias, S. G.; Simões, L. R.; Teixeira, A. L. Pathophysiology of Neonatal Acute Bacterial Meningitis. *J Med Microbiol* 2013, 62 (Pt 12), 1781–1789.
  - (33) Luster, A. D. Chemokines--Chemotactic Cytokines That Mediate Inflammation. *N Engl J Med* 1998, 338 (7), 436–445.
  - (34) 郭战萍; 任静静; 王珊珊. 血清MIP-1 $\alpha$ 、MCP-1水平与小儿细菌性脑膜炎病情严重程度及预后的相关性分析. *中国病原生物学杂志* 2021, 16 (12), 1454–1457.
  - (35) Bunn, R. C.; King, W. D.; Winkler, M. K.; Fowlkes, J. L. Early Developmental Changes in IGF-I, IGF-II, IGF Binding Protein-1, and IGF Binding Protein-3 Concentration in the Cerebrospinal Fluid of Children. *Pediatr Res* 2005, 58 (1), 89–93.