

# Extracellular Autoimmune Encephalitis

*A literature review with clinical approach*

By Gurminder Kaur Bains  
Supervisor: Mona Skjelland



Literature review at the Medical Faculty

University of Oslo

March 5th 2015

© Forfatter: Gurminder Kaur Bains

År: 2015

Tittel: Extracellular Autoimmune Encephalitis – A literature review with clinical approach

Forfatter: Gurminder Kaur Bains

Veileder: Mona Skjelland

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Abstract

Autoimmune encephalitis associated with antibodies to neuronal cell surface or synaptic proteins was first described in 2001. They include anti-NMDAR, anti-VGKC-complex associated proteins (primarily LGI1 and CASPAR2), anti-AMPA, anti-GABA<sub>B</sub>R, anti-GlyR, anti-DPPX, anti-mGluR5, anti-D2R and anti-GABA<sub>A</sub>R encephalitis. Their presentations are rather similar and usually consist of a combination of neuropsychiatric symptoms, seizures and movement disorders. However, some clinical distinctions can often be made for some of the subtypes, like autonomic dysfunction and hypoventilation in anti-NMDAR encephalitis and severe hyponatremia and fasciobrachial dystonic seizures in anti-LGI1 encephalitis. This spectrum of autoimmune neurological diseases can be paraneoplastic, and/or mimic infectious encephalitis or other CNS diseases. The diagnostics should include comprehensive patient history, testing for autoantibodies in CSF and serum and cerebral imaging (MRI) and EEG. First line treatment consists of tumour removal (if present), intravenous corticosteroids, immunoglobulins (IVIg) and/or plasmapheresis. Eventually combined with second line treatment with biological cytostatic medication (rituximab and/or cyclophosphamide) and long-term treatment with oral corticosteroids, immunosuppression (mycophenolate mofetil) and/or cytostatic treatment (azathioprine). Despite the dramatic clinical picture for the subset, prompt recognition and treatment with immunotherapy results in full recovery or mild sequelae in 3 out of 4 patients. This review will focus on the clinical recognition, treatment and follow-up on some of the main types of extracellular autoimmune encephalitis.

# Innholdsfortegnelse

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Innledning</b> .....                         | <b>1</b>  |
| 1.1      | Problemstilling .....                           | 1         |
| <b>2</b> | <b>Metode</b> .....                             | <b>2</b>  |
| <b>3</b> | <b>Klassifisering og definisjoner</b> .....     | <b>4</b>  |
| 3.1      | Limbisk encefalitt (LE) .....                   | 4         |
| 3.2      | Intracellulær autoimmun encefalitt (IAE) .....  | 5         |
| 3.3      | Ekstracellulær autoimmun encefalitt (EAE) ..... | 5         |
| <b>4</b> | <b>Spesifikke EAE</b> .....                     | <b>9</b>  |
| 4.1      | Anti-NMDAR-encefalitt .....                     | 9         |
| 4.1.1    | Patofysiologi.....                              | 9         |
| 4.1.2    | Epidemiologi .....                              | 9         |
| 4.1.3    | Kliniske symptomer .....                        | 10        |
| 4.1.4    | Funn.....                                       | 12        |
| 4.1.5    | Forløp og prognose.....                         | 13        |
| 4.2      | VGKC-kompleksassosierte encefalitter .....      | 15        |
| 4.2.1    | Patofysiologi.....                              | 15        |
| 4.2.2    | Epidemiologi .....                              | 15        |
| 4.2.3    | Kliniske symptomer .....                        | 16        |
| 4.2.4    | Funn.....                                       | 17        |
| 4.2.5    | Forløp og prognose.....                         | 18        |
| 4.3      | Anti-AMPA encefalitt .....                      | 19        |
| 4.4      | Anti-GABA <sub>B</sub> R encefalitt .....       | 19        |
| 4.5      | Anti-GlyR encefalitt .....                      | 19        |
| 4.6      | Anti-DPPX encefalitt .....                      | 20        |
| 4.7      | Anti-mGluR5 encefalitt.....                     | 20        |
| 4.8      | Anti-D2R encefalitt .....                       | 20        |
| 4.9      | Ant-GABA <sub>A</sub> R-encefalitt .....        | 20        |
| <b>5</b> | <b>Differensialdiagnoser</b> .....              | <b>21</b> |
| <b>6</b> | <b>Utredning</b> .....                          | <b>22</b> |
| <b>7</b> | <b>Behandling</b> .....                         | <b>25</b> |
| 7.1      | Førstelinjehandling .....                       | 25        |
| 7.2      | Andrelinjehandling .....                        | 25        |
| 7.3      | Symptombehandling.....                          | 26        |
| <b>8</b> | <b>Diskusjon</b> .....                          | <b>28</b> |
| 8.1      | Konklusjon .....                                | 32        |
| <b>9</b> | <b>Litteraturliste</b> .....                    | <b>33</b> |

# 1 Innledning

Encefalitter referer til en betennelsestilstand i hjernen kjennetegnet ved endret bevissthet, epileptiske anfall og/eller fokale nevrologiske utfall. Vanligvis foreligger også tegn på inflammasjon i spinalvæsken og på MR cerebri. De infeksjøsne årsakene er fortsatt dominerende, men et økende antall av pasienter diagnostiseres med autoimmun encefalitt (AE) (1). AE utgjør en svært heterogen gruppe av encefalitter som kan ha paraneoplastisitet, postinfeksiøsitet eller idiopatisk autoimmun årsak. Denne heterogenisiteten har gjort at klassifiseringen av AE har endret seg i takt med økende forskning og ny kunnskap. Foreslått subinndeling har vært basert på enten klinikk, topografi og/eller patofysiologiske mekanismer. Patofysiologisk inndeling har blitt den ledende klassifiseringsmåten det siste tiåret. Basert på denne kan AE inndeles i to hovedgrupper: Autoimmune encefalitter med autoantistoffer rettet mot intracellulære antigener (heretter omtalt som intracellulære autoimmune encefalitter – IAE) og autoimmune encefalitter med autoantistoffer rettet mot ekstracellulære antigener (heretter omtalt som ekstracellulære autoimmune encefalitter – EAE).

## 1.1 Problemstilling

I denne oppgaven skal først og fremst EAE belyses. Til tross for at man har kjent IAE siden 1960-årene, ble ikke EAE beskrevet før tidlig 2000-tallet (2, 3). Vi har i dag ingen samlet systematisk oversikt over de ulike sykdomstilstander som EAE inkluderer, og ei heller standardiserte behandlingsopplegg for disse tilstandene, verken nasjonalt eller internasjonalt.

Denne oppgaven vil presentere en systematisk oversikt over de hittil beskrevne EAE'ene. Etter gjennomgang av definisjoner og klassifisering, beskrives de ulike subgruppene med hovedfokus på klinikk, diagnostikk, behandling og prognose. Spesielt omtales anti-NMDAR og anti-VGKC-kompleksassosierte encefalitter ettersom disse er de mest kjente av EAEene. Deretter beskrives en hensiktsmessig diagnostisk tankegang, og til slutt diskuteres kunnskap og utfordringer på dette feltet i dag.

## 2 Metode

Oppgaven er en litteraturstudie. Det ble raskt oppdaget at betegnelsen «autoimmun encefalitt» verken brukes eksplisitt om, eller er den eneste betegnelsen for denne tilstanden. Et søk i PubMed på søkeordet «Autoimmune encephalitis», «autoimmun encephalopathy» og «limbic encephalitis» i ulike kombinasjoner av «OG/ELLER» ga på det meste over 3300 treff.

Dermed måtte søkekriteriene avgrensnes for å finne de mest relevante artiklene for oppgaven.

Undertegnede bemerket at søk i Ovid Medline var mer oversiktlig enn søk i PubMed.

Etttersom Ovid Medline og PubMed er to ulike søkefunksjoner for samme database, nemlig Medline Database, vil man i teorien få opp de samme artiklene uansett hvilken søkemotor man bruker.

Siden det i liten grad er publisert systematiske oversikter eller retningslinjer/oppslagsverk om EAE per 05.09.14, måtte mye av litteraturen skaffes fra lavere nivåer av kunnskapspyramiden, nemlig usystematiske oversikter, casereporter og enkeltstudier. Jeg bestemte med derfor for følgende kriterier til søket:

- Artikler kategorisert som «Reviews» (usystematiske oversikter) publisert mellom 01.01.04 og 05.09.14.
- Artikkelen måtte være på engelsk
- Fulltekst må være tilgjengelig
- Abstrakt eller tittel måtte inneholde følgende søkeord enten i kombinasjon eller enkeltstående:
  - Autoimmune encephaliti\*
  - Autoimmun encephalopath\*
  - Limbic encephal\*
  - Autoantibod\*
  - NMDAR eller NMDR eller Anti N Methyl d Aspartat receptor eller VGKC eller LGI1 eller CASPR2 eller AMPAR eller GABA eller Glycin eller GAD eller D2R eller DPPX eller MGLUR5 eller NSAS eller NSABS.

Dette ga 137 treff. Av disse ble 73 ekskludert da det enten var duplikater eller omhandlet andre tilstander enn EAE. De gjenværende 64 artiklene ble vurdert etter relevans og generell metodisk kvalitet: Det ble lagt vekt på om formålet med artikkelen kommer tydelig frem, at

de har en velbeskrevet metodeavsnitt, at det er oppgitt klare inklusjons- og eksklusjonskriterier, at det er tatt med relevante enkeltstudier, at forfatterne har diskutert og påpekt eventuelle mangler og feilkilder ved sine funn samt at forfatterne referer til kildene de har brukt. Enkelte forfattere referer til upubliserte data, og disse dataene har jeg utelatt i min oppgave av innlysende årsaker. Jeg har også kryssjekket artiklenes referanser, og heller sitert originalartiklene som da ble stående i min referanseliste.

Det har også blitt supplert med anerkjente kilder som, nevroNEL og UpTodate for å få klarhet i definisjoner, samt raske oppslagsverk for algoritmer og fysiologi.

# 3 Klassifisering og definisjoner

## 3.1 Limbisk encefalitt (LE)

Limbisk encefalitt (LE) ble opprinnelig beskrevet som en nevropatologisk tilstand assosiert med underliggende neoplasme i en casereport av Brierley et al. i 1960 (4), men fikk først navnet sitt av Corsellis et al i 1968 (5). Siden den gang har en rekke immunologisk betingede encefalitt-tilstander, paraneoplastiske så vel som ikke-paraneoplastiske, blitt oppdaget som alle resulterer i liknende syndrom dog med ulik patologisk mekanisme, behandling og prognose (6). LE referer til inflammasjonstilstand i det limbiske systemet (mediale temporallapp, amygdala og gyrus cinguli) (7). Det finnes ingen universell akseptert guideline for diagnostikk av LE, men flere har foreslått ulike diagnostiske kriterier (tabell 1) (7, 8).

**Tabell 1:** Forslag på diagnostiske kriterier for LE uavhengig av assosiasjon til malignitet

|  |
|--|
| <p>1. Nylig debut (&lt; 5 år) av minst en av følgende symptomer:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Subakutt debut av korttidshukommelsessvikt</li><li>B. Temporallapps epileptiske anfall</li><li>C. Affektive forstyrrelser – typisk er labilitet og tap av inhibisjon tilstede</li></ul>  |
| <p>2. Sammen med minst et av disse:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>A. Deteksjon av tumor innen 5 år av LE symptomer</li><li>B. Klassisk paraneoplastiske antistoffer (eks. Hu, Ma2/Ta, CV2, CRMP5) eller andre antistoffer (eks. LGI1, CASPR2, GAD, NMDAR) i blod eller spinalvæske.</li><li>C. MR caput (T2/FLAIR) som viser økt signal i mediale temporallapper uten annen kjent årsak</li><li>D. Histologi som viser lymfocystisk, mikronodular betennelse hovedsakelig i mediale temporallapper, uten tegn på annen primære patologier (eks. iskemi, tumor, posttraumatisk sekvele eller annen nevrodegenerasjon)</li></ul> |

*Hentet fra (8). FLAIR = Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)*

Til tross for tilsynelatende affeksjon av bare mediale temporallapper, viser post-mortem studier også at andre deler av hjernen affiseres (4, 5, 9, 10) selv om de kliniske symptomene fra disse andre områdene sjeldent ses.

Siden 1980-tallet har fokuset på LE etiologi ekspandert til å inkludere infeksjoner (Herpes Simplex Virus/HSV, Varicella Zoster Virus/VZV, Humant Herpes Virus 6/HHV6, og andre) (11-13), paraneoplastisitet (tymom, ovarialcancer, lungecancer med flere) (14, 15), systemiske autoimmune tilstander (som Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus, Hashimotos encefalopati) (16, 17) eller autoimmunitet av annen idiopatisk årsak. På grunn av et vidt spekter av etiologier, blir LE i dag brukt mer som en symptomgruppe bestående av de overnevnte kombinasjonene av diagnostiske kriterier, enn en egen sykdomstilstand.



## 3.2 Intracellulær autoimmun encefalitt (IAE)

Denne typen AE er paraneoplastisk og skyldes antistoffer mot intracellulære proteiner i sentralnervesystemet (SNS), derav navnet intracellulær autoimmun encefalitt (IAE). Disse antistoffene inkluderer ANNA-1 (anti Hu), ANNA-2 (anti Ri), ANNA-3, Anti-Ma2 (Anti-Ta), PCA-1 (anti-Yo), PCA-2, PCA-Tr, CRMP-5-IgG (anti-CV2) og amfifysin-IgG, og betegnes som de «klassisk paraneoplastiske antistoffene». Produksjonen av disse er som regel intratekal og virkningsmekanismen er trolig cytotoxisk T-celle mediert neurodegenerasjon (18-20). Disse antistoffene er assosiert med småcellet lungecancer (Hu, CV2, amfifysin), testikulærcancer (Ma2), gynekologiske- eller brystcancer (Yo, Ri, amfifysin) eller tymom (CV2) (4, 7, 14, 15, 21-25). IAE'ene presenterer seg ofte som LE da de fleste targetantigenene ligger i det limbiske området. Antistoffene kan detekteres ved etablerte standardiserte tester. Det er en bred enighet om at antistoffene mer er biomarkører for de assosierte tumorene enn direkte patologiske, og de er derfor ansett som et immunologisk epifenomen. Det vil si, om man hos en pasient oppdager disse, bør man mistenke en underliggende malignitet og screene for det (19, 20, 26). Problemet er at de nevropsykiatriske manifestasjonene kommer i 60 – 75 % av tilfellene forut for tumoren, og derfor blir initial MR/CT ofte negativt. Det kliniske bildet er progredierende og prognosen usikker. Behandlingen er først og fremst rettet mot den underliggende maligniteten, og ikke immunterapi (7, 19, 25, 27, 28).

## 3.3 Ekstracellulær autoimmun encefalitt (EAE)

Den andre hovedgruppen av AE har, med unntak av enkelte subgrupper, som oftest ekstratekal produksjon av antistoffer. Antistoffene er rettet mot proteiner på nervecelleoverflaten eller synapseområdet i SNS, hovedsakelig i hippocampus – et sentralt område for hukommelse og orientering. Det ser ut til at antistoffmediert neurodegenerasjon er den primære virkningsmekanisme for denne gruppen og det antas at antistoffene er direkte patogene (29). Oppdagelsen av disse antistoffene oppsto fra studier av LE uten tumorassosiasjon utover 2000-tallet (3). Samlet fikk disse antistoffene etter hvert navnet «neural surface antibodies» (NSAbs) og de neurologiske manifestasjonene som er assosiert med dem, ble referert til som «neuronal surface antibody syndromes» (NSAS) (30) eller, slik det betegnes i denne oppgaven, ekstracellulær autoimmun encefalitt (EAE).

Seks egenskaper har blitt foreslått som kjennetegn på den autoimmune responsens som er typisk for EAE (29):

- 1) epitopene er ekstracellulære;
- 2) antistoffbindingen er synlig i celler som har målantigenet;
- 3) antistoffene endrer strukturen og/eller funksjonen til de korresponderende nevrøle antigenene;
- 4) effekten av antistoffene er ofte reversibel;
- 5) det kliniske bildet kan reproduseres i farmakologiske studier eller knock out dyrestudier hvor NSAb'en blir modifisert; og
- 6) de assosierte immunmedierte symptomene responderer vanligvis på immunterapi

Targetproteinene er mange, mest velkjente er voltage gated potassium channel (VGKC) kompleksassosierte proteiner, N-metyl-D-aspartate receptor (NMDAR),  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionisk acid receptor (AMPA),  $\gamma$ -aminobutyriske acid B receptor (GABA<sub>B</sub>R), Glysin receptor (GlyR), dipeptidyl-peptidase-like protein-6 (DPPX), metabotropisk glutamatereceptor 5 (mGluR5), dopaminereceptor D<sub>2</sub> (D2R) og  $\gamma$ -aminobutyriske acid A receptor (GABA<sub>A</sub>R) (Tabell 2 og 3).

Samlet ser det ut til at EAE er mer prevalent enn IAE, er sjeldnere paraneoplastiske og har bedre prognose (20, 31). Likevel kan prevalensen av assosiert malignitet være opp til 70 % ved enkelte av subgruppene (26). Småcellet lungecancer kan være assosiert med anti-AMPA, anti-GABA<sub>B</sub>R, anti-VGCC, anti-NMDAR eller anti-GlyR, mens tymom ser ut til å være mest assosiert med anti-LGI1, anti-NMDAR, anti-AMPA, evt anti-glutaminsyre decarboxylase (GAD) antistoff (hentet fra nevroNEL). EAE behandles først og fremst med immundempende medikamenter.

Enkelte av de AE'ene har ikke vært mulig å plassere i noen av de to nevnte hovedgruppene da de har karakteristika fra begge. Et eksempel er anti-GAD encefalitt som er rettet mot det intracellulære antigenet GAD, men som vanligvis ikke er paraneoplastisk og som responderer på immunterapi (32).

**Tabell 2: Klinikk, lab og bildediagnostiske karakteristika ved etablerte EAE**

| Antigen                                     | NMDAR  | LG1**  | CASPR2**  | AMPA   | GABA <sub>B</sub> R  | GlyR   |
|---|--|--|---|--|--|--|
| <b>Alder</b>                                | Alle aldre, oftest 2-40 år. 40 % er barn.  | 30-80 år, median 60 år   | 45-80 år, median 60 år  | 40-90 år, median 60 år                                 | 25-75 år, median 60 år   | 5-69 år, median 49 år  |
| <b>Kjønn</b>                                | ~ 80 % ♀   | 65 % ♂   | 85 % ♂  | 90 % ♀   | 50 % ♀   | Ukjent   |
| <b>Nevrologiske /psykiatriske symptomer</b> | 4 stadier: Prodromal infeksjon, psykiatrisk og kognitiv svikt, bevegelsesforstyrrelser og epilepsi, autonom instabilitet og sentral hypoventilasjon  | Klassisk LE, refraktær epilepsi (ofte FBDS), raskt progredierende demens, søvnvansker. Assosiert hyponatremi hos 60%                         | Nevromyotoni (Isacchs' syndrom), Morvans syndrom, sjeldent LE, søvnvansker      | Klassisk LE, atypisk psykose                           | Klassisk LE, tidlig prominente epileptiske anfall i opp til 80 % | Progressiv encefalomyelitt med rigiditet og Stiff person syndrom, kognitiv svikt er sjeldent, men av og til epileptiske anfall |
| <b>CFS patologi*</b>                        | Hos 90 %. Tidlig lymfocytisk pleocytose, sen oligoklonale bånd<br>Nesten alltid intratekal antistoffsyntese  | Hos 40 %. Sjeldent intratekal antistoffsyntese   | Hos 25 %. Lite info tilgjengelig ellers   | Hos 90 %. Ofte intratekale oligoklonale bånd           | Hos 80-90 %. Ofte intratekale oligoklonale bånd                  | Variabelt  |
| <b>MR patologi</b>                          | Hos ≤ 50 %. Forbigående FLAIR høysignal i cortex og subcortex. Av og til forbigående meningial oppladning. 25 % har høysignal i mediale temporallapp(er)   | Hos 85 % høysignal i mediale temporallapp(er) på FLAIR   | Hos 40 % høysignal i mediale temporallapp(er) på FLAIR                          | Hos 90 % høysignal i mediale temporallapp(er) på FLAIR | Hos 65 % høysignal i mediale temporallapp(er) på FLAIR           | Ofte normal  |
| <b>Assosiert malignitet</b>                 | ♀ > 15 år: 20-50 % har ovariale teratom. Evt. sjeldnere tymom, mediastinale eller testikulære teratomer, Hodgkin lymfom. Signifikant andel er ikke-paraneoplastiske (spesielt barn og ♂)                         | < 20 % (lungekreft, tymus)   | Tymom hos 20-40 %   | Tumorer hos 70 % (lungekreft, brystkreft, tymom)       | Tumorer hos 45-60 % (lungekreft)                                 | Rapportert lungekreft, Hodgkin lymfom, tymom, vanligvis ikke paraneoplastisk   |
| <b>Assosierte antistoffer</b>               | 10 % har ANA, TPO antistoffer  | 10 % har ANA, TPO og/eller GAD antistoffer   | 20 % har muskelspesifikk kinase, AchR eller GAD antistoffer                     | 60 % har ANA, GAD, VGCC og/ eller TPO antistoffer      | 50 % har VGCC, GAD, TPO antistoffer                              | Kan ha samtidig GAD-antistoffer  |
| <b>Differensial diagnoser</b>               | Encefalitt letargica, PANDAS, Sydenhams chorea, infeksjøs encefalitt, malign nevrologisk syndrom, Klein-Levin syndrom, ikke-konvulsiv status epilepticus, Hashimotos encefalopati, nevropsykiatrisk SLE, porfyri | Viral encefalitt, Wernicke-Korsakoff syndrom, medikament/narkotika overdose, CJD, Hashimotos encefalopati, ikke konvulsiv status epilepticus | Motornevron sykdom, arvelig nevromyotoni, tungmetall forgiftning, feokromocytom | Som LG1  | Som LG1  | Stiff person syndrom, stivkrampe, arvelig hyperpleksi  |
| <b>Behandling</b>                           | Responderer bra på tidlig immunterapi og tumorreseksjon. Ikke-paraneoplastiske tilfeller kan være kroniske og har tendens til residiv. Ofte trengs >3 immunterapi  | Ofte monofasisk forløp. God respons på immunterapi og ikke behov for kontinuerlig immunsuppresjon  | Som LG1, men prognose avhengig av tumorreseksjon hvis tilstede                  | Responderer på immunterapi, men ofte residiv           | Respons på immunterapi   | I enkelt tilfeller respons på immunterapi  |
| <b>Residiv</b>                              | 12-25 %  | Uvanlig  | Ukjent  | 50-60 %  | Ukjent   | Ukjent   |

**Modifisert fra (31, 33).**

AMPA = *α*-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, Caspr2 = contactin-associated protein-like 2, CJD = Creutzfeldt-Jakob disease, CSF = cerebrospinalvæske, EAE = ekstracellulær autoimmun encefalitt, FBDS = Faciobrachial dystonic seizure, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, GABABR= c-aminobutyric acid receptor, GAD = glutamic acid decarboxylase, GlyR = glycine receptor, LG1 = leucine-rich glioma inactivated 1, NMDAR = N-methyl-D-aspartate receptor, PANDAS = pediatrisk autoimmun nevropsykiatrisk sykdom assosiert med streptokokk infeksjon, SLE = systemisk lupus erythematosus, TPO = tyroid peroksidase

\*CFS patologi referer her til lymfocytotisk pleocytose som kan være ledsaget av lett til moderat økt proteinkonsentrasjon og spesifikk oligoklonale bånd.

\*\* LG1 og CASPR2 er VGKC-kompleksassosierte proteiner.

**Tabell 3** Klinik, lab og bildediagnostiske karakteristika ved etablerte EAE

| Antigen                                    | D2R   | DPPX  | mGluR5  |
|--|---|---|---|
| <b>Alder</b>                               | 0,4-15 år, gjennomsnittlig 6,7 år   | 45-76 år  | 15-46 år  |
| <b>Kjønn</b>                               | ♂:♀ = 9:8   | ♂:♀ = 1:1   | Beskrevet i både ♂ og ♀   |
| <b>Nevrologiske/psykiatriske symptomer</b> | Bevegelsesforstyrrelser (dystoni, parkinsonisme, chorea, okklær flutter, tics), agitasjon, depresjon, psykose, emosjonell labilitet, søvnvansker, mutisme, redusert bevissthet. | Langvarig encefalitt karakterisert av agitasjon, myoklonus, tremor og anfall. Prodromalt GI-symptomer | Ophelia syndrom (samtidig forekomst av encefalitt og Hodgkins lymfom). Psykiatriske symptomer, kognitiv svikt |
| <b>CSFpatologi</b>                         | Variabel CSF lymfocytotisk pleocytose   | Variabel CSF lymfocytotisk pleocytose ± oligoklonale bånd   | Variabel CSF lymfocytotisk pleocytose   |
| <b>MR patologi</b>                         | 6/12 pas hadde unormal MR inkl. basal ganglie forandringer og gliose.   | MR normal eller uspesifikk med hvit substans forandringer, hos en pas tegn til infarkt uten vaskulitt | MR funn varierer – Beskrevet høysignal i mediale temporallapper, kortikalt og pontint ved T2                  |
| <b>Assosiert malignitet</b>                | Ingen beskrevet   | Ingen beskrevet   | Hodgkins lymfom   |
| <b>Residiv</b>                             | 3/12 basal ganglie pasienter hadde residiv etter initial forbedring   | Ukjent  | Ukjent  |
| <b>Annet</b>                               | Signifikant andel pasientene er ikke-kauasiere  |   | Forbedring med antitumor terapi ± steroider   |

*Modifisert fra (31). CSF = cerebrospinalvæske, DPPX = dipeptidyl-peptidase-like protein-6, D2R = dopamine receptor D<sub>2</sub>, mGluR5 = metabotropic glutamate receptor 5*

## 4 Spesifikke EAE

### 4.1 Anti-NMDAR-encefalitt

Anti-NMDAR encefalitt ble førstegang beskrevet i 2005 hos 4 kvinner med ovariale teratomer som presenterte med psykiatriske symptomer, amnesi, endret bevissthetsnivå og sentral hypoventilasjon (34). To år senere ble det assosierte antigenet, NMDAR, oppdaget av Dalmau et al. (35). Siden den gang, har det blitt rapportert over 500 tilfeller av anti-NMDAR encefalitter i litteraturen (36).

#### 4.1.1 Patofysiologi

NMDA-reseptoren er ligandstyrte ionekanal på post synaptisk nervecellemembranen og antistoffer ved denne formen for EAE binder seg til GluN1 (NR1) subenheten av reseptoren (37). Dette gir en selektiv internalisering av reseptorene og dermed reduksjon av NMDAR tettheten i hippocampus som korrelerer med pasientens antistofftiter (38). Redusert tetthet av NMDAR øker eksitasjonen i SNS, noe som resulterer i frontostriale syndromer (psykose, katatoni, mutisme, rigiditet og dystoni) (39, 40) og hjernestammedysfunksjon med bevegelsesforstyrrelser (39) og forstyrret respirasjon (41). Disse effektene ser ut til å være reversible når antistoffene fjernes (38).

#### 4.1.2 Epidemiologi

Den eksakte insidensen av anti-NMDAR encefalitt er ukjent. Rapporter tyder på at den er hyppigste av alle EAE'ene (42) og at den forekommer oftere enn klassisk paraneoplastiske encefalitter (dvs. IAE) (43-48). Noen studier viser til og med at forekomsten er større enn viral encefalitt hos individer <30 år (49). En multisenter-populasjonsbasert prospektiv studie fra Storbritannia som så på årsaker til encefalitt i alderen 0-87 år, fant at 4 % hadde anti-NMDAR encefalitt. Den er følgelig den 5. vanligste encefalitt-typen etter HSV-1, akutt disseminert encefalomyelitt (ADEM), tuberkulose (TBC) og VZV (1).

Medianalder for symptomdebut er angitt å være tidlig 20-årene, range fra 8 måneder til 85 år (43, 50, 51). Ca. 40 % er ifølge litteraturen <18 år (52), men sjeldent <3år (44, 53-55). Ca. 80 % er kvinner (51).

Tilstedeværelse av underliggende tumor er bl.a. avhengig av alder, kjønn og etnisitet (44). Jo yngre pasienten er desto mindre sjans er det for deteksjon av en tumor. Insidensen av tumorer hos prepubertale barn (42, 44, 53) og menn (54) er lav. Hos kvinner >18 år foreligger det tumor i 40-55 % av tilfellene, mens tilsvarende tall for jenter <18 år og jenter <14 år er henholdsvis 30 % og 9 % (42-44, 51, 56). Ovarial teratom utgjør over 90 % av neoplasmene, sjeldnere ekstraovarial teratom, lunge-, bryst-, ovariale- og testiculære cancer eller tymom (51). Enkelte studier viser at disse tumorene oftere forekommer hos pasienter av asiatisk eller afrikansk opphav, noe som kan tyde på en assosiert genetisk risikofaktor (42, 51, 52).

### 4.1.3 Kliniske symptomer

Sykdommen utvikler seg ofte i følgende fem stadier: 1) Noen dager med prodromale symptomer som feber, hodepine, kvalme, oppkast, tretthet eller øvre luftveisinfeksjon hos 70 % av pasientene. 2) Varierende psykiatriske symptomer og, mindre hyppig amnesi. 3) Rask utvikling (ila 1-3 uker) av ulike nevrologiske symptomer med epileptiske anfall, autonom instabilitet, hypoventilasjon og i noen tilfeller progressiv katatonilikende tilstand. 4) Bevegelsesforstyrrelser som oftest starter med orofacial dyskinesi med språkproblemer og deretter choreoatetose og dystoni, evt. rigiditet av ekstremiteter. 5) Bedring eller død (34, 35, 42, 43, 56-62).

Stadiene kan inndeles i en tidlig og en sen fase, som involverer henholdsvis kortikale og subkortikale dysfunksjoner (63). Symptomene i det tidlige stadiet kommer som regel innen 2 uker av de prodromale symptomene. Det kliniske bildet består vanligvis av kognitiv dysfunksjon (konfusjon, retrograd amnesi), psykiatriske symptomer (psykose, personlighetsendringer, agitasjon, angst, depresjon og/eller selvskading) og epileptiske anfall (70 – 80 % av pasientene) fra enkle partielle til generaliserte tonisk kloniske anfall som kan være lokalisert temporalt, ekstratemporalt eller multifokalt. Amnesien er sannsynligvis underestimert da psykiatriske symptomer og talevansker ofte vanskeliggjør vurdering av hukommelsen (34, 35, 42, 43, 51). Debut med isolerte psykiatriske symptomer er sjeldent (56), men om lag  $\frac{3}{4}$  av pasientene blir likevel vurdert av psykiater initialt (43, 58, 64-66) med tanke på debut av schizofreni eller bipolar lidelse (67). Disse akutte psykiatriske symptomene er beskrevet ledsaget av subtile ansiktsrykninger (56).

Overlappingen av bevegelsesforstyrrelser og epileptisk anfall kan føre til underestimering av epileptiske anfall eller overforbruk av antiepileptika (68). Generelt avtar hyppigheten og

intensiteten av epileptiske anfall utover sykdomsforløpet, men anfallene og status epilepticus kan oppstå når som helst under sykdommen. Forsøk på å seponere sedativa kan gi oppblussing av bevegelsesforstyrrelser (35). Elektroencefalograf (EEG) kan noen ganger være til hjelp for å skille mellom disse to tilstandene da dyskinesiene ikke gir epileptisk aktivitet på EEG (61).

Det sene stadiet er karakterisert av svekket bevissthet, søvnforstyrrelser (hyppigst insomni), hypoventilasjon, autonom instabilitet (svingende blodtrykk, hjerterytme, temperatur, økt spyttproduksjon og urininkontinens) og i noen tilfeller katatonilignende tilstand med ekkolali, ekkopraksi og mutisme (som ikke kan tilskrives kortikal afasi). Pasientene kan også ha vekslende bevissthetsnivå (42-44, 67). Dissosiativ respons kan observeres i en slik tilstand, for eksempel at pasienten ikke responderer på smertestimuli, men motsetter seg passiv øyeåpning (43, 62). Dyskinesier, choreoatetose, dystoni og okkulære bevegelsesforstyrrelser er vanlige (43) og kan overlape med noen av de katatone symptomene (flexibilitas cerea og posering). Forsinket behandling kan gi forverring av symptomer og full klassisk katatoni (62).

Hos barn <12 år dominerer gjerne nevrologiske symptomer over de psykiatriske. Atferdsvansker (sinneanfall, hyperaktivitet eller irritabilitet) og epileptiske anfall er mest fremtredende, og det sist nevnte kan gjerne være debutsymptomet. En stor andel av barna kan også debutere med bevegelsesforstyrrelser slik som orofacial dyskinesi og/eller choreoatetose, mens dette er ikke så vanlig hos eldre personer (44, 51, 69). Barn har dessuten sjeldnere hukommelsessvikt og sentral hypoventilasjon (44)

Observasjoner har vist at 87 % av pasientene, uansett alder, etter 4 uker har >4 av følgende symptomer: endret atferd og kognitive svikt (hallusinasjoner, psykose og/eller katatoni) og bevegelsesforstyrrelser (orofacial dyskinesi og/eller choreoathetose), nedsatt bevissthet, autonom instabilitet eller hypoventilasjon (51). Generelt ser det ut til at pasienter uten tumorer har et alvorligere symptombylle og forløp (43, 44).

Mildere/inkomplette former for anti-NMDAR encefalitt har vært rapportert hvor pasientens symptomer er dominert av enten bare psykiatriske symptomer, epileptiske anfall (70) eller dystoni (71). Trolig skyldes dette ensidig fokus på disse symptomene. Monosymptomatiske syndromer har foreløpig vist seg å være svært sjeldent og oppstår i følge en studie hos bare 5 % av pasientene (43).

#### 4.1.4 Funn

Klinisk undersøkelse er avhengig av symptompresentasjonen, men bevegelsesforstyrrelsene og retrograd amnesi påvises vanligvis hvis man spesifikt undersøker for dette. CRP og SR er uspesifikke, men kan være nyttige i forhold til differensial diagnostikk. Det ses som regel ikke hyponatremi, slik som ved VGKC-kompleks assosiert encefalitt (57, 72).

I enkelte pasienter er serologien også positiv for *Mycoplasma pneumoniae* (44), HHV 6/7 (73) eller TBC (74). Funnene av disse ved anti-NMDAR encefalitt er fortsatt uklart da det kliniske bildet ikke samsvarer med en typisk viral/bakteriell infeksjon (43, 55). Detektering av HHV 6 eller 7 i spinalvæske ved PCR kan muligens representere en latent viral infeksjon (73). Det er også beskrevet utvikling av anti-NMDAR encefalitt i etterkant av en HSV encefalitt (HSE). Forskjellen mellom en reel residiv av HSE og en ikke-HSE er beskrevet i tabell 4 (75, 76). Det er viktig å være klar over denne tilstanden da behandlingen og prognosen uten immunterapi ofte er dårlig (77).

**Tabell 4:** Residiv symptomer ved post Herpes Simplex encefalitt

|  | Viral encefalitt post-HSE  | Ikke-viral encefalitt post-HSE  |
|--|--|---|
| <b>Tid fra HSE til residiv</b>         | Variabel   | 4-6 uker, men også beskrevet 1 uke etter debut av HSE   |
| <b>Nevrologiske symptomer</b>          | Fokale tegn, epileptiske anfall, atferdsforandringer, sjeldent bevegelsesforstyrrelser | I barn ses ofte bevegelsesforstyrrelser (choreoatetose, ballisme), hos ungdom og voksne ses det atferdsforandringer |
| <b>HSV PCR i spinalvæske</b>           | Positiv  | Negativ   |
| <b>Nye nekrotiske lesjoner på MR</b>   | Ja   | Nei   |
| <b>Respons på antiviral behandling</b> | Ja   | Nei   |
| <b>Etiologi</b>                        | Infeksiøs  | Antatt autoimmun. En stor del er anti-NMDAR, noen anti-D2R og resterende ukjent.                                    |

*Hentet fra (78). D2R = Dopamin reseptor D<sub>2</sub>, HSV = herpes simplex virus, HSE = HSV encefalitt, NMDAR = N-metyl-D-aspartat reseptor, PCR = polymerase chain reaction.*

Patologisk spinalvæsken påvises hos ca. 80 % initialt, og hos alle utover i forløpet (43). I tidlig symptomstadium finner man typisk lymfocytotisk pleocytose og noen få oligoklonale bånd i spinalvæske, mens lymfocytosen forsvinner i senere stadium og oligoklonale bånd blir mer prominente (52, 79). Oligoklonale bånd ses i 25-60 % av pasientene. Det er gjerne normal glukosenivå og normal/lett økt proteinkonsentrasjon (42, 43, 67, 79).

Bare 33-55 % av pasientene har patologisk MR caput (42, 43, 51). Disse endringene består av subtile kontrastforandringer på fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) eller T2-vektet MR i cortex og subcortex av cerebrum og mediale temporallapper. Liknende forandringer kan



forekomme i basalgangliene, hjernestammen og cerebellum, men de kliniske symptomene fra disse områdene er vanligvis beskjedne (35, 42, 43, 54, 58). Noen ganger oppstår det forbigående meningeal oppladning som ikke korrelerer med klinikken, og noen av forandringene kan likne på demyelinisering (43, 80). Lim et al la også merke til at enkelte av pasientene hadde forbigående økt intrakranielt trykk, noe som er et atypisk og underkjent funn (42, 81). Muligens er skyldes dette dysregulering av glutaminerg transisjon som gir vasodilatasjon av cerebrale blodkar.

EEG er unormal i opp mot 90 % av tilfellene (51) og viser vanligvis uspesifikke generalisert, langsomme delta eller tehta bølger, noen ganger med epileptogen aktivitet (43, 68). Imidlertid har det i studie blitt vist at 7 av 23 voksne pasienter (30 %) har et relativt unikt EEG mønster kalt «ekstreme delta brush». Navnet har den fått på grunn av mønsterets likhet med beta-delta komplekser som kan ses hos premature spedbarn. Dette EEG mønsteret er uavhengig av sedasjon og episoder av bevegelsesforstyrrelser, og har vist seg å være et prognostisk dårlig tegn (82).

Sikker diagnose krever påvisning av anti-NMDAR antistoffer i serum eller spinalvæske. De fleste pasientene har intratekal antistoffproduksjon og har sjeldent antistoffer i serum alene. Hos ca. 15 % var det antistoff bare i spinalvæske (51) noe som antagelig skyldes kort tid før diagnosesettingen eller at pasienten på forhånd har blitt behandlet med plasmaferese og/eller intravenøs immunoglobuliner (IVIg) (44, 47). Klinikken korrelerer bedre med nivået av antistoffer i spinalvæsken enn i serum selv om antistoffkonsentrasjonen i blod er høyere (43, 47, 52). Antistoffkonsentrasjonen har en tendens til å være høyere i pasienter med tumor (36).

#### **4.1.5 Forløp og prognose**

Responser på immunterapi kommer gradvis og er variabel. Ofte trengs >3 immundependende behandlinger samtidig (83). Ca. 50 % av pasientene med NMDAR antistoffer blir helt bra, 25 % har milde sekveler, resterende pasienter blir sterkt invalidisert eller dør. Per dags dato er mortaliteten 3-7 % (43, 44, 51, 84). Enkelte studier viser at median tid fra sykdomsdebut til død er 3-5 måneder (alt fra 1-8 måneder). Hovedårsakene til død er respiratoriske, hjerte/sirkulatoriske eller infeksjose problemer (42). Milde symptomer, ingen innleggelse på intensivavdeling, paraneoplastisk EAE, tidlig intervensjon med immunterapi (helst innen 4 måneder vev debut av første symptomer) og tumorreseksjon er gode prognostiske faktorer,

(43, 51, 52, 85). Sykdomsforløpet kan følges via antistofftitrene; Synkende antistoffkonsentrasjon i spinalvæsken korrelerer med klinisk bedring (35, 43, 51, 52, 86).

I akuttfasen trenger ofte pasienten å bli innlagt for opp til 3-4 måneder, først og fremst hvis behov for mekanisk ventilasjon tilkommer (35, 67). Dette etterfølges av flere måneders fysisk og atferdsmessig rehabilitering (43, 44, 52). Bedringen skjer i flere stadier og ofte i motsatt rekkefølge enn symptomene oppsto; pasienter våkner ofte sakte fra koma når den autonome tilstanden stabiliseres. Under denne perioden kan psykose og agitasjon på ny oppstå. Sosial atferd og kognitive funksjoner er som regel det siste som bedres – og dette kan ta måneder eller være inkomplett. Noen pasienter har sekvele med kognitiv reduksjon (spesielt persisterende amnesi) og motoriske vansker (gange, svelging osv.) (43, 87). Sykdomsforløpet varer i gjennomsnitt i 18 måneder. Noen blir helt restituert, men har likevel fortsatt målbart antistoffer i serum eller spinalvæsken, tydende på mulighet for reaktivering (88).

I følge litteraturen er det 30 % risiko for residiv hos barn (44, 53) og 12-25 % hos voksne. Residivtendensen er større hos pasienter med ikke-paraneoplastisk variant, der tumorreseksjon og immunterapi forsinkes eller uteblir, ikke blir supplert med andrelinjebehandling og/eller behandling avsluttes for tidlig (< 1 år) (43, 44, 51, 52, 89). Residivene kan komme etter måneder til år, men symptomene er da som regel mildere (89). Man bør være spesielt oppmerksom på residiverende HSE slik som omtalt tidligere (78, 90).

## 4.2 VGKC-kompleksassosierte encefalitter

VGKC-kompleksassosierte antistoffer er rapportert i et bredt spekter av sentrale og perifere nevrologiske tilstander. Disse antistoffene i tilknytning til LE ble første gang beskrevet i 2001 av Buckley et al hos to pasienter med reversibel LE (3). Senere studier har vist at det man tidligere trodde var antistoffer rettet mot VGKC, egentlig er antistoffer rettet mot proteiner som er assosiert med VGKC i kortikale nervecellemembranen. Antistoffene binder seg heller til enten leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1), contactin associated protein 2 (CASPR2), eller sjeldnere, Contactin-1 (91, 92).

### 4.2.1 Patofysiologi

LGI1 er et sekretert nevralt protein som uttrykkes i store mengder i hippocampus og neocortex, og fungerer som ligand for to proteiner relatert til epilepsi, ADAM22 og ADAM23 som igjen interagerer med presynaptisk VGKC (93, 94). Lai et al spekulerer at antistoffmediert forstyrrelse i LGI1 funksjon (eller assosierte proteiner) gir økt eksitabilitet av nerven (91) noe som bl.a. fører til epileptiske anfall, økt svetting, hypersekresjon av antidiuretisk hormon som gir hyponatremi, hyperfagia og vekstøkning (95, 96).

CASPR2 er et membranprotein som finnes i hippocampus, cerebellum og PNS, og spiller en nøkkelrolle i å konsentrerer VGKCer i det juxtaparanodale regionen av myeliniserte aksoner (71, 97). Mutasjoner i CASPR2 har vært forbundet med schizofreni, psykose, intraktable fokale epileptiske anfall, autisme, mental retardasjon og kortikal dysfunksjon (98-100). CASPR2 antistoffer har også blitt identifisert i pasienter med nevromyotoni og Morvans syndrom (samtidig forekomst av nevromyotoni og SNS affeksjon med kognitiv svikt og epileptiske anfall) og sjeldnere i LE (92). Alle komponenter av komplekset er ikke klarlagt, og dette bekreftes ved studier som viser antistoff mot ukjente proteiner i VGKC-komplekset (91).

### 4.2.2 Epidemiologi

Eksakt forekomsten er ukjent. Multisenterbasert studie i Storbritannia viste at 7 av 203 pasienter (7 %) med encefalitt hadde VGKC-kompleksassosierte antistoffer (1). De fleste er assosiert med LGI1. Pasientene er gjerne > 40 år, dog yngre pasienter er rapportert, og det er dobbelt så mange menn som kvinner (92).

De fleste pasienter har ikke en underliggende malignitet (3, 95, 101), men det har blitt funnet antistoffer mot VGKC-kompleksassosiert proteiner hos pasienter med neurologiske symptomer og småcellet lungekreft, malign tymom eller prostata adenokarsinom i 20-40 % av tilfellene (31, 102, 103).

### 4.2.3 Kliniske symptomer

Det er beskrevet prodromalfase med en infeksjon hos 10 % av pasientene (101). Pasienten er gjerne en voksen mann over > 40 år som i løpet av få dager til uker presenterer med klassisk LE, dvs. akutt til subakutt amnesi, konfusjon og desorientering. Hukommelsessvikten kan være alt fra mild, til alvorlig, men generell intellekt er som regel bevart. Epileptiske anfall Mediale (både generelle og fokale) i mediale temporallapp(er) har i noen tilfeller vært beskrevet som debutsymptomet, men kommer som regel senere i sykdomsforløpet (95, 101, 104). En spesiell form for epilepsi, Faciobrakial dystonisk syndrom (FBDS), har vist seg å opptre ofte med disse antistoffene. Faciobrakiale dystone anfall består av hyppige (gjennomsnittlig 50/daglig), korte (<3s) dystone bevegelser spesielt i ansiktet og ipsilaterale arm. Disse kan også oppstå som debutsymptom. Det er ikke avklart om anfallene alltid er av epileptisk genese, og de kan også forekomme uten LE. Anfallene kan være vanskelig traktable på anti-epileptika, og har sjeldent spontan remisjon (105).

Det er stor variasjon i tilleggssymptomatologi. Det har blitt observert agitasjon, REM-søvnforstyrrelser, atferdsforandringer (irritabilitet, aggressivitet, apati og letragi), myotoni, økt spyttproduksjon og overdreven svetting. Språket er som regel intakt og det ses ingen bevegelsesforstyrrelser eller insomni. Det er sjeldent psykiatiske symptomer (95, 101, 104), men noen pasienter blir initialt diagnostisert med psykose (106). Enkelte pasienter opplever også intestinal pseudoobstruksjon, sannsynligvis fordi antistoffer krysser myenetriske plexus (107).

Hos barn har det heller blitt observert debut av febersykdom (med eller uten identifiserbar infeksjon) og epileptiske anfall, noen ganger med status epilepticus. I den videre sykdomsutviklingen forekommer det ofte atferdsendringer, konfusjon, desorientering, hallusinasjoner og/eller kognitiv svikt (108-110).

Det ser ut til at anti-LGI1 og anti-CASPR-2 encefalitt har en litt ulik klinisk manifestasjon. Begge har de typiske LE symptomene, men FBDS forekommer gjerne med LGI1 og

psykiatriske symptomer er fraværende. LGI1 positive pasientene har sjeldent underliggende tumor (< 20 %), og hvis de i tilfeller har en tumor, er det som regel et tymom (105, 111). CASPR2 har oftere tendens til å gi nevromyotoni eller Morvans syndrom, og det er oftere (30 % av tilfellene) assosiert med tumor, gjerne tymom eller småcellet lungecancer (92).

#### 4.2.4 Funn

CRP kan være økt hvis forutgående infeksjon, men hematologien er ellers som regel helt normal. Ved laboratorieprøver er det påfallende mange av pasientene (60-80 %) som har alt fra lett (130 – 136 mmol/L) til alvorlig (< 120 mmol/L) nedsatt Na<sup>+</sup> konsentrasjon i plasma. Dette skyldes « syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone » (SIADH) som initialt er behandlingsresistent, men som kan normaliseres dersom underliggende årsak blir adekvat behandlet (33, 91, 92, 95, 101, 112, 113).

Ved lumbalpunksjon ses lett lymfocytotisk pleocytose hos halvparten av pasientene. Protein- og glukosekonsentrasjonen kan være lett forhøyet eller normal. Oligoklonale bånd kan være tilstede, men ikke nødvendigvis da antistoffproduksjonen først og fremst er ekstratekal.

T2 vektet og FLAIR MR caput viser gjerne forandringer medialt i temporallappen bilateralt, sjeldnere unilateralt, innen 2 uker av symptomdebut (61, 95, 101, 113). Opp mot 45 % av pasientene kan ha en komplet normal MR (114). Positron emisjons tomografi (PET-scan) har hos enkelte pasienter vært mer sensitiv i å detektere hippocampal dysfunksjon enn MR, og kan vise endret metabolisme (hypermetabolisme tidlig i sykdomsforløpet og hypometabolisme sent i forløpet) i det limbiske området (115). Det er rapportert EEG forandringer hos 60 % av pasientene (113), med uspesifikke generaliserte langsomme bølger, evt. epileptogen aktivitet under et anfall slik som ved anti-NMDAR encefalitt. EMG er normal, i motsetning til ved perifere nevromuskulære tilstander. Merkelig nok har noen pasienter vist spontan aksjonspotensial fra muskelfibre på EMG, selv om det ikke er noen kliniske tegn på nevromyotoni (101).

Diagnosen verifiseres ved funn av VGKC-kompleksassosierte antistoffer i serum som er >400 mmol/L og gjerne over 1000 mmol/L (normalt < 100) (33, 113). Verdier <400 kan dog detekteres hos barn (108, 116) eller når pasienten er på bedringens vei (3). I tillegg er det detektert titere <400mmol/L ved nevromyotoni (117), epilepsi (118), i 5 % av friske eldre pasienter (95) og pasienter med tumorer (102, 117, 119-121). Derfor er spesifisiteten av disse

antistoffene fortsatt uklar. Det er dog usikkert om disse antistoffene er LGI1, CASPR2 eller andre deler av VGKC-komplekset da studiene ble gjennomført før man ble klar over at antistoffene faktisk er rettet mot bl.a. LG1 og CASPAR 2, og ikke VGKC i seg selv. Man finner gjerne også antistoffene i spinalvæsken, ofte 1/10 av det i serum (95, 101).

Det bør dog legges merke til at noen av pasientene har vist seg å ha koeksisterende tyroid peroksidase (TPO), striatonale, GAD, AChR og/eller P/Q type kalsiumkanal antistoffer uten at man sikkert vet hva det betyr (101).

#### **4.2.5 Forløp og prognose**

25 % av pasientene har full bedring, mens ytterligere 50 % har bedring med milde sekveler. De nevrologiske utfallene er ofte subtile og vanskelig å fange opp initialt, men er som regel ikke alvorlig nok til at pasienten ikke kan gå tilbake til jobb (91). Sekvelene er gjerne av kognitiv art, mest fremtredende er varierende grad av hukommelsessvikt. Det har allikevel blitt vist bl.a. medial temporallapps sklerose og atrofi av hjernen i ettertid som har presentert seg med vedvarende epilepsi (109).

Reduksjon i serumkonsentrasjon av antistoffene har vist seg å korrelerer relativt godt med bedret klinisk, elektrofysiologiske og bildediagnostisk bilde (57, 112, 122). Hos en liten andel av pasientene persisterer antistoffene eller kommer tilbake (95, 114). Det ser ut til denne subgruppen av EAE har en monofasisk, og ikke kronisk og/eller residiverende, forløp. Immunologisk remisjon har blitt oppnådd etter 4 måneder med bedring i bildediagnostikk og kognisjon hos de fleste pasientene (123). Samtidig har pasienter som får immunterapi innen 5 måneder av symptomdebut større sjanse for bedring enn de som behandles etter 5 måneder (113).

Det har blitt foreslått at voksne har bedre prognose enn barn da det gjerne ikke tenkes på antistoffer tidlig i et barns sykdomsforløp og dermed for riktig behandling mye senere.

Residiv er sjeldnere enn ved anti-NMDAR encefalitt (116). En studie viste residivtendensen på 18 % hos pasienter med LGI1 encefalitt (91).

### 4.3 Anti-AMPA encefalitt

AMPA-reseptor er en glutamatreseptor av subtypen GluR1/2 som er konsentrert i hippocampus. Glutamat er en av hovedeksitatoriske neurotransmitterne i SNS. Antistoffene gir en reversibel reduksjon av AMPAR i synapseområdet (124, 125). Anti-AMPAR antistoffer har hittil stort sett blitt detektert hos eldre kvinner (38 til 87 år) med typisk LE symptomer med psykose og stadig residiv. Det påvises tymom eller småcellet lungekreft hos ca. 70 % av pasientene (126). En pasient hadde koeksisterende anti-GAD antistoffer og Stiff persons syndrom. Subgruppen responderer initialt godt på immunterapi, men har ofte residiv uten detekterbar tumorresidiv (124, 125, 127). Det er for tidlig å si om dette er en subgruppe av EAE som bare opptrer med tumor og om residivene er et distinkt fenomen.

### 4.4 Anti-GABA<sub>B</sub>R encefalitt

Anti-GABA<sub>B</sub>R encefalitt skyldes forstyrrelse av GABA<sub>B</sub>R. En studie med 15 pasienter beskriver prominente epileptiske anfall tidlig i sykdomsforløpet, og forøvrig de typiske symptom ved LE. Ca. 50 % av pasientene hadde en underliggende tumor – som regel lungekreft, tymom eller brystkreft (126). Interessant nok, har det hos enkelte blitt oppdaget GAD antistoffer samtidig som GABA<sub>B</sub>R antistoffer uten at det kliniske bildet har vært noe nevneverdig ulikt. 60 % har en bedring i nevrologiske symptomer ved rask immunterapi og tumorreseksjon (128).

### 4.5 Anti-GlyR encefalitt

GlyR antistoffer har nylig blitt vist hos to pasienter med progressiv encefalomyelitt med rigiditet og myoklonus (PERM), som er en del av Stiff persons syndrom (100, 129, 130). PERM er en subakutt tilstand karakterisert med muskelrigiditet, stimulus sensitive spasmer, generalisert myoklonus, hyperpleksi, cerebellær ataksi og autonom og hjernestamme dysfunksjon. Patofysiologiske funn (ofte post mortem) viser perivaskulære lymfocytter og nervecelletap i hjernestammen og ryggmargen. PERM og Stiff persons syndrom i assosiasjon med anti-GlyR antistoffer er oftere atypisk med prominent hjernestamme- og ryggmargdysfunksjon, lite MR og spinalvæskefunn. Tilstanden er assosiert med lungekreft, men det er rapportert effekt av immunterapi (bedre enn ved Stiff persons syndrom med anti-GAD antistoffer). Til tross for dette er prognosen er ofte dårlig (100, 129).

## 4.6 Anti-DPPX encefalitt

DPPX er nøkkelregulatorisk subenhet av Kv4.2 kaliumkanalene. Disse pasientene utvikler agitasjon, konfusjon, andre psykiatriske symptomer, epileptiske anfall, tremor og myoklonus og, mindre hyppig, hyperpleksi (131, 132). Karakteristisk nok, har de fleste pasientene diaré eller andre gastrointestinale symptomer som gir betydelig vekttap. Etiologien til GI-symptomene er ukjent, men har sannsynligvis noe å gjøre med at DPPX også uttrykkes i det myometriske plexus (131). Observasjoner så langt har ikke vist assosiert maligniteter (133).

## 4.7 Anti-mGluR5 encefalitt

mGluR5 antistoffer opptrer gjerne med LE assosiert med Hodgkins lymfom (kalt Ophelia syndrom) (134, 135). Antistoffene kan også opptre ved AE uten Hodgkins lymfom. Tidlig gjenkjennelse av denne tilstanden er viktig fordi den ofte forutgår lymfomdiagnosen og har svært god effekt av både onkologisk behandling og immunterapi (135, 136).

## 4.8 Anti-D2R encefalitt

Flere studier har indikert tilstedeværelse av D2R antistoffer hos noen pasienter med basalganglie encefalitt eller Sydenham chorea (137, 138). Per i dag vet man lite om disse antistoffenes betydning (133).

## 4.9 Anti-GABA<sub>A</sub>R encefalitt

Den nyeste tilføyelsen i rekken av EAE er antistoffer mot GABA<sub>A</sub>R. Høye titre av disse antistoffene i serum og spinalvæske gir gjerne refraktær epilepsi og status epilepticus med uttalte forandring i kortikale og subkortikale områder på MR (FLAIR). Ca. 40 % av pasientene er barn. Lave anti-GABA<sub>A</sub>R titre i serum er derimot assosiert med encefalitt med epileptiske anfall, opsoklonus og/eller Stiff-persons syndrom. Pasienter med GABA<sub>A</sub>R antistoffer er ofte feildiagnostisert som anti-GAD-assosiert encefalitt eller Hashimotos encefalitt på grunn av hyppig koeksistens av GAD eller TPO antistoffer (139).



# 5 Differensialdiagnoser

Differensialdiagnosene er mange, og er avhengig av hvilken subgruppe det er snakk om. De viktigste er nevnt i tabell 2 og 3.

## 6 Utredning

Den diagnostiske tilnærmingen består av flere steg og er oppsummert i flytskjemaet på s. 24. Følgende kriterier og støttkriterier, foreslått av Zuliani et al (30), kan gi mistanke om AE:

**Tabell 5**

| Kriterier:   | Støttende karakteristika:  |
|--|--|
| <b>1. Akutt eller subakutt (&lt; 12 uker) symptomdebut av nevropsykiatriske symptomer</b><br><b>2. Tegn til SNS inflammasjon</b> , minst et av følgende:<br>A. Spinalvæske: Lymfocytotisk pleocytose, SNS spesifikke oligoklonale bånd eller økt IgG indeks.<br>B. Bildediagnostikk: <ul style="list-style-type: none"> <li>• MR patologi: Eks. medial temporallapps høysignal på FLAIR/T2 hvis LE-liknende syndrom.</li> <li>• PET-SCAN: Hypermetabolisme i fokale områder i den akutte-subakutte fasen</li> <li>• Evt. SPECT: Hyperperfusjon i den akutte-subakutte fasen</li> </ul> C. Inflammatorisk nevropatologi: Lymfocytt infiltrasjon eller andre tegn til immunaktivitet på hjernebiopsi | <b>1. Historie på andre antistoffmedierte sykdommer.</b><br>Undersøke serum for antistoff mot muskel acetylkolin reseptorer (AChR), ganglion AChR antistoffer, striatonale antistoffer, GAD65 antistoffer og tyroidea antistoffer (TPO). |
| <b>3. Eksklusjon av andre årsaker:</b> Infeksjoner, traumer, toksisk, metabolske, tumorer, demyelinisering eller anamnese på tidligere SNS sykdom.   | <b>2. Forutgående infeksjon,</b> febersykdom eller viruslikendne prodromal fase.   |

Disse kriteriene bør følges opp med tumorscreening (slik som nevnt i tabell 6) og screening for antistoffer mot henholdsvis IAE og EAE i serum og/eller cerebrospinalvæske. Antistofftitere bør testes flere ganger gjennom sykdommen for å overvåke behandlingseffekt. Funn av IAE antistoffer tyder på klassisk paraneoplastisk nevrologisk syndrom (141).

Uavhengig av tumorfunn, vil en positiv test på antistoffer assosiert med EAE forsvare en EAE diagnose og rask behandlingsstart (30). Imidlertid bør ikke screeningen for EAE forsinke behandlingen hvis den kliniske mistanken er stor (52).

Endelig diagnostikk for sikker, sannsynlig eller mulig EAE er avhengig av klinikk, antistofftesting og respons på immunterapi (30).

Alders og kjønnsespesifikk tumorscreening bør opprettholdes 2-5 år ved påvist EAE, selv om symptomene er borte, da det har blitt rapportert tumorer flere år etter initial symptomdebut. Ettersom tumorhyppigheten er lav ved de fleste typer EAE, er det ikke anbefalt å rutinemessig

**Tabell 6:** Bonnprotokollen for tumorscreening hos voksne med mistanke om LE

|          |                               |                                  |
|----------|-------------------------------|----------------------------------|
| <b>A</b> | Alle pasienter                | CT thorax og abdomen/bekken      |
| <b>B</b> | Kvinner                       | GU, UL vagina, og mammografi     |
| <b>C</b> | Menn <50 år                   | Urologisk us og UL tests         |
| <b>D</b> | Menn >50 år                   | Serum prostata spesifikk antigen |
| <b>E</b> | B symptomer, >60 år antistoff | PET-scan av hele kroppen         |

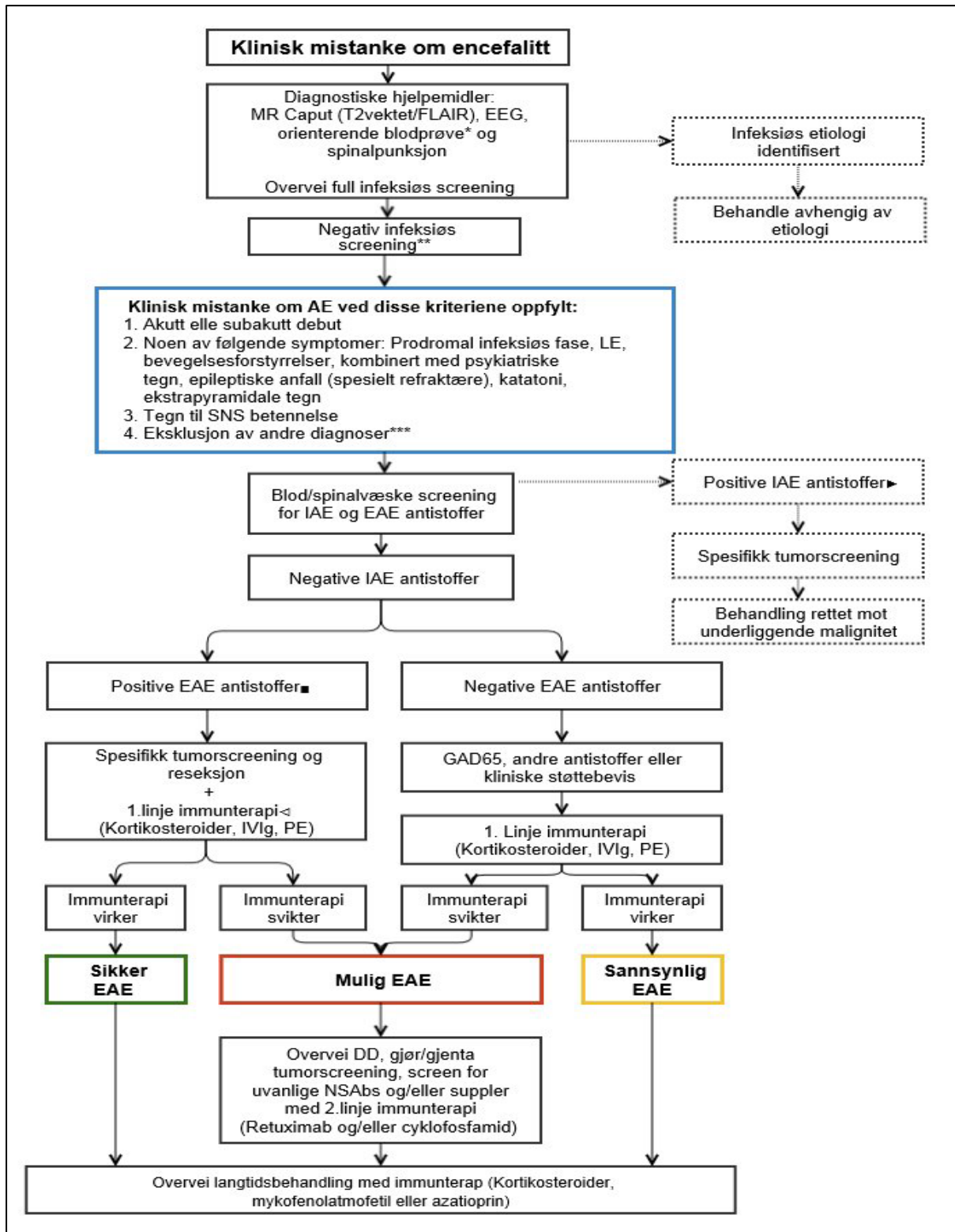
*Tabell hentet fra (140)*

screenene hele kroppen slik det er anbefalt ved klassisk paraneoplastisk syndrom (30, 141). MR screening for ovariale teratomer hos jenter/kvinner > 12 år hver 6. måned i 2-4 år har blitt forslått basert på studier og overvåkning av andre paraneoplastiske syndromer (62, 99, 140), men hos barn < 12 år og mannlige pasienter er det usikkert om det er behov for gjentatt tumorscreening da tumor i disse pasientgruppene er sjeldent (51)

**Tabell 7:** Klassifisering av EAE i en sikker, sannsynlig og mulig diagnose

| Sikker EAE   | Sannsynlig EAE  | Mulig EAE  |
|--|---|--|
| 1. Deteksjon av kjente NSAbs i tilstrekkelig konsentrasjon i serum og/eller spinalvæske<br>2. OG Respons på immunterapi. | 1. Deteksjon av kjente NSAbs<br>2. ELLER Påvisning av andre nevralt antistoffer som markører på immunologisk prosess (eks. GAD-antistoffer, ukjente NSAbs) eller en av de tidligere nevnte kliniske støttekarakteristika<br>3. OG Effekt av immunterapi | Ingen deteksjon av NSAbs, men klinisk og parakliniske kriterier tyder på en EAE, kan diagnosen være mulig hvis: <ol style="list-style-type: none"> <li>Påvisning av andre nevralt antistoffer som markører på immunologisk prosess (GAD-antistoffer, ukjente NSAbs) eller en av de nevnte kliniske støttekarakteristika</li> <li>ELLER Respons på immunterapi</li> </ol> |

*Hentet fra (30). GAD = glutamic acid decarboxylase, NSAbs = Neural surface antibodies*



Modifisert fra (30, 31, 61, 74).

\*Orienterende blodprøver inkl elektrolytter, hematologi og organspesifikke prøver.

\*\*Inkl. blod-, spinalvæske- og nasopharynxprøve for vanligste bakterier, HSV1, CMV, EBV, VZV, RSV og evt. arbovirus hvis pasienten har vært eksponert for mygg eller flått i varmt klima.

\*\*\*Eksklusjon av Infeksjoner, traumer, toksisk, metabolske, tumorer, demyelinisering eller anamnese på tidligere SNS sykdom

▶ IAE antistoffer mot anti Hu, anti Ri, ANNA-3, Anti-Ma2, anti-Yo, PCA-2, PCA-Tr, CRMP-5-IgG/anti-CV2 og amfifysin-IgG

■ EAE antistoffer mot LGI1, CASPR2, NMDAR, AMPAR, GABAB4, GABAAR, DPPX, D2R, mGlu5R, GlyR

> 1.linjeterapi kombineres ofte med Retuximab fra begynnelsen av.

# 7 Behandling

## 7.1 Førstelinjebehandling

Flere forfattere foreslår steroider, IVIg eller plasmaferese alene eller i kombinasjon med hverandre sammen med reseksjon av tumor så tidlig som mulig som førstelinjeterapi. Ingen data støtter bruk av den ene behandlingen fremfor den andre (42-44, 51, 52, 61, 83, 101, 113, 120, 142, 143). I tabell 8 er foreslått behandlingsregime og nedtrapping oppført.

Plasmaferese og IVIg har best effekt på sykdommer som ikke har en intratekal antistoffproduksjon, slik som ved VGKC-kompleksassosiert encefalitt. Disse behandlingene kan gi markant bedring, idet reduksjon av antistoff i serum hindrer at mer kommer over i SNS, som igjen reduserer inflammasjonen og dermed permeabiliteten av blod-hjernebarrieren (144). Plasmaferese forbeholdes oftest kritiske pasienter eller pasienter med inkomplett respons på steroider og IVIg (142). Dette fordi det er en praktisk mer krevende behandling hos ikke-samarbeidsvillige pasienter, barn og pasienter med autonom instabilitet (145).

Respons på behandling vurderes ved hjelp av antistoffnivåer, nevropsykiatrisk, nevreradiologisk (spesielt MR cerebri) og nevrofysiologisk testing (spesielt EEG) (143). De fleste responderer innen få uker ved behandlingsstart med unntak av anti-NMDAR som responderer tregere. Rask identifisering av sykdommen, sammen med tumorreseksjon og immunterapi er avgjørende for behandlingsresultatet. Når pasienten begynner å bli bedre bør immunosuppresjonsbehandling fortsettes til pasienten er stabil.

## 7.2 Andrelinjebehandling

Hvis det ikke er noen tegn til bedring innen 10 dager, har Dalmau et al. foreslått å supplere med andrelinjebehandling, som består av rituximab og cyklofosfamid, inntil signifikant klinisk bedring og tegn på fallende antistofftitere i serum og spinalvæske. Deretter månedlige sykluser med cyklofosfamid (42, 146-148). Denne immunterapien er også anbefalt hos pasienter uten tumor eller ved forsinket diagnose (42, 44, 146). På grunn av bivirkninger av cyklofosfamid (malignitet, infertilitet, prematur gonadesvikt), bruker de fleste pediatere bare Rituximab når overstående behandling svikter (51).

Siden residiv er vanlig hos noen av subgruppene, spesielt ved de ikke-paraneoplastiske variantene, anbefales det i litteraturen immunsuppresjon (mykofenolat mofetil eller azatioprin) sammen med per os steroider i minst et år etter at initial immunterapi er blitt avsluttet. Effekten på hindring av residiv imidlertid ikke avklart. Det har også blitt antydnet at bedring i kognitiv funksjon fortsetter ved langvarig bruk av oral prednisolon uten at det egentlig har blitt angitt hvor lenge medikasjonen skal brukes (42, 52, 92, 149).

**Tabell 8:** Behandlingsregime med doseringer for ekstracellulære autoimmune encefalitter

|          | Medikament        | Dosering   | Bivirkninger  |
|----------|-------------------|--|---|
| 1. linje | Metyl-prednisolon | <b>Voksne:</b> i.v. 1g/dagen x 5 dager<br><b>Barn:</b> i.v. 20-30 mg/kg/dag x 5<br><b>Nedtrapping:</b> P.o. høydose (40-60 mg for voksne) kortikosteroider ukentlig i seks uker. Ved klar bedring, kan doseintervallene gradvis økes (en dose annenhver uke i 6-12 uker, etterfulgt av en dose hver 3. uke i 3 måneder, for så månedlig dose i 3 måneder). P.o. steroider bør nedtrappes sakte og forsiktig hos pasienter som har blitt behandlet med steroider > 5 uker.* | Infeksjon, hyperglykemi, hypertensjon, osteoporose, avaskulær nekrose, ødem, akne, labilitet.<br>Kronisk bruk: Overvekt, vekstforstyrrelser hos barn, Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, katarakt, glaukom |
|          | IVIg              | <b>Voksne:</b> 0,4g/kg/dag x 5 dager<br><b>Barn:</b> 1-2g/kg/dag x 1-2 dager ELLER 0,4g/kg/dag x 3-5 dager<br><b>Nedtrapping:</b> Repeterte doser ukentlig i seks uker. Hvis en klar bedring ses, kan dose intervallene gradvis økes slik som ved p.o. steroider.  | Hodepine, aseptisk meningitt, brystsmertter, tachykardi, Steven-Johnson syndrom, akutt nyresvikt, akutt respirasjonssvikt, allergisk reaksjon, anafylaksi   |
|          | Plasmaferese      | Voksne: ?<br>Barn: 5-7 utskiftninger annen hver dag i 10-14 dager hvis akutte alvorlige symptomer  | Parestesi, muskelkramper, urticaria, anafylaksi, infeksjon, hypotensjon, dyspne   |
| 2.linje  | Cyklofosamid      | <b>Voksne og barn:</b> 750 mg/m <sup>2</sup> /mnd til signifikant bedring  | Infeksjon, malignitet, infertilitet, gonade dysfunksjon hvis kumulativ dose > 50gm hos voksne (150)   |
|          | Retuximab         | <b>Voksne og barn:</b> 375mg/m <sup>2</sup> /uke x 4 eller til signifikant bedring   |   |

Modifisert fra (42, 145)

\* Det er anbefalt daglig dose av kalsium på 1000-1500 mg og D-vitamin inntak på 800UI/dag for voksne, og 700-1300 mg kalsium og 600 IU/dag D-vitamin for barn over 1 år for å unngå steroidindusert osteoporose (145).

## 7.3 Symptombehandling

Det har blitt prøvd ut en rekke medikamenter for å få kontroll på de psykiatriske symptomene, men med beskjeden respons (61). Psykofarmaka har best effekt hvis det gis samtidig med immunterapien. For agitasjon, aggresjon og hallusinasjon har man forsøket med typiske antipsykotika som dopaminreseptorantagonister (eks haloperidol) uten signifikant bedring. Dette har heller gitt alvorlige ekstrapyramidale bivirkninger eller til og med malignt

nevroleptisk syndrom (36, 151). Mye tyder på at effekten er bedre med lavpotente, mer sederende atypiske antipsykotika (eks quetiapin, clozapin, risperidal og chlormazin).

For de andre symptomene har det blitt prøvd ut ulike medisinklasser, inkludert stemningsstabiliserende for emosjonell labilitet, benzodiazepiner mot ekstrapyramidale symptomer, histaminerge medisiner (difenhydramin) og atypisk antipsykotika for insomi, alt med varierende effekt (44, 50, 64, 66).

For en minoritet av pasienter med stadig forverrelse av bevegelsesforstyrrelsene og økende nedsatt bevissthet som ikke responderer på førstelinjehandling, kan ECT vurderes som adjuvantbehandling ifølge litteraturen. ECT har vist seg å oppregulere NMDAR-er i dyremodeller (152), men hos mennesker har responsen vært variabel (153).

Svingninger i hjerterytme fra bradykardi til tachykardi med intermitterende rytmestopp gjør at noen pasienter trenger midlertidig pacemaker (58). Tilleggssymptomer/funn som hyponatremi, trenger ofte behandling på intensiv avdelingen. Rutinemessig nevrokirurgisk overvåkning med trykkmåling og lignende er ikke nødvendig da det foreløpig ser ut til at økt intrakranielt trykk er et sjeldent og atypisk funn for EAEene (NMDAR).

## 8 Diskusjon

Oppgavens hensikt var å belyse EAE fra et klinisk standpunkt ved å gå gjennom publiserte artikler på området. Å finne gode kilder til dette viste seg å være utfordrende av tre enkle grunner. For det første er AE en relativt ny sykdomstilstand, og det finnes per dagsdato begrenset systematisk litteratur. For det andre ble ikke alle av de mest relevante artiklene fanget opp som primærlitteratur med min søkemetode. Disse ble dog, i stor grad, fanget opp ved å kryssjekke primærlitteraturens kilder. Dette resulterte i noe uoversiktlig datainnsamling som kan tenkes å gi usikkerhet om dataens signifikans. Imidlertid inneholder oppgaven en stor referanseliste, som styrker inkludering av aktuell litteratur.

En tredje årsak, som også er den viktigste, er at betegnelsen «autoimmun encefalitt» har vært brukt ulikt, og til dels misvisende i litteraturen. AE blir av flere forfattere brukt synonymt med LE. Ikke alle AE er av limbisk art (eks. anti-NMDAR, anti-GlyR og anti-D2R encefalitt), og ikke alle pasienter som presenterer med LE har en autoimmun etiologi. Til tross for at LE er en relativt godt klinisk og radiologisk karakterisert tilstand, er også dette en av sykdommen som oftest blir feildiagnostisert da hvilken som helst type encefalopati som gir epileptiske anfall og endret hukommelse og atferd blir hyppig merket som «limbisk encefalitt». For å systematisere tilstandene har undertegnede klassifisert AE i egnelagde betegnelser som intracellulær autoimmun encefalitt (IAE) og ekstracellulær autoimmun encefalitt (EAE) som passer godt sammen med de antatte patofysiologiske mekanismene. Begge disse er kjent fra før, men går per dags dato under en rekke navn. IAE blir omtalt som paraneoplastisk encefalitt, klassisk LE, AE assosiert med malignitet og antistoffer mot intracellulære antigener. EAE på sin side, har gått under navn som «nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis» (154), «steroid-responsive encephalopathy» (155), synaptisk autoimmun encefalitt, og «Hashimotos encephalopathy», dog den siste nevnte er en velkjent separat tilstand.

Som det har blitt beskrevet, er forekomsten for hver av EAEene og EAE som en gruppe svært usikker da det finnes få studier. Allikevel kan det gjøres noen generelle antakelser. I en tverrsnittstudie fra 2006 med >1500 pasienter med diagnosen encefalitt, ble det bare funnet bakenforliggende årsak i 30 % av tilfellene (virus, bakterier, prioner, parasitter, sopp) (156). Det betyr at i hele 70 % av tilfellene, var etiologien ukjent, og det kan tenkes at mange av disse var sannsynligvis autoimmune med antistoffer mot nevralt antigener som på det



tidspunktet var (og kanskje også i dag er) ukjente. En annen studie viste at i 42 av 203 tilfeller (21 %) var etiologien ved encefalitter autoimmunmediert, og 38 % av disse skyltes nevrale antistoffer. Det ser ut til at NMDAR er den mest prevalente, etterfulgt av LGI1. De resterende EAE forekommer mye sjeldnere (1). En stor del av encefalittene er også antatt autoimmune på grunnlag av respons på immunterapi uten at det har blitt testet for eller funnet NSAbs. Dette tyder på at det fortsatt er mange ukjente NSAbs (157).

Oppgaven viser at det finnes et vidt spekter av kliniske presentasjoner, men noen hovedmomenter kan være til hjelp for å skille de ulike subgruppene. Anti-NMDAR encefalitt oppstår gjerne hos unge kvinner med raskt utvikling av psykose med hallusinasjoner, atferds/personlighetsendringer og bevegelsesforstyrrelser, vanligvis i kombinasjon med uspesifikk EEG, MR og spinalvæske patologi. Dette kan være differensialdiagnose til atypisk schizofreni eller bipolar lidelse type 1. Anti-NMDAR-encefalitt er hittil den eneste kjente av EAEene som har autonom instabilitet og hypoventilasjon gjennom sykdomsforløpet. Anti-LGI1 forekommer hyppigst hos menn (143), har LE og domineres av epileptiske anfall (83). I motsetning til LGI1, opptrer LE sjeldent med anti-CASPR2-antistoffer (som oftere er assosiert med nevromyotoni eller Morvans syndrom). Derfor har bl.a. Lai et al foreslått å endre navnet fra VGKC-kompleksassosierte encefalitter til anti-LGI1 encefalitter (91). Uttalt hyponateremi er også ofte karakteristisk for LGI1 encefalitt og nesten alle pasienter utvikler dette i løpet av sykdomsforløpet (95, 101). Også Anti-AMPA og anti-GABA<sub>B</sub>R presenterer gjerne med LE, men har, henholdsvis, ofte residiv eller prominente epileptiske anfall. For de resterende EAEene foreligger fortsatt relativt lite dokumentasjon.

Til tross for visse ulikheter, er det i klinisk praksis vanskelig å skille EAEene fra hverandre og fra virale encefalitter, IAEer, og Hashimotos encefalopati (som er de viktigste differensial diagnosene) (95). Derfor er den diagnostiske utredningen den samme for alle EAE. Dagens kunnskap tilsier at tilstanden bør mistenkes ved en hver progressiv encefalopati med prodromal infeksiøs fase, etterfulgt av de nevnte nevropsykiatriske symptom. Både MR caput, EEG og spinalvæskefunn er uspesifikke og kan være helt normale (1, 54). Det som er spesielt interessant er at AE utvikler seg hos immunkompetente, noe som gir mening da immunresponsen er størst og best hos unge friske.

Endelig diagnose settes ved funn av antistoffer i blod eller spinalvæske og/eller bedring av immunterapi. Falsk positive og falsk negative øker hvis man bare tester blod eller bare spinalvæske (158). Avhengig av graden av mistanke om autoimmun prosess, kan testing av

antistoffene gjøres samtidig som virustestingen, eller etter at svaret på virusserologien/PCRen har kommet. Prøvene må analyseres i spesiallaboratorier og det tar flere uker før svaret kommer. Siden det er viktig å starte behandling tidlig for å unngå sykdomsprogresjon og sekvele (83), må behandlingen ofte settes i gang før laboratoriesvarene foreligger. Dette kan være en utfordring.

Ingen RCTer har til nå sammenliknet effekten av en behandling framfor en annen (143). Foreliggende behandlingsforslag bygger på etablert behandling ved andre nevrologiske autoimmune tilstander (159). Det er ingen enhetlig konsensus for når man skal starte med andrelinjebehandling. I litteraturen er det anbefalt langtidsbehandling med immundempende medikamenter opp mot et år for å hindre residiv, men begrunnelsen for dette er uklart.

Flere små prospektive studier gjort på EAEer antyder at tidlig immunsuppresjon predikerer en signifikant bedre nevropsykiatrisk utfall (83, 160). Fravær av nervecelledød og reversibel effekt av antistoffer forklarer delvis hvorfor en stor andel av disse pasientene har så god prognose (38). Prognose for pasienter uten underliggende tumores, er mindre god og det er større sjanse for residiv (20). I kontrast til, anti-NMDAR-encefalitt, så har LGI1, AMPAR og GABA<sub>B</sub>R encefalittpasientene kortere sykehusinnleggelse og raskere respons på behandling, dog ikke nødvendigvis bedre langtidsprognose (91, 124, 128). Den mest signifikante kliniske bedringen etter immunsuppresiva ble sett hos pasienter med affektive symptomer og nevradiologiske forandringer (143). Chan et al. fant ut at subjektiv bedring var ofte rapportert etter behandling, men samtidig var den objektive vurderingen av kognitive utfall variabel (149). Variasjonene i nevropsykiatriske utfall tyder på individuelle forskjeller i kognitive reserver slik som postulert av Stern: individer med større kognitive reserver vil kunne klare seg bedre med samme mengde hjerneskade sammenliknet med individer med lave kognitive reserver (161). Bedringen ser ut til å kunne ses i billeddiagnostikk av hjernen med reversering av funnene på MR, FLAIR og PET-scan (115). De fleste studiene har ikke gjort en standardisert måling av alvorlighetsgraden av symptomene før og etter behandling. Dette gjør det vanskelig å sammenlikne behandlingsrespons og prognose, og dermed utfordrende å få til metaanalyser på feltet.

Bedringen kan også følges ved antistofftitrene ettersom det ser ut som om det er en sammenheng mellom redusert antistoffkonsentrasjon i spinalvæske og bedring i symptomatologi (35, 42, 43, 47, 52, 143). Enkelte forskere har erfart at reduksjonen av antistofftitre i spinalvæske har skjedd mye saktere sammenliknet med det i blod (162). Andre

igjen har funnet at behandlingsresponsen ser ut til å korrelerer med både reduksjon av blod og spinalvæske antistoffer parallelt (163). Imidlertid har enkelte studier vist det stikk motsatte; Synkende score i verbale og hukommelsestester selv om antistofftitrene falt. Objektiv bedring ble bare sett når den immundempende behandlingen ble mer aggressiv (164). Allikevel er immunresponsen i de fleste tilfeller selvbegrensende, selv for pasienter uten tumor, fordi antistofftiter gradvis reduseres (3, 14). Dette kan være et tegn på at noen av tilfellene har en monofasisk sykdomsforløp som kan likne på forløpet til Gullian-Barré syndrom (95, 165, 166). Det er likevel ønskelig å redusere titrene så raskt som mulig for å lindre symptomer, hindre alvorlige komplikasjoner (som status epilepticus, hyponatremi (121), arytmier, og plutselig hjertestans) og begrense evt. permanent SNS skade (som cerebral atrofi og permanent kognitiv svikt) (35, 67, 95). Det har blitt observert målbare antistoffer til tross for tilstrekkelig bedring (42). Disse pasientene har som regel nedgang i intratekal antistoffsyntese, i motsetning til pasienter som ikke får en bedring i symptomene sine (47, 86).

Disse fenomenene er med på å kaste lys over mekanismen bak EAEene. Enkelte forskere har antatt at genetisk sårbarhet sammen med en forutgående viral infeksjon kan gi visse typer EAE (når det ikke er snakk om en paraneoplastisk sykdom). Dette til tross for at det ikke har blitt påvist noen felles virustrigger eller serologisk bevis på infeksjon i forkant av encefalittutviklingen, selv om noen studier tyder på at HSE kan trigge en postviral EAE (74-76). Hypotesen er at det dannes antistoffer mot virusantigener som likner på kroppsegne nevrøle proteiner og dermed gir en autoimmun reaksjon. Antistoffene og betennelsesceller får innpass til SNS ved at blod-hjerne-barrieren forstyrres av en forbigående infeksjon eller annen mekanisme. Antistoffene ekspanderer så i SNS via intratekal antistoffproduksjon og nedregulerer funksjonen til ekstracellulære nevrøle proteiner, hyppigst i hippocampus området. Dette passer godt med at mange EAE er sterkt lokalisert til temporallappene (19, 33, 41, 52, 75, 167-169). Rollen til immunsystemet, støttes videre opp av korrelasjon mellom antistoffene, spinalvæskefunn, MR-funn og responsen på immunterapi (3, 52, 95, 101, 120). Økende intratekal antistoffsyntese og passiv overføring av antistoffer over blod-hjerne-barrieren utover i sykdomsforløpet gir økende symptomer samt avtagende effekt av immunterapitypen som først og fremst påvirker serumantistoffer. Pasienter som ikke svarer på disse behandlingene, bedres ofte ved cyklofosamid eller rituximab som er mer effektive på å redusere intratekal antistoffsyntese (29, 43).

Til tross for disse immunologiske faktorene, så er de underliggende immuntriggerne i stor grad ukjente og mye er fortsatt uavklart. Vi vet for eksempel ikke hvorfor disse antistoffene først og fremst angriper nevrane proteiner i temporallappområdet når man også kan finne disse antigenene andre steder i SNS og PNS. Kanskje kan det være slik at enkelte av NSAbs'ene bare er et koeksisterende epifenomen. Det er også uklart hvorfor responsen på behandlingen ofte er langsom. En mulig forklaring kan være at SNS-affeksjonen trenger tid for å bedres eller kanskje er reduksjon av antistoff i serum alene ikke tilstrekkelig til å gi bedring. Hvis intratekal syntese og konsentrasjon av antistoffer i spinalvæske er det som styrer sykdomsforløpet, hvorfor ser det da ut til at plasmaferese fungerer for disse pasientene? Kanskje burde man fokusere mer på medikamenter som virker innenfor blod-hjernebarrieren? Alle disse spørsmålene tydeliggjør behovet for mer forskning på EAE'ene.

## 8.1 Konklusjon

Ekstracellulær autoimmun encefalitt er en relativt nylig oppdaget nevrologisk sykdom som kanskje har større prevalens en tidligere antatt. Det er grunn til å tro at flere tidligere uavklarte tilstander kan ha vært en av EAE subgruppene. Det er viktig å være klar over denne sykdomsgruppen da den ofte kan behandles med relativt lett tilgjengelige immundempende medikamenter uten sekvele, mens den ubehandlet kan være livstruende eller invalidiserende.

Det er behov for mer basal og klinisk forskning på disse tilstandene ettersom det fortsatt er mange ubesvarte spørsmål i tilknytning til patofysiologisk forståelse, klinisk utredning og behandling. Mest sannsynlig har vi bare så vidt begynt å skrape på toppen av isberget som utgjør EAE'ene.

# 9 Litteraturliste

*Kilder merket med \* er spesielt interessante.*

- \*1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):835-44.
2. Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunwald T, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2000;55(12):1823-8.
3. Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):73-8.
4. Brierley JB, Corsellis JA, Hiersons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain.* 1960;83(3):357-68.
5. Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain.* 1968;91(3):481-96.
- \*6. Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist.* 2007;13(5):261-71.
7. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123 ( Pt 7):1481-94.
8. Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav.* 2007;10(4):529-38.
9. Henson RA, Hoffman HL, Urich H. Encephalomyelitis with carcinoma. *Brain.* 1965;88(3):449-64.
10. Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(12):1084-8.
11. Kapur N, Barker S, Burrows EH, Ellison D, Brice J, Illis LS, et al. Herpes simplex encephalitis: long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(11):1334-42.
12. McCullers JA, Lakeman FD, Whitley RJ. Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):571-6.
13. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, Lacaze M, Provenzale JM, Coleman RE, et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol.* 2001;50(5):612-9.
14. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Rene R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain.* 1997;120 ( Pt 6):923-8.
15. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1788-95.
16. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2001;7(11):1189-93.
17. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol.* 2003;60(2):164-71.
18. Bernal F, Graus F, Pifarre A, Saiz A, Benyahia B, Ribalta T. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol.* 2002;103(5):509-15.
19. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):327-40.
20. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blumcke I, Graus F, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain.* 2012;135(Pt 5):1622-38.
21. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu--associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(2):59-72.
22. Cunningham JD, Burt ME. Limbic encephalitis secondary to malignant thymoma. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(1):250-1.
23. Antoine JC, Honnorat J, Anterion CT, Aguera M, Absi L, Fournel P, et al. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;58(6):706-10.
24. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain.* 2001;124(Pt 6):1138-48.
25. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(11):1363-8.
- \*26. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol.* 2010;257(4):509-17.
27. Bak TH, Antoun N, Balan KK, Hodges JR. Memory lost, memory regained: neuropsychological findings and neuroimaging in two cases of paraneoplastic limbic encephalitis with radically different outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(1):40-7.
28. Vincent A, Lily O, Palace J. Pathogenic autoantibodies to neuronal proteins in neurological disorders. *J Neuroimmunol.* 1999;100(1-2):169-80.
- \*29. Moscato EH, Jain A, Peng X, Hughes EG, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Mechanisms underlying autoimmune synaptic encephalitis leading to disorders of memory, behavior and cognition: insights from molecular, cellular and synaptic studies. *Eur J Neurosci.* 2010;32(2):298-309.
- \*30. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(6):638-45.
- \*31. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology.* 2011;77(2):179-89.
32. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2010;67(4):470-8.
- \*33. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):759-72.

34. Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58(4):594-604.
35. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36.
- \*36. Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:517-25.
37. Lynch DR, Anegawa NJ, Verdoorn T, Pritchett DB. N-methyl-D-aspartate receptors: different subunit requirements for binding of glutamate antagonists, glycine antagonists, and channel-blocking agents. *Mol Pharmacol*. 1994;45(3):540-5.
38. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30(17):5866-75.
39. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, Duggins A, Kimber TE, Morris JG, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. *Mov Disord*. 2008;23(9):1256-61.
40. Manto M, Dalmau J, Didelot A, Rogemond V, Honnorat J. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:31.
41. Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, Bannykh S, Rosenfeld MR, Dalmau J. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol*. 2009;118(6):737-43.
- \*42. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10(1):63-74.
- \*43. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091-8.
- \*44. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*. 2009;66(1):11-8.
45. Davies G, Irani SR, Coltart C, Ingle G, Amin Y, Taylor C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38(2):679-82.
46. Poloni C, Korff CM, Ricotti V, King MD, Perez ER, Mayor-Dubois C, et al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(5):e78-82.
- \*47. Pruss H, Dalmau J, Harms L, Holtje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75(19):1735-9.
48. Varvat J, Lafond P, Page Y, Coudrot M, Reynaud-Salard M, Tardy B. Acute psychiatric syndrome leading young patients to ICU: consider anti-NMDA-receptor antibodies. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(4):748-50.
- \*49. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol*. 2012;27(11):1460-9.
50. Mann A, Machado NM, Liu N, Mazin AH, Silver K, Afzal KI. A multidisciplinary approach to the treatment of anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: a case and review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(2):247-54.
- \*51. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65.
- \*52. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1655-67.
53. Florance-Ryan N, Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(6):739-44.
- \*54. Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):899-904.
- \*55. Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, Bataller L, Gabilondo I, Graus F, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients. *J Pediatr*. 2013;162(4):850-6.e2.
- \*56. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA neurology*. 2013;70(9):1133-9.
- \*57. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128(Pt 8):1764-77.
58. Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(5):291-6.
59. Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, Dalmau J. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):324-5.
60. Koide R, Shimizu T, Koike K, Dalmau J. EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma: a case report. *J Neurooncol*. 2007;81(1):71-4.
61. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis - a review. *J Clin Neurosci*. 2008;15(9):961-71.
- \*62. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70(7):504-11.
- \*63. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(3):298-304.
64. Chapman MR, Vause HE. Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry*. 2011;168(3):245-51.
65. van de Riet EH, Esseveld MM, Cuypers L, Schievelde JN. Anti-NMDAR encephalitis: a new, severe and challenging enduring entity. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(5):319-23.

- \*66. Kruse JL, Jeffrey JK, Davis MC, Dearlove J, IsHak WW, Brooks JO, 3rd. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a targeted review of clinical presentation, diagnosis, and approaches to psychopharmacologic management. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(2):111-9.
67. Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, Dalmau J. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol*. 2011;231(1-2):86-91.
68. Bayreuther C, Bourg V, Dellamonica J, Borg M, Bernardin G, Thomas P. Complex partial status epilepticus revealing anti-NMDA receptor encephalitis. *Epileptic Disord*. 2009;11(3):261-5.
69. Viacoz A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, et al. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*. 2014;82(7):556-63.
70. Niehusmann P, Dalmau J, Rudlowski C, Vincent A, Elger CE, Rossi JE, et al. Diagnostic value of N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with new-onset epilepsy. *Arch Neurol*. 2009;66(4):458-64.
71. Rubio-Agusti I, Dalmau J, Sevilla T, Bungal M, Beltran E, Bataller L. Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies. *Mov Disord*. 2011;26(2):351-2.
72. Ishikawa Y, Ikeda K, Murata K, Hirayama T, Takazawa T, Yanagihashi M, et al. Ophthalmoplegia and flaccid paraplegia in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and literature review. *Intern Med*. 2013;52(24):2811-5.
73. Ward KN, Leong HN, Thiruchelvam AD, Atkinson CE, Clark DA. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1298-304.
- \*74. Wingfield T, McHugh C, Vas A, Richardson A, Wilkins E, Bonington A, et al. Autoimmune encephalitis: a case series and comprehensive review of the literature. *QJM*. 2011;104(11):921-31.
75. Pruss H, Finke C, Holtje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012;72(6):902-11.
- \*76. Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014;75(2):317-23.
77. Hargrave DR, Webb DW. Movement disorders in association with herpes simplex virus encephalitis in children: a review. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(9):640-2.
78. Hofberger R, Armangue T, Leypoldt F, Graus F, Dalmau J. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol*. 2013;32(4):251-4.
79. Malter MP, Elger CE, Surges R. Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis. *Seizure*. 2013;22(2):136-40.
80. Finke C, Kopp UA, Scheel M, Pech LM, Soemmer C, Schlichting J, et al. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2013;74(2):284-96.
81. Lim SY, Panikkath R, Mankongpaisarnrung C, Islam E, Mulkey Z, Nugent K. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Am J Med Sci*. 2013;345(6):491-3.
- \*82. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094-100.
- \*83. Hacohen Y, Wright S, Waters P, Agrawal S, Carr L, Cross H, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):748-55.
84. Gable MS, Gavali S, Radner A, Tilley DH, Lee B, Dwyer L, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(12):1421-9.
85. Leshner AP, Myers TJ, Tecklenburg F, Streck CJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with an ovarian teratoma in an adolescent female. *J Pediatr Surg*. 2010;45(7):1550-3.
86. Frechette ES, Zhou L, Galetta SL, Chen L, Dalmau J. Prolonged follow-up and CSF antibody titers in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2011;76(7 Suppl 2):S64-6.
87. Houtrow AJ, Bhandal M, Prardini NR, Davidson L, Neufeld JA. The rehabilitation of children with anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: a case series. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(5):435-41.
88. Alexopoulos H, Kosmidis ML, Dalmau J, Dalakas MC. Paraneoplastic anti-NMDAR encephalitis: long term follow-up reveals persistent serum antibodies. *J Neurol*. 2011;258(8):1568-70.
- \*89. Gabilondo I, Saiz A, Galan L, Gonzalez V, Jdraque R, Sabater L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77(10):996-9.
90. Leypoldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bonstrup M, Havemeister S, et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology*. 2013;81(18):1637-9.
- \*91. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):776-85.
- \*92. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133(9):2734-48.
93. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science*. 2006;313(5794):1792-5.
94. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(8):3799-804.
95. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004;127(Pt 3):701-12.
96. Head K, Gong S, Joseph S, Wang C, Burkhardt T, Rossi MR, et al. Defining the expression pattern of the LGI1 gene in BAC transgenic mice. *Mamm Genome*. 2007;18(5):328-37.

97. Poliak S, Salomon D, Elhanany H, Sabanay H, Kiernan B, Pevny L, et al. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K<sup>+</sup> channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. *J Cell Biol.* 2003;162(6):1149-60.
98. Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med.* 2000;342(1):21-7.
99. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):19-e3.
100. Mas N, Saiz A, Leite MI, Waters P, Baron M, Castano D, et al. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(12):1399-401.
101. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology.* 2004;62(7):1177-82.
102. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology.* 2008;70(20):1883-90.
103. Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(2):144-50.
104. Ganesan S, Beri S, Khan B, Hussain N. Voltage gated potassium channel antibodies positive autoimmune encephalopathy in a child: A case report and literature review of an under-recognized condition. *Ann.* 2013;16(4):593-6.
105. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2011;69(5):892-900.
106. Parthasarathi UD, Harrower T, Tempest M, Hodges JR, Walsh C, McKenna PJ, et al. Psychiatric presentation of voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalopathy. Case report. *Br J Psychiatry.* 2006;189:182-3.
107. Tornblom H, Lang B, Clover L, Knowles CH, Vincent A, Lindberg G. Autoantibodies in patients with gut motility disorders and enteric neuropathy. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(11):1289-93.
108. Haberlandt E, Bast T, Ebner A, Holthausen H, Kluger G, Kravljanc R, et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2011;96(2):186-91.
109. Suleiman J, Brenner T, Gill D, Troedson C, Sinclair AJ, Brilot F, et al. Immune-mediated steroid-responsive epileptic spasms and epileptic encephalopathy associated with VGKC-complex antibodies. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(11):1058-60.
110. Iyer A, McTague A, Curran A, Inbasagan A, Vincent A, Kneen R. VGKC-complex antibody mediated encephalitis presenting with psychiatric features and neuroleptic malignant syndrome - further expanding the phenotype. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(6):575-6.
111. Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology.* 2011;76(15):1355-7.
112. Schott JM, Harkness K, Barnes J, della Rocchetta AI, Vincent A, Rossor MN. Amnesia, cerebral atrophy, and autoimmunity. *Lancet.* 2003;361(9365):1266.
113. Reid JM, Foley P, Willison HJ. Voltage-gated potassium channel-associated limbic encephalitis in the West of Scotland: case reports and literature review. *Scott Med J.* 2009;54(4):27-31.
114. Irani SR, Buckley C, Vincent A, Cockerell OC, Rudge P, Johnson MR, et al. Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology.* 2008;71(20):1647-8.
115. Fauser S, Talazko J, Wagner K, Ziyeh S, Jarius S, Vincent A, et al. FDG-PET and MRI in potassium channel antibody-associated non-paraneoplastic limbic encephalitis: correlation with clinical course and neuropsychology. *Acta Neurol Scand.* 2005;111(5):338-43.
116. Kroll-Seger J, Bien CG, Huppertz HJ. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a pre-pubertal girl. *Epileptic Disord.* 2009;11(1):54-9.
117. Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, et al. Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol.* 1997;41(2):238-46.
118. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology.* 2005;65(11):1730-6.
119. Vernino S, Lennon VA. Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. *Muscle Nerve.* 2002;26(5):702-7.
120. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, Vincent A, Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol.* 2003;54(4):530-3.
121. Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, Rossi JE, Rosenfeld MR, Dalmau J. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(4):381-5.
122. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain.* 2006;129(Pt 6):1570-84.
123. Wong SH, Saunders MD, Larner AJ, Das K, Hart IK. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(10):1167-9.
- \*124. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol.* 2009;65(4):424-34.
125. Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M, Martinez B, Sevilla T, Blasco R, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology.* 2010;74(3):265-7.
126. Vincent A. Developments in autoimmune channelopathies. *Autoimmunity reviews.* 2013;12(6):678-81.
127. Graus F, Boronat A, Xifro X, Boix M, Svigelj V, Garcia A, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis. *Neurology.* 2010;74(10):857-9.
- \*128. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):67-76.



129. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*. 2008;71(16):1291-2.
130. Clerinx K, Breban T, Schrooten M, Leite MI, Vincent A, Verschakelen J, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: resolution after thymectomy. *Neurology*. 2011;76(3):303-4.
- \*131. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol*. 2013;73(1):120-8.
- \*132. Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blocker IM, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: a new variant with DPPX antibodies. *Neurology*. 2014;82(17):1521-8.
133. Armangue T, Leyboldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):361-8.
134. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *Lancet*. 1982;1(8276):844-5.
- \*135. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*. 2011;77(18):1698-701.
136. Mat A, Adler H, Merwick A, Chadwick G, Gullo G, Dalmau JO, et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*. 2013;80(14):1349-50.
- \*137. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012;135(Pt 11):3453-68.
138. Ben-Pazi H, Stoner JA, Cunningham MW. Dopamine receptor autoantibodies correlate with symptoms in Sydenham's chorea. *PLoS One*. 2013;8(9):e73516.
- \*139. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276-86.
- \*140. Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, Chou ML, Hung PC, Hsieh MY, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in Taiwan--a comparison between children and adults. *Pediatr Neurol*. 2014;50(6):574-80.
141. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1135-40.
142. Jaben EA, Winters JL. Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels: a report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher*. 2012;27(5):267-73.
- \*143. Radja GK, Cavanna AE. Treatment of VGKC complex antibody-associated limbic encephalitis: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(4):264-71.
144. Gaillard PJ, van Der Meide PH, de Boer AG, Breimer DD. Glucocorticoid and type 1 interferon interactions at the blood-brain barrier: relevance for drug therapies for multiple sclerosis. *Neuroreport*. 2001;12(10):2189-93.
145. Wong-Kisiel LC, McKeon A, Wirrell EC. Autoimmune encephalopathies and epilepsies in children and teenagers. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(2):134-44.
146. Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, et al. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology*. 2008;71(23):1921-3.
147. Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, Kotagal S, Patterson MC, Dalmau J, et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2010;74(19):1550-1.
148. Luca N, Daengsuwan T, Dalmau J, Jones K, deVeber G, Kobayashi J, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a newly recognized inflammatory brain disease in children. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2516-22.
149. Chan D, Henley SM, Rossor MN, Warrington EK. Extensive and temporally ungraded retrograde amnesia in encephalitis associated with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Arch Neurol*. 2007;64(3):404-10.
150. Kashyape P, Taylor E, Ng J, Krishnakumar D, Kirkham F, Whitney A. Successful treatment of two paediatric cases of anti-NMDA receptor encephalitis with cyclophosphamide: the need for early aggressive immunotherapy in tumour negative paediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(1):74-8.
151. Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):388-91.
152. Watkins CJ, Pei Q, Newberry NR. Differential effects of electroconvulsive shock on the glutamate receptor mRNAs for NR2A, NR2B and mGluR5b. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998;61(1-2):108-13.
153. Lee A, Glick DB, Dinwiddie SH. Electroconvulsive therapy in a pediatric patient with malignant catatonia and paraneoplastic limbic encephalitis. *J ECT*. 2006;22(4):267-70.
154. Caselli RJ, Boeve BF, Scheithauer BW, O'Duffy JD, Hunder GG. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): a reversible form of encephalopathy. *Neurology*. 1999;53(7):1579-81.
155. Schauble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(1):32-7.
156. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(12):1565-77.
157. Najjar S, Pearlman D, Devinsky O, Najjar A, Nadkarni S, Butler T, et al. Neuropsychiatric autoimmune encephalitis without VGKC-complex, NMDAR, and GAD autoantibodies: case report and literature review. *Cogn Behav Neurol*. 2013;26(1):36-49.
158. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leyboldt F, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):167-77.
159. Kuntz NL, Chabas D, Weinstock-Guttman B, Chitnis T, Yeh EA, Krupp L, et al. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(4):505-20.
160. Finke C, Kopp UA, Pruss H, Dalmau J, Wandinger KP, Ploner CJ. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(2):195-8.
161. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(2):112-7.

162. Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(3):324-6.
163. Chan SH, Wong VC, Fung CW, Dale RC, Vincent A. Anti-NMDA receptor encephalitis with atypical brain changes on MRI. *Pediatr Neurol*. 2010;43(4):274-8.
164. Chatzikonstantinou A, Szabo K, Ottomeyer C, Kern R, Hennerici MG. Successive affection of bilateral temporomesial structures in a case of non-paraneoplastic limbic encephalitis demonstrated by serial MRI and FDG-PET. *J Neurol*. 2009;256(10):1753-5.
165. Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K, et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol*. 2000;47(3):314-21.
166. Press R, Mata S, Lolli F, Zhu J, Andersson T, Link H. Temporal profile of anti-ganglioside antibodies and their relation to clinical parameters and treatment in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci*. 2001;190(1-2):41-7.
167. Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity*. 2004;21(2):179-88.
- \*168. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Pruss H, De Souza C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(12):863-72.
169. Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry*. 2014;19(10):1143-9.