

Limbisk encefalitt – en diagnostisk utfordring

Sammendrag

Bakgrunn. Limbisk encefalitt har vanligvis autoimmun etiologi, og er en viktig differensialdiagnose ved utvikling av subakutte forvirringstilstander. Tilstanden er ofte paraneoplastisk. Forskjellige typer limbisk encefalitt skal ha ulik behandling og har ulik prognose. Korrekt diagnose har derfor stor terapeutisk betydning.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på forfatternes samlede kliniske erfaring med pasientgruppen samt på gjennomgang av nyere relevant litteratur etter søk i PubMed. To kasuistikker presenteres for å illustrere temaet.

Resultater og fortolkning. Pasienter med limbisk encefalitt utgjør en heterogen gruppe, med konfusjon, epileptiske anfall og amnesi som hovedsymptomer. Utredning bør skje raskt for å hindre irreversibel nevronekskludering. Viral encefalitt og Wernicke-Korsakoffs syndrom er sentrale differensialdiagnoser. Pasientene må utredes med tanke på malignitet, og nevrontistoffer er spesifikke markører for tilgrunnliggende kreft. Ikke alle pasienter med limbisk encefalitt har kreftsykdom, og i denne gruppen kan ionekanalantistoffer være en viktig markør for god respons på immunmodulerende behandling.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Anette Storstein

astt@helse-bergen.no
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Alla Bru

Nevrosenteret
Stavanger universitetssjukehus

Christian A. Vedeler

Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus

Limbisk encefalitt er en samlebetegnelse for inflammatoriske tilstander som rammer en eller begge temporallappers mediale deler, som også kalles det limbiske system. Det består av hippocampus, amygdala, hypothalamus og cortex i insula og gyrus cinguli (fig 1). Disse områdene kan bli affisert ved sykdommer som rammer større deler av hjernen, som for eksempel ondartede hjerne- svulster og metabolsk sykdom. Med betegnelsen limbisk encefalitt forstår vi imidlertid vanligvis tilstander som er av autoimmun etiologi og lokalisasjonsmessig begrenset til det limbiske system.

Limbisk encefalitt debuterer vanligvis subakutt, med ett eller flere av følgende symptomer: Retrograd amnesi, nevropsykiatriske symptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og omfang fra depresjon, agitasjon eller konfusjon til psykose, og epileptiske anfall. Tilstanden rammer hovedsakelig voksne. Diagnosen verifiseres histologisk ved funn av inflammasjon i en eller begge mediale temporallapper.

Limbisk encefalitt er tradisjonelt blitt oppfattet som paraneoplastisk, men det har vist seg at kreft ikke kan påvises hos en del pasienter med limbisk encefalitt, og at disse ofte har god nytte av immunsupprimerende behandling. En del av disse pasientene har ionekanalantistoffer, og andre har antistoffer som fortsatt er bare delvis kartlagt.

Hyppigheten av limbisk encefalitt er ukjent, men sannsynligvis er tilstanden underdiagnostisert (1). Diagnosen bør alltid overveies hos pasienter med rask utvikling av forvirring eller annen mental endring, hukommelsessvikt eller epilepsi (2). Behandlingen og prognosen avhenger av etiologi, og dette illustreres i det følgende med to kasuistikker.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på litteratur fra 1997 til 2006 identifisert i PubMed-databasen med søkeordene «limbic encephalitis», «limbic

inflammation», «paraneoplastic encephalitis», «limbic and cancer», «ion channel antibodies» og «viral encephalitis», samt på forfatternes egen erfaring med pasienter med limbisk encefalitt,

Pasient 1. Pasienten er en 51 år gammel kvinne og mangeårig storrøyker som tidligere har vært frisk. Hun ble innlagt akutt til utredning etter et generalisert epileptisk anfall. De siste månedene før anfallet hadde hun dårlig matlyst, søvnproblemer, virket depressiv og hadde gått ned i vekt. Fastlegen hadde startet behandling med citalopram uten effekt. De seks siste ukene før innleggelse hadde hun følt seg nummen i venstre kroppshalvdel.

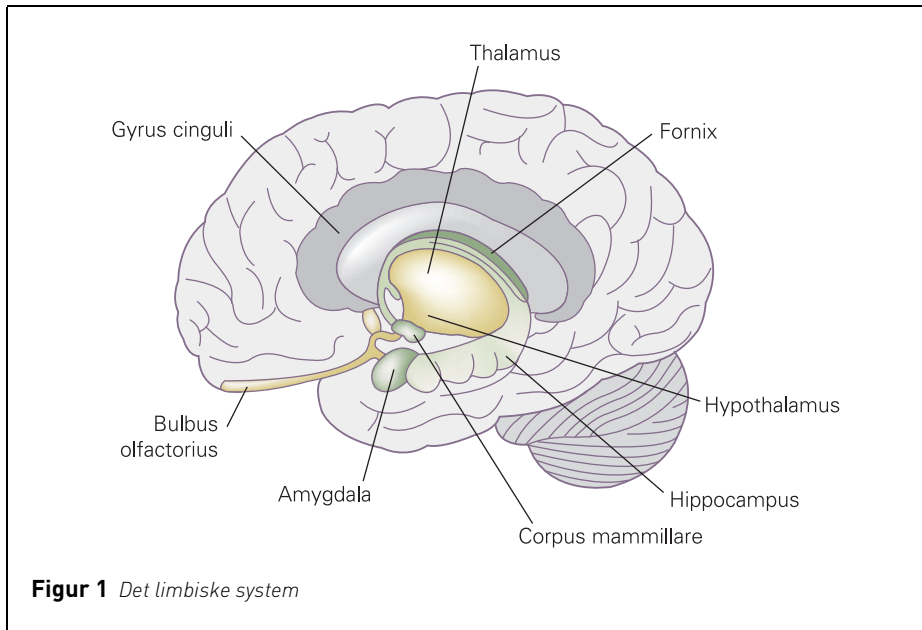
Ved innkomst var pasienten mentalt upåfallende og fullt orientert. Somatisk status var normal. Ved nevrologisk undersøkelse var det nedsatt følelse distalt i venstre sides ekstremiteter, ellers var det normale funn. MR-undersøkelse av hjernen ved innkomst var normal. Undersøkelsen ble gjentatt noen uker senere og viste da intens kontrastoppladning i høyre hippocampus og amygdala samt ødem og hyperintensitet i samme område på T2-vektet undersøkelse (fig 2a). EMG/nevrografi viste venstresidig sensorisk aksonal nevronopati. Celletallet i spinalvæsken var lett øket (10 mononukleære celler/mm³), og det var > 10 oligoklonale IgG-bånd ved isoelektrisk fokusering, men normalt spinalprotein. Hu-antistoffer ble påvist både i serum (titer 8000) og spinalvæske (titer 1000) (fig 2b).

CT-undersøkelse av thorax påviste to marginalt forstørrede lymfeknuter i mediastinum, ellers var full malignitetsutredning negativ.

Pasientens mentale funksjoner forverret seg raskt, og hun fikk hyppigere epileptiske anfall til tross for antiepileptisk behandling.

Hovedbudskap

- Hovedsymptomene ved limbisk encefalitt er subakutt amnesi, epileptiske anfall og konfusjon
- Limbisk encefalitt er en autoimmun tilstand og ofte paraneoplastisk
- Nevrontistoffer og antistoffer mot kaliumkanaler (VGKC) i serum er viktige diagnostiske markører
- Rask diagnose og behandling er sentralt for å redusere senfølger



Ved ny gjennomgang av MR-bilder konkluderte nevreradiolog med patologisk høy-signal i begge hippocampusregioner, som kunne være forenlig med limbisk encefalitt. Systemisk kreftsykdom kunne ikke påvises. Antistoff mot kaliumkanaler (VGKC-antistoffer) ble påvist i høye nivåer i serum (3 790 pmol/l, referanseområde 0–100). Nevronantistoffer ble ikke påvist.

Plasmaferese var det ikke mulig å gjennomføre da pasienten ikke samarbeidet, og i stedet fikk pasienten peroral prednisolon-behandling, i startdose 80 mg daglig. Ved kontroll ti uker etter behandlingsstart var pasientens hukommelse bedret. Han skåret nå 21 poeng ved MMS. Antistoffnivået har falt etter behandling, og var to år etter sykdomsdebut 214 pmol/l. Prednisolon ble gradvis nedtrappet og seponert etter åtte måneders behandling. Han bor nå hjemme og fungerer forholdsvis godt, og siste MMS var på 25 poeng. Nevropsykologisk testing har imidlertid avdekket vedvarende problemer med hukommelse og eksekutive funksjoner.

Paraneoplastisk limbisk encefalitt

Minst 50 % av pasientene med paraneoplastisk limbisk encefalitt har småcellet lungekreft. Mange av pasientene har, eller utvikler etter hvert, tilleggsmåifestasjoner fra andre deler av nervesystemet, for eksempel fra hypothalamus, hjernestamme eller perifere nerver (3, 4). Pasient 1 hadde både limbisk encefalitt og fokal sensorisk nevropati. Slike symptomer hos en storrøyker bør gi umiddelbar mistanke om kreftsykdom. Småcellet lungekreft er den vanligste krefttypen ved paraneoplastisk limbisk encefalitt, etterfulgt av testikkelkreft, brystkreft og tymom (5, 6).

Nevronantistoffer (nevronologiske antistoffer) kan påvises hos ca. 60 % av pasientene med paraneoplastisk etiologi (tab 1) (5, 7). Antistoffene er rettet mot proteiner som uttrykkes både av normale nevroner og av pasientens kreftsvulst. Det er usikkert om nevronantistoffene er patogene, men de har stor betydning som diagnostiske markører. Funnet av et velkarakterisert nevronantistoff i høye nivåer definerer tilstanden som paraneoplastisk, uavhengig av om det er mulig å påvise kreft eller ikke. Det vanligste antistoffet ved limbisk encefalitt er Hu-antistoff.

Ved paraneoplastisk limbisk encefalitt kan den tilgrunnliggende svulsten være meget liten, og ved manglende funn må utredningen derfor gjentas etter et par måneder. Helst bør slike pasienter undersøkes med helkroppspositron-emisjonstomografi (PET), som har vist seg å være mer sensitiv i påvisning av små svulster (8). PET-undersøkelse var ikke tilgjengelig i utredningen av våre pasienter, men på basis av CT-funn i mediastinum og Hu-antistoff ble pasient 1 behandlet med kjemoterapi. Fordi høye nivåer av nevronantistoffer er meget spesifikt for kreftsykdom, er dette i tråd med internasjonalt konsensus for behandling av

Lymfeknutene i mediastinum var ikke tilgjengelige for biopsi, men selv uten histologisk diagnose valgte man å gi kjemoterapi (tre kurer med carboplatin og etoposid) mot antatt småcellet lungekreft og strålebehandling mot lunge og mediastinum (2,8 Gy x 15). Dette førte til bedring av de kognitive symptomene og tilbakegang av forandringene i mediastinum, og det ble derfor også gitt profylaktisk bestråling mot totalt hjernefelt (2 Gy x 15).

Fire måneder etter avsluttet behandling ble pasientens hukommelsesproblemer forverret, epilepsianfallene ble hyppigere og nummenheten i venstre side tiltok. Nivået av Hu-antistoffer hadde falt etter kjemoterapi, men steg nå på ny. Det ble gjort plasmaferese daglig i fem påfølgende dager, det førte til noe bedring av hukommelsen. CT-undersøkelse av thorax viste en nytilkommen svulst i lungeparenkymet, og biopsi fra denne bekreftet småcellet lungekreft. Tre nye kurer med kjemoterapi førte til radiologisk tilbakegang av svulsten, men pasientens mentale tilstand bedret seg ikke. Hun var nå betydelig kognitivt redusert og trengte kontinuerlig tilsyn frem til hun døde av pneumoni et halvt år senere.

Pasient 2. Pasienten er en 66 år gammel mann som er tidligere frisk. Han ble innlagt på grunn av to ukers sykehistorie med nedsatt allmenntilstand, frostfølelse, apati og gradvis utvikling av betydelig retrograd amnesi. Pasienten konfabulerte og hadde uttalte hallusinasjoner og ble først innlagt i psykiatrisk avdeling. Seks uker etter symptomdebut ble han overflyttet til nevrologisk avdeling. Ved innkost var han apatisk, mimikkfattig og med nedsatt psykomotorisk tempo, og skåret 17 (av 30 mulige) poeng ved Mini Mental State (MMS). Ved MR-undersøkelse av hjernen var det økt signalintensitet i hvit substans bilateralt, tolket som uspesifikke forandringer. Celletall og proteinnivå i spinalvæsken viste normale verdier. Isoelektrisk fokusering viste tre oligoklonale IgG-bånd i spinalvæsken. EEG viste diffuse cerebrale funksjonsforstyrrelser.

Pasienten ble utskrevet til et sykehjem med diagnosen atypisk demens. Et par måneder senere ble han innlagt ved annen nevrologisk avdeling til ny vurdering. Ved undersøkelse fem måneder etter symptomdebut skåret han 16 poeng ved MMS. Det var ingen nye nevrologiske funn ellers. Påførende beskrev tilstanden som stabil.

Tabell 1 Nevronantistoffer ved paraneoplastisk limbisk encefalitt, assosierte symptomer fra andre deler av nervesystemet og hyppigste tilgrunnliggende svulster

Antistoff	Annen nevrologi	Assosiert tumor
Hu	Encefalomyelitt, perifer nevronopati og andre nevropatier, autonom nevropati	Lungekreft Andre solide svulster
Ma1	Hjernestammeencefalitt, hypotalamisk dysfunksjon	Testikkelkreft
Ma2	Hjernestammeencefalitt, hypotalamisk dysfunksjon	Lungekreft Andre solide svulster
CRMP5	Chorea, cerebellær ataksi, uveitt, perifer nevropati	Lungekreft Tymom
Amfifysin	«Stiff person syndrome»	Brystkreft Lungekreft

slike pasienter (9). Inflammasjonen i nervesystemet er aggressiv ved paraneoplastisk limbisk encefalitt, og jo lenger man avventer onkologisk behandling, jo større er sannsynligheten for irreversibel nevronekade (9).

Ca. 40 % av pasientene har ingen påvisbare nevronantistoffer. En negativ antistoffanalyse utelukker derfor ikke paraneoplastisk bakgrunn, og malignitetsutredning bør gjøres dersom man ikke finner annen årsak til symptomene.

Limbisk encefalitt med ionekanalantistoffer

De siste årene er det publisert flere studier med pasienter med limbisk encefalitt og antistoffer mot kaliumkanaler (VGKC) (10, 11). De fleste av disse pasientene har ikke kreft (10, 12). Tilstanden rammer stort sett individer over 40 år. De kliniske manifestasjonene utvikler seg i løpet av dager til uker, og amnesi er et fremtredende symptom. Ca. 90 % av pasientene har epileptiske anfall. Hyponatremi er vanlig, også før behandling med antiepileptika. MR viser oftest funn forenlig med limbisk encefalitt. Ved nevropsykologisk testing påvises det svikt i frontotemporale kognitive funksjoner (10).

Antistoffnivåene i serum faller vanligvis parallelt med den kliniske bedringen, og dette taler for at VGKC-antistoffene er patogener. Den utløsende årsaken ved denne typen limbisk encefalitt er ukjent. Pasient 2 kan ha hatt en forutgående influensaliknende infeksjon, noe som er relativt vanlig (10).

VGKC-antistoffer forekommer også hos pasienter med ervervet nevromyotoni (Isaacs syndrom), som affiserer den nevro-muskulære overgangen. Enkelte pasienter med nevromyotoni har også autonome forstyrrelser og nevropsykiatriske symptomer (Morvans syndrom). Pasienter med VGKC-antistoffer og limbisk encefalitt har sjelden autonome eller nevro-muskulære symptomer (10). Likhetstrekkene mellom limbisk encefalitt med VGKC-antistoffer og Morvans syndrom gjør likevel at det kan dreie seg om en sykdomsgruppe med samme etiologi og patogenese, men med heterogen affeksjon av nervesystemet. Disse forskjellene kan skyldes at VGKC-antistoffene reagerer med forskjellige epitoper i det sentrale og perifere nervesystem (13).

Limbisk encefalitt uten godt karakteriserte antistoffer

Mange pasienter med limbisk encefalitt har verken nevronantistoffer eller VGKC-antistoffer. Nesten halvparten av disse pasientene har ukarakteriserte antistoffer mot forskjellige cellemembranantigener (6, 14). Den høye forekomsten av slike antistoffer underbygger hypotesen om en autoimmun etiologi.

De alvorlige symptomene og den presumptivt autoimmune etiologien gjør at immunmodulerende behandling (plasmafere, intravenøs IgG-behandling og/eller

kortikosteroidbehandling) må overveies hos alle pasienter med mistenkt autoimmun, ikke-paraneoplastisk limbisk encefalitt, når andre årsaker er utelukket og det ikke foreligger kontraindikasjoner. En del slike pasienter responderer godt på behandling (6, 14), mens den hos andre pasienter har liten effekt (15). Det er mulig at disse pasientene har et terapeutisk vindu hvor immunmodulerende behandling har effekt, og at langvarig inflammasjon kan øke faren for nevrologiske senskader, men denne påstanden mangler foreløpig vitenskapelig belegg.

Differensialdiagnoser

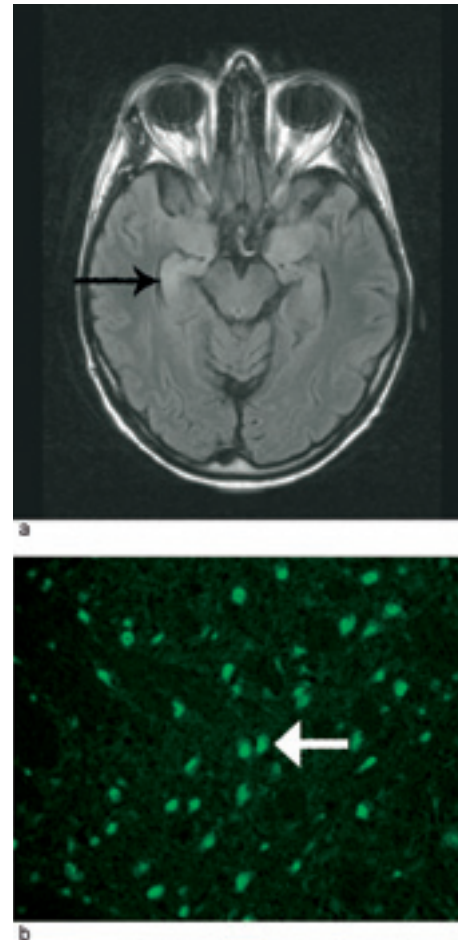
Infeksiøs limbisk encefalitt

Flere forskjellige virale og bakterielle agenser kan forårsake limbisk encefalitt, men herpes simplex-virus (HSV) type 1 er den vanligste årsaken (16). Human herpesvirus type 6 (HHV-6) kan også forårsake fokal encefalitt. Symptomene ved viral encefalitt debuterer akutt eller subakutt. Mange pasienter har allmennsymptomer, feber eller andre infeksjonstegn. Spinalvæsken viser oftest pleocytose med høyt antall mononukleære celler, og i akuttfasen kan det være en blanding av nøytrofile granulocytter og mononukleære celler. PCR av spinalvæsken med påvisning av spesifikke DNA-sekvenser er standard for in vivo-diagnostikk av viral encefalitt; alternativt kan det påvises intratekal antistoffproduksjon mot et spesifikt virus (3, 17). HSV-limbisk encefalitt kan gi typiske EEG forandringer med langsom bakgrunnsaktivitet og periodiske, lateralisererte epileptiforme utbrudd, men forandringene varierer avhengig av når i sykdomsforløpet undersøkelsen foretas (17). MR viser oftest betydelig ødem i temporale og frontale områder av hjernen, eventuelt med små intraparenkymale blødninger (16). Ved mistanke om viral encefalitt må antiviral behandling igangsettes så snart adekvate prøver for diagnostikk er sikret.

Metabolsk og toksisk encephalopati

Korsakoffs syndrom er en viktig differensialdiagnose til limbisk encefalitt, særlig ved alkoholisme eller dårlig ernæringsstilstand. Nedsatt korttidshukommelse er et fremtredende symptom. Ved fullt utviklet Wernicke-Korsakoffs encefalopati består den klassiske symptomtriaden av ataksi, oftalmoplegi og konfusjon, men ikke alle pasienter presenterer en full triade (18). Tilstanden skal behandles umiddelbart med tiamin i dosering 100 mg intravenøst.

Pasienter med Hashimotos encefalopati har høye serumnivåer av antistoffer mot thyreoidea samt nevrologiske symptomer, spesielt epileptiske anfall og symptomer på nevropsykiatriske forhold (19, 20). Høyt nivå av spinalprotein og uspesifikke EEG-forandringer er vanlig. MR viser patologiske funn hos ca. 50 % av pasientene, men funnene varierer (19). Kombinasjonen av funn ved supplerende undersøkelser, inkludert



Figur 2 a) MR(FLAIR)-bilder av hjernen hos pasient 1 viste høysignalopptak i mediale deler av høyre hippocampus, forenlig med limbisk encefalitt (pil). b) Pasientens serum reagerte med nevronkjernene i snitt fra rottehjerne i et mønster som er forenlig med Hu-antistoff-positivitet (pil)

thyreoideaantistoffer bør kunne skille denne tilstanden fra limbisk encefalitt.

Vaskulitt med affeksjon av sentralnervesystemet

Systemiske autoimmune sykdommer, spesielt systemisk lupus erythematosus, kan affisere sentralnervesystemet og forårsake symptomer på nevropsykiatriske forhold, amnesi og/eller epileptiske anfall (21). Som regel vil en kombinasjon av tidligere sykehistorie, affeksjon av andre organer og/eller funn av spesifikke autoantistoffer som antinukleær faktor vise at det foreligger systemisk sykdom. Primær vaskulitt i sentralnervesystemet kan også forårsake hodepine, endret mental status og gi fokale utfall. Det typiske MR-funnet ved primær vaskulitt er infarkter i grå substans, og angiografi eller leptomeningeal biopsi kan bekrefte diagnosen (21).

Andre differensialdiagnoser

Akutt demyeliniserende encefalomyelitt oppstår oftest i etterkant av en infeksjon, affiserer helst barn og unge og gir fokale nevrologiske tegn med et progredierende forløp

(22). MR viser vanligvis utbredt og multifokal demyelinisering, og oligoklonale bånd i spinalvæsken er sjeldent, i motsetning til ved paraneoplastisk limbisk encefalitt og multippel sklerose (22).

Creutzfeldt-Jakobs sykdom er en differensialdiagnose ved rask utvikling av demens, personlighetsforandringer og epilepsi. EEG viser ofte periodiske komplekser av skarpe bølger, MR kan vise basalganglieforandringer og 14-3-3 protein kan påvises i spinalvæsken hos mange pasienter (23).

Diagnostikk

De obligatoriske undersøkelsene ved utredning av mistenkt autoimmun limbisk encefalitt er spinalpunksjon, MR av hjernen og EEG-undersøkelse. Spinalpunksjon vil ofte, men ikke nødvendigvis, vise inflammasjon med forhøyet nivå av spinalprotein og lett til moderat pleocytose (10–100 mononukleære celler/mm³). Høye celletall bør føre til utredning med tanke på infeksjøs årsak. Oligoklonale IgG-bånd ved isoelektrisk fokusering er vanlig, men ikke obligat ved paraneoplastisk limbisk encefalitt.

MR av hodet viser ofte patologiske forhold ved paraneoplastisk limbisk encefalitt eller limbisk encefalitt med VGKC-antistoffer (24, 10), og viser i tidlig fase av sykdommen høysignal ved T2-vektet undersøkelse eller FLAIR (fluid attenuated inversion recovery)-undersøkelse i en eller begge temporallapper. I det kroniske forløpet er temporallappatrofi vanlig (25). Normal MR-undersøkelse utelukker imidlertid ikke autoimmun limbisk encefalitt. Hos pasienter uten karakteriserte antistoffer er det typiske funn på MR hos bare 35 % (14). EEG viser vanligvis temporale patologiske forhold ved limbisk encefalitt, ofte med epileptogene egenskaper. EEG-funnene er ofte uspesifikke og er derfor ikke egnet til å skille mellom undergrupper av limbisk encefalitt. PET viser ofte høysignal i mediale temporallapp(er), forenlig med hypermetabolisme og inflammasjon (6, 26). Ingen av undersøkelsene er 100 % sensitive for limbisk encefalitt, men hvis resultatene både ved undersøkelse av spinalvæske, MR og EEG er normale, er sannsynligheten for limbisk encefalitt svært lav (5, 24).

Analysen av nevronantistoffer i serum og spinalvæske og av VGKC-antistoffer rekvireres ved Nevro-Revma-laboratoriet, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland Universitetssjukehus. VGKC-antistoffer er vanligvis ikke påvisbare i spinalvæsken. For å kunne målrette og optimalisere antistoffanalysen er kliniske opplysninger på rekvisisjonsskjemaet svært viktig.

Behandling

Tumordiagnostikk og spesifikk kreftbehandling står sentralt ved paraneoplastisk limbisk encefalitt, men bør ofte kombineres med immunmodulerende behandling (5, 9). Prognosen avhenger av antistoffstatus, syk-

domsutbredelse og allmenntilstand. Pasienter uten nevronantistoffer ser ut til å ha best prognose, men paraneoplastisk limbisk encefalitt er likevel en meget alvorlig tilstand, som ubehandlet medfører store neurologiske senskader (5).

Pasienter med VGKC-antistoffer responderer spesielt godt på immunmodulerende behandling (kortikosteroider, plasmaferease eller intravenøs IgG-behandling) (10, 11). Antistoffnivået faller parallelt med den kliniske bedringen. Pasienter uten antistoffer eller med ukjent antistoffreaktivitet har også ofte god nytte av slik behandling.

Konklusjon

Limbisk encefalitt bør mistenkes ved rask utvikling av konfusjonstilstand, amnesi og/eller epilepsi. Primær utredning består av spinalvæskeundersøkelse, MR av hjernen og EEG. Andre tilstander som krever spesifikk behandling, må alltid overveies. Ved mistanke om autoimmun etiologi bør det gjøres analyse av nevronantistoffer og VGKC-antistoffer. Uavhengig av antistoffstatus bør alle pasienter med autoimmun limbisk encefalitt utredes med henblikk på underliggende kreftsykdom. Limbisk encefalitt er en tilstand som krever rask diagnostisering, og hvor korrekt diagnose har stor terapeutisk betydning.

Litteratur

- Darnell RB, Posner JB. A new cause of limbic encephalopathy. *Brain* 2005; 128: 1745–6.
- Schott JM. Limbic encephalitis: a clinician's guide. *Practical neurology* 2006; 6: 143–53.
- Dalmau J, Graus F, Villarejo A. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127: 1831–44.
- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–48.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–94.
- Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764–77.
- Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001; 50: 339–48.
- Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004; 127: 2331–8.
- Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682–90.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701–12.
- Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A et al. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003; 54: 530–3.
- Nokura K, Yamamoto H, Okawara Y et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 67–73.
- Kleopa K, Elman LB, Lang B et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006; 129: 1570–84.
- Bataller L, Kleopa KA, Wu GF et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: Immunopheno-

types and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 381–5.

- Samarasekera SR, Vincent A, Welch LJ et al. The course and outcome of acute limbic encephalitis with negative voltage-gated potassium channel antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 391–4.
- Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (suppl 1): i10–5.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005; 12: 331–43.
- McIntosh C, Chick J. Alcohol and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (suppl 3): 16–21.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164–71.
- Rekand T, Vedeler C, Gramstad A et al. Hashimoto's encephalopathy: a treatable cause of mental impairment, stroke and seizures. *Eur J Neurol* 2003; 10: 745–9.
- Borchers AT, Aoki CA, Naguwi SM et al. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 329–44.
- Menge T, Hemmer B, Nessler S et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Arch Neurol* 2005; 62: 1673–80.
- Johnson E, Mastrianni JA. Prion Encephalopathies. I: Roos KL, red. *Principles of neurologic infectious diseases*. New York: McGraw-Hill, 2005: 307–26.
- Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1363–8.
- Urbach H, Soeder BM, Jebb M et al. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48: 380–6.
- Scheid R, Linke T, Voltz R et al. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1785–9.

Manuskriptet ble mottatt 1.2.2007 og godkjent 10.10.2007. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.