

# Kvinne i 70-årene med raskt økende kognitiv svikt

Rask kognitiv forverring og akutt funksjonssvikt kan ha flere årsaker. Ved korrekt diagnose, behandling og rehabilitering kan man gjenvinne opprinnelig funksjonsnivå. En aldrende hjerne med vaskulære endringer er sårbar ved interkurrent sykdom.

*En gift kvinne i midten av 70-årene med tidligere godt funksjonsnivå innlegges fra legevakten med 2 ukers sykehistorie med gradvis økende forvirring, irritabilitet, uvelhet, redusert kraft i høyre hånd og generelt nedsett bevegelse. De siste to dager var det tilkommet synsfeltutfall mot høyre. Fra tidligere hadde hun hypertensjonsbehandling med valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 × 1, og hun røykte 20 sigaretter daglig.*

*Ved innkomst var allmenntilstanden redusert. Hun fremsto uklar og samarbeidet dårlig. Hun var normotensiv og afebril. Ved nevrologisk undersøkelse ble det påvist lett redusert kraft og sensibilitet i høyre overekstremitet, homonym hemianopsi mot høyre og nedadvendt plantarrefleks bilateralt.*

Ved mistanke om akutt hjerneslag bør CT caput tas umiddelbart for å skille mellom hjerneinfarkt og hjerneblødning (1). Hjerneinfarkt kan inndeles etter antatt bakenforliggende mekanisme i storkarsykdom, småkarsykdom, kardioembolisk kilde, ukjent årsak eller spesiell årsak (2). Ved etiologisk diagnostikk av hjerneinfarkt anbefales ultralyd av precerebrale kar for å se etter disseksjoner, stenoser eller okklusjoner. Videre anbefales EKG og eventuelt 24 timers hjerterytmeregistrering/telemetri og ekkokardiografi for mulig kardioembolisk kilde eller målrettet undersøkelse for å avdekke sjeldne årsaker som vaskulitt og koagulopati (1).

*På vei til CT caput fikk hun rykninger i høyre hånd som ble tolket som mulig epileptogent. CT-bildene viste hypodense forandringer oksipittalt på venstre side. Blodprøvene viste leukocytter  $8,9 \cdot 10^9/l$  (3,5–8,8), CRP 23 mg/l (0–5), glukose 6,5 mmol/l (4,0–6,0) og normale leverprøver, kreatinin og troponin T. EKG viste sinusrytme.*

CT-bildene viste et oksipittalt insult på venstre side. Dette samsvarte med homonym hemianopsi mot høyre. Cerebrovaskulær sykdom har imidlertid akutt debut, mens pasientens symptomer hadde vært gradvis økende over to uker. I tillegg kunne ikke funnene på CT forklare alle hennes sympto-

mer. Det ble derfor mistenkt en bakenforliggende påvirkning av sentralnervesystemet.

*Pasienten ble spinalpunktert i akuttmotaket etter CT caput. Spinalvæsken var klar og fargeløs med normaltrykk på 16 mm Hg (< 25). Spinalvæsken viste forhøyet totalprotein 1,9 g/l (0,08–0,32), forhøyede leukocytter  $196 \cdot 10^6$  (0–5), forhøyede lymfocytter  $174 \cdot 10^6$  (0–4) og redusert glukose 3,4 mmol/l (2/3 av S-glukose). Sykehistorie, spinalvæskefunn og nylig opphold på hytte i Vestfold ga først og fremst mistanke om nevroborreliose, men i vår empiriske behandling ønsket vi å dekke også potensielle differensialdiagnoser som Listeria, Mycoplasma og viral encefalitt. Kombinasjonen doksycyklin (Doxilyn), ampicillin og aciklovir ble derfor valgt. Doksycyklin intravenøst ble valgt fremfor ceftriaxon for å unngå to betalaktamantibiotika, da høye betalaktam-doser kan utløse krampetrøet hos en krampe-trøet pasient (3). MR caput bekreftet ferskt infarkt oksipittalt på venstre side, men ingen annen patologi ble påvist. Pasienten fikk metningsdose med acetylsalisylsyre 300 mg og ble overflyttet til intensivavdeling for kontinuerlig overvåking.*

*Dagen etter innleggelsen ble pasienten bevisstløs, med inverterte plantarreflekser og økt tonus i overekstremitetene. Anfallet ble tolket som postapoplektiske krampetrøet eller krampetrøet relatert til meningitt/encefalitt. Grunnet gjentatte krampetrøet med uavklart etiologi ble pasienten flyttet til sykehus med nevrologisk avdeling. EEG der viste innslag av enkelte thetabølger, hovedsakelig frontotemporalt med venstresidig overvekt som uttrykk for uspesifikk cerebral funksjonsforstyrrelse, men uten trifasiske bølger (4). Samme ettermiddag hadde hun totalt 14 anfall, både generaliserte tonisk-kloniske anfall og komplekse partielle anfall, med et klinisk bilde forenlig med status epilepticus. Hun fikk valproat intravenøst (1 000 mg + 500 mg + 300 mg, deretter 200 mg/t til neste dag, deretter 100 mg/t i ett døgn før overgang til peroral valproat depot 400 mg + 600 mg).*

*Videre forelå nå svar på spinalundersøkelser. Det var positive funn av Borrelia-IgG*

**Johan Runar Bro Sundin**

johsun@vestreviken.no

**Anne Rita Øksengård**

Medisinsk avdeling  
Bærum sykehus

**Line Sveberg Røste**

Nevrologisk avdeling  
Oslo universitetssykehus

**Jan Svendsen**

**Hege Ihle-Hansen**

Medisinsk avdeling  
Bærum sykehus

og IgM-nevroindeks, mens øvrige bakterie- og virusprøver var negative. Ny MR caput viste inflammatorisk påvirkning av sentralnervesystemet, også med lette hinneoppladninger. Grunnet antatt nevroborreliose med meningoencefalitt ble det skiftet til intravenøs ceftriakson 2g × 2, med fire ukers planlagt behandlingstid fordi symptomene var langvarige (5).

Lyme-borreliose, flåttbåren bakteriell infeksjon av *Borrelia burgdorferi*, kan forårsake infeksjoner i sentralnervesystemet, inkludert subakutt meningoencefalitt (6). Diagnosen baseres på global sentralnervesystemaffeksjon, serologi og spinalvæskefunn av organspesifikke antistoffer, eventuelt bakteriedeteksjon gjennom mikrobiologiske funn og spesifikke DNA-sekvenser (7). Antistoffer kan lekke fra serum til cerebrospinalvæsken. Positiv nevroindeks, som representerer forholdstallet mellom antistoff i serum og spinalvæske, indikerer intratektal antistoffproduksjon (7). Ulike antibiotikaregimer er effektive både administrert peroralt og intravenøst, mens behandling utover fire uker sjelden anbefales (5).

Hjerneinfarkt ble ansett å være sekundært til meningoencefalitten (8). Man antar at dette skyldes intrakranial multifokal arteritt med iskemisk infarkt til følge. Hjerneinfarkt forårsaket av nevroborreliose er en sjelden, men kanskje oversett komplikasjon (9).

CT angiografi av intracerebrale kar ga ikke holdepunkter for vaskulitt eller signifikant arteriosklerose. Transøsofageal ekkokardiografi var normal, ny MR caput var uendret og hjerterytmeovervåkingen viste sinusrytme.

Dag 12 etter første innleggelse ble pasienten flyttet tilbake til lokalsykehus. Hun var i bedre form, men preget av dysfasi, dyspraksi, søvnvansker og problemer knyttet til tap av funksjon i dagliglivets aktiviteter. Under oppholdet tilkom hørselshallusinasjoner der hun stadig hørte Beethovens 5. symfoni, men ingen synshallusinasjoner. Dette ble tolket som temporal epileptisk aktivitet grunnet cerebral affeksjon. Etter ny konferering med nevrolog ble dosen med valproat depot økt til 600 mg × 2. Valproatspeil før økningen var 398 µmol/l (300–600). Grunnet vedvarende hørselshallusinasjoner ble dosen allerede dagen etter (dag 13) trappest opp ytterligere til 900 mg × 2.

Etter fire ukers behandling med ceftriakson ble hun spinalpunktert på ny. Spinalvæsken viste leukocytter 24 · 10<sup>6</sup>/l (0–5) og protein 0,67g/l (0,08–0,32). Grunnet alvorlighetsgraden av infeksjonen ble det likevel tatt en skjønsmessig beslutning om ytterligere to ukers tablettbehandling med tetracyklin. Retningslinjer anbefaler imidlertid kun fire ukers behandling der ceftriakson og

doksycylin antas likeverdige (10). Hun ble utskrevet til rehabilitering etter totalt seks ukers innleggelse. Hun var da preget av betydelige kognitive utfall i form av dysfasi, dyspraksi og problemer knyttet til planlegging, igangsetting og gjennomføring av daglige gjøremål.

Ved kontroll hos nevrolog fem måneder etter utskrivning hadde pasienten kommet seg. Hun var oppegående og klarte seg bedre i det daglige, men hadde lett for å glemme. Hun hadde ikke hatt nye krampeanfoll. S-valproat ble dessverre ikke målt. Nevrologisk undersøkelse viste homonym hemianopsi mot høyre, og en screeningundersøkelse for kognisjon (mini-mental status, MMS) viste 22 av 30 mulige (11).

Man anså nevroborreliosen som ferdigbehandlet, da det var fallende celletall i ny spinalpunksjon og ingen nyttilkomne globale utfall fra sentralnervesystemet. EEG var patologisk, med innslag av langsom aktivitet frontotemporalt, først og fremst på venstre side. I samme område så man imidlertid noen sidevekslende tilspissede potensialer som kunne være suspekt epileptiform aktivitet (4). Derfor ble det anbefalt å beholde valproat depot 900 mg × 2 og at dette skulle vurderes ved ny kontroll etter et halvt år.

Ni måneder etter utskrivning kom hun til kontroll ved slagpoliklinikken sammen med ektefellen. De beskrev at hun etter rehabiliteringen hadde nær gjenvunnet sitt tidligere funksjonsnivå og bodde hjemme med ektefellen. De siste to månedene hadde imidlertid hukommelsen og forståelsen blitt gradvis redusert og behovet for hjelp til praktiske gjøremål hadde økt. Nevrologisk status viste persisterende homonym hemianopsi mot høyre. Kognitive tester viste MMS 13/30, patologisk klokkestest der tallene var skjeve med viserne utenfor klokken og Trail-making Test A (TMT-A) på over 240 sekunder (forventet ut fra alder 36–41s) (12, 13). Det ble derfor ikke gjort forsøk på Trail-making test B (TMT-B). Det ble tatt blodprøver med valproatspeil samt fornyet spinalpunksjon. Hun ble henvist til ny MR caput.

Etter en kognitiv bedring hadde det nå tilkommet ny anamnestic og klinisk forverring. Helhetlig og bred diagnostikk ble på nytt foretatt. En mulig teori var at hennes hjerneresserver var redusert etter nevroborreliose, cerebralt insult og epilepsi, med manglende evne til å kompensere for patologi. I tillegg hadde hun flere kardiovaskulære risikofaktorer inkludert hypertensjon, røyking og hjerneslag. Vi ønsket en ny MR caput og spinalundersøkelse for å se etter tegn til sameksisterende nevrodegenerativ sykdom og vaskulær sykdom (14, 15). Vedvarende

*Borrelia*-infeksjon virket usannsynlig. De fleste med Lyme-nevroborreliose responderer godt på antibiotikabehandling, men noen får vedvarende fatigue, artralgi, myalgi og kognitive problemer, såkalt post-Lyme-sykdom-syndrom (PLDS) (7, 16).

Ti dager etter kontrollen ved slagpoliklinikken ble hun fra fastlege innlagt i geriatrisk avdeling grunnet raskt progredierende funksjonssvikt. Det ble beskrevet økende tretthet og tiltakende kognitiv svikt. Hun var nå nærmest fullt pleietrengende, med forvirring, dehydrering og slapphet. Ved innkomst brukte hun valproat depot 900 mg × 2, zopiklon 3,25 mg × 1, acetylsalisylsyre 75 mg × 1 og valsartan/hydroklortiazid 160/12,5 × 1. Ved undersøkelse hadde hun problemer med å forstå instruksjoner. Hun hadde kontinuerlige smårykninger i nakke og ansikt. Nevrologisk undersøkelse avdekket nedsatt kraft i venstre overekstremitet, lett nedsatt kraft i hele høyre side, nedsatt tempo og finmotorikk i alle ekstremiteter, usikkert resultat ved finger-nese-prøve på venstre side og nedadvent plantarrefleks bilateralt. Blodprøver viste MCV-indeks (mean corpuscular volume) 102 fl (82–98), trombocytter 53 · 10<sup>9</sup>/l (145–320), leukocytter 5,9 · 10<sup>9</sup>/l (3,5–8,8), nøytrofile granulocytter 1,5 · 10<sup>9</sup>/l (1,7–5,7), INR 1,5 (1,0) og normale albumin- og levertall. Ammoniakk ble ikke målt. Svar på spinalpunksjon tatt ved slagpoliklinikken ti dager tidligere forelå. De viste vedvarende positiv *Borrelia*-nevroindeks både for IgM og IgG, men normalt celletall, protein og glukose. Demensmarkører (β-amyloid, T-tau og Fos-tau) og 14-3-3-protein (Creutzfeldt-Jakobs sykdom) var innenfor normalområdet. Valproatspeil viste 894 µmol/l (300–600). MR caput viste kjent infarktsekvele oksipitalt på venstre side med tilkommet fokalt substanstap baktill i venstre oksipitalapp. Det var noe utvidelse av tilstøtende del av oksipitalhornet, ellers normale forhold svarende til alder.

Nevrologisk undersøkelse indikerte påvirkning av flere sentralnervesystemfunksjoner med både nyttilkommen kraftsvikt og ekstrapyramidale symptomer samt raskt progredierende kognitiv svikt. Blodbildet indikerte lettgradig beinmargsdepresjon som reiste mistanke om mulig legemiddelbivirkning. Spinalvæsken viste normale celler samt normale demensmarkører, noe som talte mot en degenerativ komponent. Grunnet høyt speil av valproat, lave blodplater og de nevrologiske utfallene fant man sykdomsbildet forenlig med en valproatindusert beinmargssuppresjon og encefalopati. Man startet gradvis og forsiktig nedtrapping av valproat. I bivirkningsprofilen til valproat beskrives ved sjeldne tilfeller beinmargforstyrrelser, redusert trombocytadhesjon, pancytopeni, ence-

falopati, demens assosiert med cerebral atrofi, økt anfallshyppighet og ekstrapyramidale lidelser som reversibel parkinsonisme.

*Valproatnedtrapping ble startet, og allerede etter få dager økte trombocytene. Nedtrapping til full seponering gikk over totalt 18 dager. Åtte dager etter seponering hadde trombocytene steget til rett under nedre referanseområde. Hun kom seg deretter gradvis.*

*Ved kontroll på nevrologisk poliklinikk to måneder etter seponering av valproat (13 måneder etter den primære innleggelsen) hadde hun kommet seg betydelig. MMS-evaluering viste 29/30 og klokketesten var godkjent. EEG viste fremdeles patologiske forandringer med gjentatte innslag av fokal langsom aktivitet frontotemporalt på venstre side, dels thetabølger, og tilspissede potensialer i samme område som tidligere.*

*Ved avsluttende kontroll på geriatrik poliklinikk åtte måneder senere og totalt ett år og ni måneder etter første innleggelse, hadde hun hatt ytterligere bedring. Nevrologisk undersøkelse viste normale funn og ingen hemianopsi. Kognitive tester viste MMS 30/30, godkjent klokketest, TMT-A 1 min og 10 s og TMT-B 180 s (forventet ut fra alder er 92–123).*

Vi konkluderte med at pasienten hadde hatt en encefalopati forårsaket av valproat, og at denne ble reversert etter seponering.

## Diskusjon

En funksjonsfrisk kvinne i 70-årene utviklet en rask kognitiv svekkelse grunnet nevroborreliose med meningoencefalitt komplisert av cerebralt infarkt og epilepsi. Etter korrekt diagnostikk og behandling etterfulgt av rehabilitering gjenvant hun tilnærmet funksjonsnivået sitt. Deretter tilkom ny og rask kognitiv og funksjonsmessig fallering. Valproatutløst encefalopati viste seg å være årsaken. Det kunne fått alvorlig og i verste fall fatale konsekvenser hvis ikke årsaken til hennes funksjonssvikt hadde vært korrekt diagnostisert og valproat var blitt seponert.

En sjelden, men av de mest alvorlige bivirkninger av valproatterapi, er valproatutløst encefalopati (17). Den er oftest reversibel ved seponering, men dødsfall er også beskrevet (18). Det er karakteristisk at tilstanden inntreffer med hyperammonemi uten leveraffeksjon for øvrig (19, 20). I tillegg kan valproat indusere hyperammonemi uten tegn til encefalopati. Ammonium omdannes i leveren til urea. Valproat interfererer ved direkte inhibering av det første enzymet i ureasyklusen (karbamylfosfatsyntetase) og indirekte ved reduksjon av karnitin. Ammonium krysser blod-hjerne-barrieren raskt og inhiberer intracellulært glutamatopptak. Dette øker N-metyl-D-aspartat (NMDA)-

reseptoraktivitet og kan gi økt risiko for kognitiv svikt og encefalopati. Det er imidlertid ikke sett sammenheng mellom s-valproatnivåer og hyperammonemi (19). Ammonium ble dessverre ikke målt under oppholdet.

Selv om europeiske retningslinjer anbefaler antiepileptisk behandling for å forhindre gjentatte epileptiske anfall etter slag, er det sparsomt med vitenskapelig kunnskapsgrunnlag for hvilket antiepileptikum som bør velges (21). Her ble valproat valgt fordi det var et dramatisk sykdomsbilde. Det var derfor ønskelig med et medikament som kunne gis intravenøst og med mulighet for raskt å komme opp i ønsket dose. Fenytoin har også disse egenskapene, men dets interaksjonsegenskaper for eksempel med et potensielt aktuelt medikament som warfarin, gjorde det mindre aktuelt å velge fenytoin. Valproat regnes ofte som førstevalg hos eldre grunnet god tolerabilitet og ingen kardiovaskulære bivirkninger (21).

Hos vår pasient ble det ikke laget en plan for når og hvem som hadde ansvar for oppfølgingen av valproatdoseringsen. Hun var etter utreise til kontroller hos både infeksjonslege, geriater/slaglege, nevrolog og fastlege. Kontroller hos spesialister kan fort bli fagspesifikke. Helheten blir ikke alltid ivarett og det avklares ikke hvem som har ansvar for hva. Særlig hos eldre er det viktig å ivareta helheten, spesielt hos dem med multimorbiditet, multifarmasi og påvirket kognisjon og funksjon. Vanligvis anbefales det kontroll hos nevrolog med et halvt til ett års mellomrom ved epilepsi, noe vår pasient hadde. I ettertid ser vi at den raske doseendringen hos vår pasient burde vært fulgt opp med fornyet og hyppigere valproatspeil, både ved den raske opptrappingen i sykehuset og ved senere kontroller. Det er en god regel at man kontrollerer serumspeil 14 dager etter doseøkning.

Spinalpunksjon ble utført i slagpoliklinikken for biomarkører for mulig neurodegenerasjon og for å se om celletallet var avtakende. Borrelia-IgM og -IgG og antistoffindeks kan ikke brukes for å evaluere behandlingsresultat, da de kan være vedvarende høye i mange måneder. De er derfor ikke indisert ved kontroll.

Kognitive reserver bygges gjennom utdanning, yrkesliv og aktiv livsstil. Gjennom økt nevronalt nettverk bidrar dette til større evne til å kompensere for eventuell skade (22). Ser vi de tilgjengelige reservene opp mot summen av hjernepatologi, kan vi i teorien angi en terskel for å synliggjøre symptomer på kognitiv svikt (23). En mulig hypotese hos vår pasient var at den totale belastningen på hjernen etter gjennomgått nevroborreliose, hjerneslag og epilepsi hadde forbrukt hjernereserver og at hennes terskel for utvikling av kognitiv svikt var redusert. Det ble derfor lett

etter holdepunkter for samtidig neurodegenerativ lidelse. Utredningen viste imidlertid annen og reversibel årsak til hennes nye kognitive og funksjonsmessige fallering.

## Konklusjon

Dette er en pasienthistorie som det er flere ting å lære av. Den gradvise utviklingen passet ikke med hjerneslag alene, og videre utredning avdekket nevroborreliose med meningoencefalitt. Nevroborreliosen ble vellykket behandlet. Sykdomsbildet ble komplisert med epilepsi, men denne ble medikamentelt stabilisert. Etter gradvis bedring over måneder tilkom fysisk og kognitiv forverring med en ny årsak, nå den antiepileptiske behandlingen.

Funksjonssvikt hos eldre må ikke bare håndteres som et rent omsorgsbehov, men utredes med henblikk på bakenforliggende årsak. Hos eldre kan organspesifikke symptomer oftere mangle på grunn av reduserte fysiologiske reserver. Symptomer på akutt sykdom kan være forvirring, falltendens, dehydrering og inkontinens. Bred diagnostikk, kunnskap om tidligere funksjonsnivå, aldring og reservekapasitet samt fokus på medikamentbivirkninger hindret denne kvinnen fra å bli institusjonsbeoer.

*Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.*

### Johan Runar Bro Sundin (f. 1975)

er lege i spesialisering i indremedisin, med B-gren i geriatri.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Anne Rita Øksengård (f. 1961)

er spesialist i indremedisin og i geriatri, ph.d., forskningsleder og tilknyttet Karolinska Institutet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun er medisinsk og vitenskapelig rådgiver for GlaxoSmithKline og Kavlis forskningscenter for aldring og demens, koordinator for Nordisk Nettverk for demensdiagnostikk/NordForsk, spesialrådgiver for Nasjonalforeningen for folkehelse og TV-aksjonen 2013, har mottatt forelesningshonorar fra Legeforeningen og royalt fra Akribeforlag.

### Line Sveberg Røste (f. 1958)

er spesialist i nevrologi, dr.med. og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har fått støtte fra UCB til å delta på møter.

### Jan Svendsen (f. 1969)

er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og er overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

>>>

**Hege Ihle-Hansen (f. 1970)**

er spesialist i indremedisin og i geriatri, overlege og postdoktor. Doktorgradsarbeidet omhandlet kognitive endringer etter hjerneslag.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra Novartis.

**Litteratur**

- Nasjonale retningslinjer for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. Oslo: Helsedirektoratet, 2010.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35–41.
- Statens legemiddelverk. Preparatomtale. www.legemiddelverket.no (6.8.2014).
- Herigstad A, Stefansdottir S, Aurlien H. EEG – når og hvordan? Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 48–52.
- Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av anti-biotika i sykehus. Oslo: Helsedirektoratet, 2013.
- Ljøstad U, Henriksen TH. Management of neuroborreliosis in European adult patients. Acta Neurol Scand Suppl 2008; 188: 22–8.
- Ljøstad U, Mygland A. Lyme-borreliose hos voksne. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 1175–8.
- Back T, Grünig S, Winter Y et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. J Neurol 2013; 260: 1569–75.
- Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K et al. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. Cerebrovasc Dis 2008; 26: 455–61.
- Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 690–5.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Minimal state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189–98.
- Eddy JR, Sriram S. Clock-drawing and telling time as diagnostic aids. Neurology 1977; 27: 595.
- Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. Percept Mot Skills 1958; 8: 271–6.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. Nat Rev Neurol 2011; 7: 137–52.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. Stroke 2011; 42: 2672–713.
- Eikeland R, Ljøstad U, Mygland A et al. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. Eur J Neurol 2012; 19: 480–7.
- Beyenburg S, Back C, Diederich N et al. Is valproate encephalopathy under-recognised in older people? A case series. Age Ageing 2007; 36: 344–6.
- Lewis C, Deshpande A, Tesar GE et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. Curr Med Res Opin 2012; 28: 1039–42.
- Mehndiratta MM, Mehndiratta P, Phul P et al. Valproate induced non hepatic hyperammonaemic encephalopathy (VNHE)—a study from tertiary care referral university hospital, north India. J Pak Med Assoc 2008; 58: 627–31.
- Dealberto MJ. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22: 330–7.
- Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? Drugs Aging 2012; 29: 533–8.
- Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New insights into the dementia epidemic. N Engl J Med 2013; 369: 2275–7.
- Tucker AM, Stern Y. Cognitive reserve in aging. Curr Alzheimer Res 2011; 8: 354–60.

Mottatt 21.5. 2013, første revisjon innsendt 8.11. 2013, godkjent 31.3. 2014. Redaktør: Tor Rosness.