

Anti-NMDA-reseptorencefalitt

BAKGRUNN I 2007 ble det for første gang beskrevet et klinisk syndrom forårsaket av autoantistoffer rettet mot N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren. Anti-NMDA-reseptorencefalitt er en subakutt, autoimmun nevrologisk tilstand med psykiatriske manifestasjoner. Sykdommen er en form for limbisk encefalitt og er ofte paraneoplastisk. Tilstanden lar seg behandle. I denne oversiktsartikkelen gjennomgås sykdomsutvikling, klinisk praksis, diagnostikk og behandling.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Artikkelen er basert på litteratur hentet fra søk i PubMed samt et skjønnsmessig utvalg artikler fra eget litteraturarkiv.

RESULTATER Sykdommen rammer oftest unge kvinner. Den kan oppfattes som en psykiatrisk tilstand i starten, da den vanligvis presenterer seg med vrangforestillinger, hallusinasjoner eller mani. Diagnosen bør mistenkes hos pasienter som etter hvert utvikler nevrologiske symptomer som ulike bevegelsesforstyrrelser, epileptiske anfall og autonom instabilitet. Undersøkelse i serum eller spinalvæske for NMDA-reseptorantistoffer bør inngå som del av utredningen hos pasienter med mistanke om encefalitt. MR, EEG og tumorutredning er viktige hjelpemidler i arbeidet med å diagnostisere tilstanden og eventuell bakenforliggende malignitet.

FORTOLKNING Dersom behandling iverksettes tidlig, er prognosen god. 75 % av pasientene vil bli helt friske eller oppleve vesentlig bedring. Behandling utover kirurgisk reseksjon av eventuell tumor, er immunterapi. Grunnet gode behandlingsmuligheter er det viktig at klinikere, særlig i akuttpsykiatrien, kjenner til og er oppmerksomme på denne tilstanden.

Anti-NMDA-reseptorencefalitt er en autoimmun nevrologisk tilstand. Den rammer i stor grad unge kvinner (> 80 %), men også menn og barn (1, 2). Kjønnfordelingen ser derimot ut til å være nokså jevn hos pasienter over 45 år (3). Pasientene har typisk fravær av tidligere psykiatrisk sykehistorie. Det finnes en beskrivelse av et norsk tilfelle med denne tilstanden (4).

Det finnes per i dag ingen epidemiologiske studier å støtte seg på hva gjelder prevalens av tilstanden, men en studie av encefalittpasienter i England viste at anti-NMDA-reseptorencefalitt er den tredje vanligste encefalitten etter herpes simplex-encefalitt og akutt disseminert encefalomyelitt (ADEM) (5). En undersøkelse av encefalittpasienter med ukjent etiologi i California kunne konkludere med at anti-NMDA-reseptorencefalitt var den hyppigst forekommende encefalittvarianten hos unge under 30 år (6). Det kan derfor se ut til at denne encefalittvarianten er vanligere enn tidligere antatt. I en mindre studie fra Oslo fant forfatterne at herpes simplex-encefalitt var den vanligst forekommende varianten, men at det i mange tilfeller ikke var mulig å identifisere bakenforliggende etiologi (7). Interessant nok er det påvist antistoffer mot NMDA-reseptoren hos pasienter med gjennomgått herpes simplex-encefalitt (8). Det kan se ut til at en slik viral infeksjon kan trigge en autoimmun respons med påfølgende produksjon av antistoffer.

Det karakteristiske sykdomsbildet kan deles inn i tre faser (9) med luftveissympto-

mer og lavgradig feber i første fase. Andre fase domineres av psykiatriske symptomer i form av blant annet vrangforestillinger, hallusinasjoner (det er blitt diskutert hvorvidt hallusinasjonene delvis kan være uttrykk for komplekse partielle epileptiske anfall), angst og mani (1, 9). I siste fase tilkommer de mer nevrologiske symptomene: bevegelsesforstyrrelser, autonom instabilitet, sentral hypoventilasjon og koma (1, 9).

Patogenetisk er anti-NMDA-reseptorencefalitt en autoimmun tilstand forårsaket av autoantistoffer mot NMDA-reseptoren (10). Tilstanden kan delvis forstås som en paraneoplastisk tilstand, ettersom omtrent halvparten av pasientene får påvist tumor. Som oftest dreier det seg om ovariale teratomer (1, 2, 11). Immunpatologisk undersøkelse av tumor viser tilstedeværelse av nervevev med ekspresjon av NMDA-reseptor (12). Tilstanden diagnostiseres ved påvisning av anti-NMDA-reseptorantistoffer i serum og/eller i spinalvæske, sammen med de kliniske symptomene. Imidlertid er det fortsatt uavklart nøyaktig hvilken rolle autoantistoffene har i utviklingen av tilstanden, især hos de uten påvisbar tumor.

Mistanke om tilstanden og rask diagnostikk er essensielt, da tidlig iverksatt behandling er en av de viktigste prediktorene for god prognose (2). Det er utviklet forslag til behandlingsalgoritmer bestående av ulike varianter av immunterapi samt kirurgisk fjerning av tumor (13). Denne oversiktsartikkelen omhandler det kliniske sykdomsbildet,

Kristine Engen

kristine.engen@medisin.uio.no

Ingrid Agartz

NORMENT – Norsk senter for forskning på mentale lidelser

K.G. Jebsen – senter for psykoseforskning

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

og

Avdeling for psykiatrisk forskning

Diakonhjemmet Sykehus

HOVEDBUDSKAP

Anti-NMDA-reseptorencefalitt er en relativt nyoppdaget autoimmun nevrologisk tilstand

Encefalitten kan være livstruende, men de fleste som får behandling har god prognose

Ved nyoppståtte psykoser bør denne tilstanden utelukkes

diagnostikk og forslag til behandling ved anti-NMDA-reseptorencefalitt.

Kunnskapsgrunnlag

Vi gjorde et litteratursøk i PubMed der tidsbegrensningen i søket var 3.3. 2005–2.3. 2015. Vi brukte søket («nmda» OR «nmda receptor» OR «nmdar» OR «N-metyl-d-aspartate») AND «encephalitis». Søket ble begrenset til engelskspråklige studier. Både originalartikler og oversiktsartikler er blitt tatt med i vurderingen. Litteratursøket resulterte i 653 treff. Vi vurderte artiklenes relevans først og fremst på bakgrunn av tittel og sammenheng, dernest på grunnlag av om artiklene inneholdt gode beskrivelser av symptomer, funn, behandling eller prognose hos pasienter med anti-NMDA-reseptorencefalitt samt beskrivelse av hvilke tester som ble brukt for å identifisere autoantistoffene. 92 artikler ble lest i sin helhet, og av disse ble 22 vurdert som relevante. Tre artikler ble valgt ut fra referanselistene til noen av de 22 artiklene fra litteratursøket. Seks artikler ble hentet fra eget litteraturarkiv. Vi har også tatt med en bok om tilstanden som vi har lest.

Autoantistoffer mot NMDA-reseptoren

NMDA-reseptoren er en ionotrop reseptor bestående av fire subenheter. To av disse er av typen GluN1, som binder koagonisten glysin. De andre to subenhetene er oftest begge en variant av GluN2, og disse binder neurotransmitteren glutamat. Reseptoren aktiveres når både glutamat og glysin (eller D-serin) er bundet. Denne aktiveringen resulterer i at en ionekanal, med permeabilitet for kationer, åpnes. NMDA-reseptoren har en viktig rolle blant annet for synaptisk plastisitet.

Anti-NMDA-reseptorencefalitt er en immunmediert tilstand assosiert med tilstedeværelse av IgG-antistoffer rettet mot i hovedsak GluN1-subenheten (14). Både dyrestudier og humane studier indikerer at når slike autoantistoffer binder NMDA-reseptoren, fører dette til en internalisering av reseptoren slik at antall reseptorer på celleoverflaten reduseres (15, 16). Dette betyr at færre reseptorer på celleoverflaten blir tilgjengelig for aktivering. Sistnevnte studie (16) viste også at denne internaliseringsprosessen er titeravhengig samt at prosessen er reversibel dersom antistoffene fjernes. Det kan dermed se ut til at symptomene ved tilstanden skyldes en relativ hypofunksjon av NMDA-reseptoren, altså at cellesignaleringen endres ved at det blir en reduksjon i glutaminerg synaptisk aktivitet. Denne dysfunksjonen er av betydning for endringene i atferd og kognisjon som ses ved anti-NMDA-reseptorencefalitt.

Schizofreniforskning har vist at dysfunksjon av NMDA-reseptoren ses ved ikke-kompetitiv antagonistisk effekt av blant annet fen-

syklidin (PCP) og ketamin (17, 18). Symptomer som fremkommer ved administrering av nevnte antagonist, er nokså like de som observeres hos pasientene med anti-NMDA-reseptorencefalitt i tidlig fase, blant annet paranoia, vrangforestillinger, persepsjonsforstyrrelser og angst.

Paraneoplastisk encefalitt og infeksjon

Initialt ble anti-NMDA-reseptorencefalitt diagnostisert hos kvinner med ovariale teratomer (19). Dette mer enn antydte at det var en assosiasjon mellom teratomene og encefalitten. Teratomene er som oftest benigne (20). I en studie fra 2009 ble det funnet NMDA-reseptorer og infiltrater med T-lymfocytter i teratomene til 11 encefalittpasienter (12). Studien påviste også reaktivitet mellom NMDA-reseptorene uttrykt i tumorvevet og pasienters autoantistoffer. Men det er også gjort funn av NMDA-reseptorer uttrykt i ovariale teratomer hos pasienter uten encefalitt (12, 21). I kombinasjon med det faktum at det hos over halvparten av encefalittpasientene ikke påvises noen form for tumor (1, 2, 11), kan dette tyde på at det er andre, ukjente immunologiske mekanismer i spill. En japansk studie indikerer at normale, friske ovarier uttrykker NMDA-reseptorer, tross fravær av teratomer (22). Dette kan være en av forklaringene på hvorfor kvinner er overrepresentert, også i gruppen uten teratomer.

Mange av pasientene fremviser symptomer på en infeksjon forut for de psykiatriske og neurologiske symptomene, hvilket kunne være i samsvar med en infeksjonsgenerert IgG-kryssreaksjon. Det er lite kjent hvorledes antistoffer dannet perifert får tilgang til sentralnervesystemet. En mulighet er at den foregående infeksjonen endrer permeabiliteten til blod-hjerne-barrieren. En tysk studie der schizofrenipasienter ble undersøkt for NMDA-reseptorantistoffer, viste at pasienter med sirkulerende antistoffer som også var blitt utsatt for fødselskomplikasjoner (som er kjent for å kunne medføre endringer i permeabiliteten til blod-hjerne-barrieren) hadde en mer alvorlig neurologisk fenotype (23). Endrede forhold i blod-hjerne-barrieren kan derfor være én av mange delforklaringer bak patogenesen til anti-NMDA-reseptorencefalitt.

Hos anti-NMDA-reseptorencefalitt-pasienter av begge kjønn og i alle aldre er det også blitt påvist andre tumorvarianter, blant annet mediastinalt teratom særlig hos menn, testiskref, brystkref og småcellet lungekref (1, 2). De fleste tumorene blir likevel funnet hos voksne, kvinnelige encefalittpasienter (1, 2, 11). I en undersøkelse av 577 encefalittpasienter ble 97 % av påviste tumorer gjort hos kvinner eldre enn 12 år (2). Den samme undersøkelsen viste høyere forekomst av ovariale

teratomer blant asiatiske og afroamerikanske kvinner sammenlignet med hvite og «hispanics» (mennesker bosatt i USA med latinamerikansk herkomst). Sammenlignet med yngre mennesker rammes kvinner og menn over 45 år sjeldnere av anti-NMDA-reseptorencefalitt, får sjeldnere påvist en tumor av noe slag, men har høyere forekomst av karsinomer enn teratomer dersom de først får påvist en tumor (3).

Symptomer

Ved anti-NMDA-reseptorencefalitt utvikler pasientene et karakteristisk klinisk syndrom bestående av tre ulike stadier. Det er likevel viktig å være oppmerksom på at det forekommer en viss overlappning av symptomer i disse fasene. Et flertall av pasientene rapporterer først om prodromale plager som hodepine, lavgradig feber, kvalme, oppkast, diaré eller plager forenlig med en øvre luftveisinfeksjon (1, 11, 24). Innen et par uker oppstår nye symptomer, og hyppigst er de nevropsykiatriske i form av visuelle eller auditive hallusinasjoner, vrangforestillinger, angst, mani, personlighetsforandringer, katatoni, forvirring og hukommelsestap samt epileptiske anfall og utfall i en rekke kognitive funksjoner, deriblant språk (24, 25). Denne fasen varer i ca. 1–3 uker. Dominansen av psykiatriske symptomer er årsaken til at opp mot 75 % av pasientene først blir tilsett av psykiatere og/eller legges inn på psykiatriske avdelinger (1, 26, 27).

I den siste fasen tilkommer de helt tydelige neurologiske komplikasjonene der særlig bevegelsesforstyrrelser, bevissthetsendringer, autonom instabilitet og sentral hypoventilasjon er fremtredende (1, 24). Bevegelsesforstyrrelsene opptrer hyppigst i form av dyskinesier (især orofasiale), dystonier, koreoatetose, muskelrigiditet og myoklonier (1, 11, 24). Den autonome instabiliteten uttrykkes oftest ved arytmier, hyper/hypotensjon, hyper/hypotermi, hyperhidrose og hypersalivasjon. Hypoventilasjon med behov for ventilasjonsstøtte forekommer også, men det varierer hvor hyppig fenomenet rapporteres; fra 16 % til 66 % (1, 24). Det finnes en fascinerende, populærvitenskapelig fremstilling av tilstanden, *Hjerne i brann – en måneds galskap*, ført i pennen av den unge journalisten Susannah Cahalan (28).

Diagnostikk

I kombinasjon med de typiske symptomene er påvisning av IgG-antistoff mot subenheten NR1 av NMDA-reseptoren diagnostisk for anti-NMDA-reseptorencefalitt. Antistoffanalyse kan foretas i serum eller i spinalvæske. Det kan se ut til at sensitiviteten er høyere i sistnevnte enn i serum (100 % vs. 86 %) (14), men helst bør begge deler utføres.

Antistoffanalysen kan blant annet gjøres

ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin ved Oslo universitetssykehus og ved Nevro-revma-laboratoriet ved Haukeland universitetssykehus. Rekvireringsskjemaene er tilgjengelig på sykehusenes nettsider.

Ved undersøkelse av spinalvæske vil det, ofte tidlig i forløpet, ses pleocytose og etter hvert også oligoklonale bånd (29). Totalprotein kan være lett økt eller normalt, og det foreligger normale glukosenivåer (13). MR caput viser høysignalforandringer ved inversjonspuls som undertrykker signal fra fritt flytende vann (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) eller T2-vektet undersøkelse hos omtrent halvparten av pasientene (1, 27). Mediale del av temporallappene, cerebrale cortex, cerebellum, hjernestammen og basalgangliene er typiske lokalisasjoner. Hyperintensitetene vi her kan finne, er som regel ikke uttalt.

Det vil hos minst 75 % av pasientene gjøres abnormale funn ved EEG-undersøkelse (1, 6, 27). Her vil det hos et mindretall ses epileptisk aktivitet, mens det hos flertallet registreres langsom aktivitet (theta- og delta-bølger), enten generalisert eller frontotemporalt.

Hos pasienter der alder og kjønn gir grunnlag for å mistenke ovarial teratom, er den foretrukne undersøkelsesmetoden ultralyd bekken eller transvaginal ultralyd (13). Ved manglende funn kan MR bekken/abdomen utføres (30). Det anbefales periodiske undersøkelser for ovariale teratomer i opptil to år etter sykdomsutbrudd, selv om pasienten har tilfrisknet (26).

Hos menn bør ultralyd testis gjennomføres med tanke på testistumor. Underliggende malignitet forekommer sjeldnere hos pasienter eldre enn 45 år, og hos disse dreier det seg ofte om karsinomer (2, 3). Den lave frekvensen av andre tumorvarianter enn ovariale teratomer tilsier at helkroppsscreening ikke er nødvendig (13), med mindre det foreligger indikasjon for dette hos den enkelte pasient. Der dette er relevant, kan klinisk følge anbefalingene som gjelder for tumorscreening ved paraneoplastiske tilstander (30). Alder, kjønn og faktorer som disponerer for krefutvikling og klinisk skjønn bør være avgjørende for hvor grundig til verks man bør gå ved malignitetsutredningen.

Behandling og prognose

Dalmau og medarbeidere har utviklet en behandlingsalgoritme som anbefales fulgt (13). Der dette er aktuelt, bør tumor fjernes. Behandlingen ellers består av:

– Førstelinjehandling: steroider, intravenøst immunglobulin (IVIG) eller plasmautskifting (plasma skiftes ut med en annen løsning for på den måten å fjerne de sirkulerende autoantistoffene) alene eller kombinert

– Annenlinjehandling: rituksimab eller syklofosamid, alene eller kombinert.

Initial behandling bør gi vedvarende bedring i løpet av ti dager etter behandlingsoppstart. Rundt halvparten (typisk de uten tumor) vil derimot respondere dårlig på førstelinjehandlingen, og da skal annenlinjehandling iverksettes. Pasienter som får rituksimab og/eller syklofosamid har bedre prognose enn pasienter som holdes på førstelinjehandling eller ikke mottar noen form for videre behandling.

Det anbefales metylprednisolon i kombinasjon med intravenøst immunglobulin fremfor plasmautskifting som førstevalg ved førstelinjehandling. De to behandlingene synes ikke å ha forskjell i effekt, men metylprednisolon/ intravenøst immunglobulin kan være enklere å administrere hvis man har en urolig pasient.

75 % av pasientene med anti-NMDA-reseptorencefalitt vil oppleve vesentlig bedring, der om lag $\frac{2}{3}$ i denne gruppen blir helt friske og $\frac{1}{3}$ får persisterende milde nevrologiske sekveler. De resterende 25 % får alvorlige nevrologiske sekveler eller dør (1). Positive prognostiske faktorer er rask behandlingsoppstart av immunterapi eller kirurgisk fjerning av tumor, og et mildere forløp som ikke krever intensivbehandling (2, 24). Det kan ta opptil 18 måneder før full bedring oppnås. Bedring skjer i omvendt rekkefølge av symptompresentasjonen. Tilbakefall forekommer hos i underkant av en femdel av pasientene (1, 2, 24), ofte med måneder eller år imellom (13). Typiske nevrologiske sekveler ses i form av kognitive utfall som rammer blant annet episodisk hukommelse, arbeidsminne, oppmerksomhet og eksekutive funksjoner, også flere år etter symptomdebut (31).

Diskusjon

Anti-NMDA-reseptorencefalitt er en alvorlig og potensielt livstruende tilstand med karakteristisk klinisk presentasjon. Det finnes gode diagnostiske tester og effektiv behandling. Det kan ta lang tid før maksimal bedring oppnås, og pasienter vil kunne være plaget med persisterende nevrologiske sekveler. Sannsynligvis har tilstanden høyere forekomst enn tidligere antatt og bør derfor tas med i den differensialdiagnostiske vurderingen hos pasienter med mistenkt encefalitt. Det er viktig at klinikere i akuttpsykiatrien er oppmerksomme på tilstanden. Delvis fordi tidlig behandling er en viktig prognostisk faktor, men også fordi ca. 5 % av pasientene med denne encefalitten utviser i all hovedsak psykiatriske symptomer (32), selv om symptomene utgjør et kontinuum. Hos pasienter med nyoppstått psykose bør det utvises særlig årvåkenhet, spesielt hvis de i tillegg har milde nevrologiske symptomer eller funn.

Kristine Engen (f. 1986)

er ph.d.-kandidat og lege.

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

Ingrid Agartz (f. 1953)

er professor i psykiatri og overlege. Hun er adjungerende professor ved Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, og har over 20 års forskningserfaring rundt MR og schizofreni.

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

Litteratur

- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–8.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157–65.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 2013; 81: 1058–63.
- Slettedal IÖ, Dahl HM, Sandvig I et al. Ung jente med psykose, kognitiv svikt og kramper. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 2073–6.
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NWS et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 835–44.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J et al. 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: 899–904.
- Quist-Paulsen E, Kran A-MB, Dunlop O et al. Infectious encephalitis: a description of a Norwegian cohort. *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 179–85.
- Armangue T, Leypoldt F, Málaga I et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 2014; 75: 317–23.
- Wandinger K-P, Saschenbrecker S, Stoecker W et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, treatable disorder presenting with psychosis. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 86–91.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36.
- Florange NR, Davis RL, Lam C et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11–8.
- Tüzün E, Zhou L, Baehring JM et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 737–43.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63–74.
- Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 167–77.
- Moscato EH, Peng X, Jain A et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014; 76: 108–19.

>>>

16. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30: 5866–75.
17. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199–214.
18. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007; 78: 69–108.
19. Vitaliani R, Mason W, Ances B et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2005; 58: 594–604.
20. Ación P, Ación M, Ruiz-Maciá E et al. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 157.
21. Clark RM, Lynch MP, Kolp R et al. The N-methyl-D-aspartate receptor, a precursor to N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, is found in the squamous tissue of ovarian teratomas. *Int J Gynecol Pathol* 2014; 33: 598–606.
22. Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K et al. Expression of various glutamate receptors including N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Intern Med* 2010; 49: 2167–73.
23. Hammer C, Stepniak B, Schneider A et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1143–9.
24. Irani SR, Bera K, Waters P 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: 1655–67.
25. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev* 2011; 7: 189–93.
26. Iizuka T, Sakai F, Ide T et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504–11.
27. Lim J-A, Lee S-T, Jung K-H et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in Korea: clinical features, treatment, and outcome. *J Clin Neurol* 2014; 10: 157–61.
28. Cahalan S. Hjerne i brann – en måneds galskap. Oslo: Cappelen Damm, 2014.
29. Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 298–304.
30. Titulaer MJ, Soffiotti R, Dalmau J et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011; 18: 19–e3.
31. Finke C, Kopp UA, Prüss H et al. Cognitive deficits following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 195–8.
32. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1133–9.

Mottatt 3.8. 2015, første revisjon innsendt 14.2. 2016, godkjent 13.4. 2016. Redaktør: Tor Rosness.