

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Autoimuninės epilepsijos. Literatūros apžvalga

Autoimmune Epilepsies. Literature Review

Jonas Paulius Ubartas VI kursas, 16 gr.

Klinikinės medicinos institutas
Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Darbo vadovas

Prof. dr. Rūta Mameniškienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

2024-05-09

Studento elektroninio pašto adresas: jonas.ubartas@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Apie dešimtadalį epilepsijos atvejų nustatoma autoimuninė etiologija. Autoimuninei epilepsijai būdingi specifiniai klinikiniai pasireiškimai, o norint diagnozuoti, pasitelkiama cerebrospinalinio skysčio analizė, neurovaizdiniai tyrimai, tokie kaip magneto rezonanso tomografija, bei specifinių antikūnų paieška. Per pastaruosius dešimtmečius atsirado daug žinių apie specifinius autoantikūnus, susidarančius prieš neuronų antigenus. Jų identifikavimas ne tik padeda diagnozuoti ligą, bet ir koreguoja gydymo tolimesnę strategiją, gali padėti nustatyti gretutinius sutrikimus, pavyzdžiui onkologines ligas. Nepaisant diagnostinių metodų, ne visada pavyksta patikslinti specifinę etiologiją ar antikūnų tipą, tačiau labai svarbu įtarus autoimuninę epilepsiją ar autoimuninį encefalitą su priepuoliais kuo greičiau pradėti gydymą imunoterapija. Jos paskyrimas laiku gali esmiškai pakeisti išėitis, mažėja atkryčių ir liekamojo neurokognityvinio deficito rizika. Imunoterapijos pagrindą sudaro gydymas kortikosteroidais, intraveniniu imunoglobulinu ir plazmafarezėmis. Jeigu nėra pakankamo efekto – skiriama antros eilės imunoterapija. Tačiau daliai pacientų net ir pritaikius imunosupresiją, nepasiekiamas reikiamas efektas – tada reikėtų ieškoti alternatyvaus arba palaikomojo gydymo.

Raktažodžiai: autoimuninė epilepsija, autoimuninis encefalitas, antikūnai susiję su autoimunine epilepsija, autoimuninės epilepsijos gydymas, imunoterapija.

SUMMARY

Autoimmune etiology is found in about ten percent of epilepsy cases. Autoimmune epilepsy is characterized by specific clinical manifestations, and in order to establish diagnosis, cerebrospinal fluid analysis, neuroimaging tests such as magnetic resonance tomography, and the search for specific antibodies are usually prescribed. Over the years, a great deal of knowledge has emerged about specific autoantibodies against neuronal antigens. Their identification not only helps to diagnose autoimmune epilepsy, but also adjusts the further strategy of treatment, can help to identify concomitant diseases, for example, paraneoplastic disorders. Regardless of diagnostic methods, clinicians are often not able to specify the etiology or antibody type, but it is very important to start empiric immunotherapy as soon as possible if autoimmune epilepsy or autoimmune encephalitis with seizures is suspected. Its administration can significantly change the outcome, reducing the risk of relapses and residual neurocognitive deficits. Immunotherapy is the main treatment choice, which consists of corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange. If the effect is not sufficient, second-line immunotherapy is prescribed. However, sometimes even after applying immunosuppression, the required effect is not achieved - then alternative or maintenance treatment should be sought.

Keywords: autoimmune epilepsy, autoimmune encephalitis, antibodies associated with autoimmune epilepsy, treatment of autoimmune epilepsy, immunotherapy.

SANTRUMPOS

AE – autoimuninė epilepsija

AIE - autoimuninis encefalitas

AMPAAR- α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropioninės rūgšties receptoriai

CASPR2 - baltymas asocijuotas su kontaktiniu 2

CSS – cerebrospinalinis skystis

EB – epilepsinė būklė

EEG – elektroencefalograma

FBDP – Faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai

FDG-PET - 18F-fludeoksigliukozės pozitrono emisijos tomografija

GABAAR - gamma-amino sviesto rūgšties A receptoriai

GABABR - gamma-amino sviesto rūgšties B receptoriai

GAD - glutamino rūgšties dekarboksilazė

ĮVKK – įtampos valdomi kalio kanalai

KT – kompiuterinė tomografija

LGI1 – Leucino daug turinti glioma inaktyvuota-1

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

NMDAR - N-metil-D-aspartato rūgšties receptoriai

NORSE – naujai pasireiškusi refrakterinė epilepsinė būklė

ĮVADAS

Epilepsija yra vienas dažniausių neurologinių sutrikimų, juo serga apie 1 % populiacijos (1). Tačiau net ir laiku diagnozavus ir pritaikius tinkamą gydymą, apie 30 % sergančiųjų nepavyksta pasiekti remisijos net su vaistais nuo epilepsijos (VNE), taipogi, iki 30 % sergančiųjų epilepsijos etiologija lieka neaiški (1). Vis dažniau kalbama apie autoimuninių procesų įtaką epilepsijai (žinoma, jog sergantys autoimuninėmis ligomis, turi didesnę riziką epilepsijai), manoma, jog net iki 10% epilepsijos atvejų gali būti priskirti autoimuninei epilepsijai (AE), tačiau tikrasis jos paplitimas nėra žinomas (2). Per pastaruosius dešimtmečius vis daugiau randama įrodymų apie imuninės sistemos įtaką epileptogenezėje, autoimunitinė epilepsija jau suvokiama kaip atskiras nozologinis vienetas. Šia tema kasmet skelbiama vis daugiau klinikinių straipsnių ir apžvalgų. Autoimunitinė priežastis turėtų būti įtariama esant dažniems arba gydymui rezistentiškiems neaiškios etiologijos priepuoliams, patvirtinus bent vieno autoantikūno, nukreipto prieš antigenus neuronuose, būvimą, stebint uždegiminius pokyčius serume, stuburo skystyje, nustčius specifinius magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) pokyčius, taipogi jeigu yra žinomas autoimuninis sutrikimas asmeninėje ar šeiminėje anamnezėje (2). Neretai AE pasireiškia kaip naujai pasireiškusi refrakterinė epilepsinė būklė (NORSE), tuo atveju turėtų būti kuo skubiau pradamas imunoterapija. Autoimunitinės epilepsijos diagnozė daugeliu atvejų grindžiama klinikiniu vaizdu, MRT rezultatais ir smegenų skysčio (CSS) analize (3). Autoimuninių antikūnų aptikimas diagnozei nėra būtinas, bet labai padeda suprasti kliniką, aptikti gretutinius sutrikimus, planuoti tinkamesnį gydymą (4). Per pastaruosius dešimtmečius nustatyta daug naujų neuroantikūnų, galimai dalyvaujančių epileptogenezėje. Tačiau šiame darbe aptarsiu tik dažniausius, bei tuos, apie kuriuos yra daugiausiai sukaupta klinikinių duomenų. Dažniausiai autoimunitinė epilepsija siejama su autoimunitiniu encefalitu (AIE), ją laikant kaip encefalito išraišką priepuoliais (nors retai gali būti AE be jokių encefalito požymių), dauguma autorių būtent ir taiko AIE diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Taigi ir šiame darbe autoimunitinė epilepsija ir autoimunitinis encefalitas su priepuoliais bus nagrinėjamas kartu kaip bendras nozologinis vienetas. Autoimunitinės epilepsijos sritis labai aktuali neurologams, kadangi šiems pacientams pasireiškia plataus spektro neurologinė simptomatika (epilepsijos priepuoliai, psichiatriniai ir elgesio sutrikimai, kognityvinės funkcijos pasikeitimas, judėjimo, autonominės sistemos sutrikimai ir t.t.). Tokia diagnozę galima būtų priskirti „nepraleisk“ grupei, nes ankstyvas gydymas, tinkama imunoterapija, gretutinių paraneoplastinių sutrikimų identifikavimas ir gydymas gali drastiškai pakeisti paciento išeitį (5).

Šio darbo tikslas: apžvelgti esamą mokslinę literatūrą, apibūdinančią autoimunitinės epilepsijos sąvoką ir pasireiškimą, aptarti svarbiausius AE patogenezėje dalyvaujančius antikūnus, autoimunitinio encefalito ir epilepsijos diagnostiką, galimus gydymo būdus ir imunoterapijos svarbą AE gydyme.

METODAI

Literatūros šaltinių paieška atlikta Pubmed duomenų bazėje, ieškota straipsnių anglų kalba. Naudoti paieškos terminai ar jų derinys: „autoimuninė epilepsija“, „autoimuniniai priepuoliai“, „su autoimunitetu susiję antikūnai“. Atrankos kriterijai: pilnai prieinamas visas tekstas, straipsniai publikuoti 2014-2024 m. laikotarpyje, straipsnių tipas – literatūros apžvalgos, sisteminės literatūros apžvalgos, klinikiniai tyrimai, randomizuoti tyrimai. Papildomi šaltiniai buvo nustatyti iš jau atrinktų tekstų. Galutinis šaltinių sąrašas buvo sudarytas atsižvelgiant į aktualumą šioje apžvalgoje aptariamoms temoms, jame nurodyta pirminiai tezių autoriai.

REZULTATAI

Pagal atrankos kriterijus rasta 383 straipsniai. Peržiūrėjus mokslinių publikacijų pavadinimus – atrinkta 95 straipsniai, tada išnagrinėjus šių publikacijų santraukas pašalinta dėl temos neatitikimo 37 šaltiniai, tada perskaičius pilną straipsnių tekstą palikta 44 publikacijos.

1. Autoimuninės epilepsijos, autoimuninio encefalito sąvokos ir etiologija

Daugelis neurologinių ligų gali išprovokuoti priepuolius, todėl turėtume apsibrėžti, jog kalbame apie sutrikimus, kurie priskirtini epilepsijai, lėtiniam galvos smegenų sutrikimui, kuriam būdingas ilgalaikis polinkis priepuoliams. Kadangi autoimuninė epilepsija yra gana nauja nozologinė sąvoka, netgi jos apibrėžimas yra kol kas nekonkretus. Steriade et al. (2020) pasiūlė atskirti ūminius simptominius priepuolius, atsirandančius dėl autoimuninio encefalito, (turinčio aiškius diagnostinius kriterijus bei dažniausiai gerai atsakančiam į imunomoduliacinį gydymą), nuo autoimuninės epilepsijos (AE) (6), (7). Tačiau atskirai autoimuninė epilepsija dar neturi aiškių diagnostinių kriterijų. 2017 m. Tarptautinės lygos prieš epilepsiją (ILAE) paskelbta klasifikacija pripažino autoimuninę etiologiją kaip atskirą šaką epileptogenezėje (8). Anot Scheffer et al. (2017) imuninė epilepsijos etiologija gali būti įvardijama, kai stebimi su autoimunitetu susijusio centrinės nervų sistemos uždegimo požymiai (8). Terminas autoimuninė epilepsija tarsi nurodo, jog sutrikimo kilmė tik autoimuninio proceso išdava. Tačiau neretai pacientų su AE tyrimuose stebima ir struktūrinė patologija (Hipokampo atrofija sergant anti-LGI-1 AIE, daugiažidininė žievės ląstelių žūtis su glioze, sergant Rasmusseno encefalitu ir kt.) (9). Steriade et al. (2020) siūlo įvesti naują terminą – su autoimunitetu susijusi epilepsija, ja labiau apibūdinant atvejus, kai nerandama aiškių AIE požymių, kai imuninės sistemos disreguliacijos pažeidimas smegenyse yra negrįžtamas ir adekvatus gydymas imunoterapija nėra efektyvus (7). Dauguma šia tema rašiusių autorių kai kalba apie AE, pagrinde nurodo priepuolių atsiradimą sergantiesiems AIE, tarp šių dviejų ligų aiškios diferenciacijos nedaro,

AE laikydami encefalito išraiška, dažniausiai dėl to, jog kaip atskirai ligai AE nėra nusistovėjusios diagnostikos ir gydymo taktikos, klinikinėje praktikoje dažniausiai remiamasi AIE diagnostiniais kriterijais bei gydymo strategija, tik pridėdant simptominių priepuolių gydymą.

AE etiologija paprastai skirstoma į dvi kategorijas: paraneoplastinę ir neparaneoplastinę (10), (11). Paraneoplastiniai neurologiniai sindromai tai sutrikimai, galintys paveikti bet kurią nervų sistemos dalį, atsirandantys kartu su vėžiu ir turintys imuninės sistemos sukeltą patogenezę, kurią palaiko specifinių antikūnų buvimas (12). Husari ir Dubey (2019) šią paraneoplastinių sutrikimų ir AE sąsają paaiškina tuo, jog vėžinės ląstelės išreiškia onkoneuralinius antigenus, kurie sukelia netinkamą imuninį atsaką, skatina formuotis autoantikūnus, prisidedančius prie nervų sistemos pažeidimo (13). Dutra et al. (2018) mini, jog reikėtų atsižvelgti ir į virusinės etiologijos rolę autoimuniteto formavimesi - viruso sukeltas smegenų audinio pažeidimas gali sukelti antigeno ekspoziciją, kuri skatina antikūnų prieš neuronus susidarymą, pavyzdžiui, Herpes grupės virusai gali sukelti autoimunitetą prieš NMDAR, dopamino D2 receptorių, GABAAR ir kitus sinapsinius baltymus (14). Postuluojami įvairūs galimi patogenezės mechanizmai, įskaitant molekulinę mimikriją, epitopų plitimą ir gretutinių T limfocitų aktyvaciją. (13)

2. Klinikinis pasireiškimas

Pacientams, sergantiems autoimunine epilepsija, paprastai būdinga refrakteriniai priepuoliai su vienu ar daugiau kartu esančių autoimuninio encefalito požymių, įskaitant poūmį progresuojantį kognityvinių funkcijų sutrikimą, psichikos ir elgesio pokyčius, autonominę disfunkciją, judėjimo sutrikimus (13). Yang ir Lian (2021) retrospektyviniame tyrime apibūdinama būdingieji AIE prodrominiai simptomai: tai karščiavimas, galvos skausmas, galvos svaigimas, vėmimas, nuovargis, miego pokyčiai, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos požymiai (15). Trumpalaikis karščiavimas paprastai pasireiškia po imunizacijos nuo autoantigenų. Tada ypač svarbi diferenciacija AIE nuo infekcinės kilmės encefalitų. Pasak Jang et al. (2020) virusinę infekciją reikėtų įtarti, jei karščiavimas tęsiasi ilgiau nei 3 dienas (5). Priepuoliai atsiranda daugumos autoimuninio encefalito sindromų atveju ir aišku, yra būtinoji sąlyga įtarti AE. Pasak Jang et al. (2020) bendrai AE būdinga ūminė ar poūmė eiga, simptomai greitai pasunkėja per ūminį savaimę reaguojančių limfocitų amplifikacijos laikotarpį, jei AE negydoma imunomoduliacinėmis priemonėmis, dažnai progresuoja iki epilepsinės būklės, atsparios vaistams nuo epilepsijos (VNE) (5). Svarbu tai, jog gali AE formuotis be jokių encefalito požymių, bei traukuliai gali būti pagrindinis ar retsykais - vienintelis simptomas (16). Priepuolių pasireiškimas varijuoja priklausomai nuo antikūnų tipo. Dauguma AE atvejų priepuoliai nespecifiniai, dažniausiai prasideda temporalinėse skiltyse, tačiau būna ir patognomoninių priepuolių, kaip faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai (FBDP) sergant anti-LGI1 AIE (13). Kaip teigia Vogrig

et al. (2022) priepuolių dažnis taipogi labai varijuoja priklausomai nuo autoantikūnų tipo, pavyzdžiui, esant anti-GABABR antikūnams, priepuoliai būdingi virš 90 proc. atvejų, o esant anti-Hu antikūnams tik apie 10 proc. atvejų (17). Neretai gali išsivystyti ir epilepsinė būklė (EB), Uy et al. (2021) mini, jog EB dažniau pasireiškia pacientams, turintiems antikūnų prieš GABAAR/GABABR (18). Bien et al. (2013) teigimu, pacientams, sergantiems autoimunine epilepsija, kuriems pasireiškė EB arba labai dažni traukuliai, dauguma atvejų rasdavo NMDAR, LGI1, GABABR, GABAAR ir GAD antikūnų aukštesnius titrus (19). Epilepsinė būklė (EB) apibrėžiama kaip būklė, atsirandanti dėl mechanizmų, atsakingų už traukulių nutraukimą arba traukulių indukciją, sutrikimo, dėl kurio traukulių priepuoliai gali trukti neįprastai ilgai (5 min konvulsinio SE atveju) (20). Neretai AIE pasireiškia kaip naujai pasireiškusi refrakterinė epilepsinė būklė (NORSE), tuo atveju turėtų būti kuo skubiau pradedamas imunoterapinis gydymas. NORSE turėtų būti įtariama, jei prieš tai sveikam pacientui, išsivysto refrakteriniai priepuoliai ar EB, be jokios aiškios etiologijos (13). Retrospektyvus Gaspard et al. (2015) tyrimas, tiriantis NORSE suaugusiųjų populiacijoje, parodė, kad didelė dalis šių pacientų turi imuninę etiologiją, aiški etiologija identifikuota maždaug pusei pacientų (47 proc.), jų 37 proc. autoimuninės etiologijos (19 proc. neparaneoplastinės ir 18 proc. paraneoplastinės kilmės), kas yra daug dažniau nei infekcinė etiologija (8 proc.) (21). AE pasireiškimo amžius taip pat varijuoja, priklausomai nuo antikūno tipo, pavyzdžiui jaunesnis pasireiškimo amžius būdingas esant antikūnams prieš NMDAR, GABAAR, o vyresnis – prieš GABABR, LGI1, CASPR2 (22). Anot Uy et al. (2021) daugeliui pacientų, sergančių AIE, gali atsirasti psichikos simptomų, tokių kaip agresija, dirglumas, nuotaikos labilumas, haliucinacijos ir ryškūs miego ir pabudimo ciklų sutrikimai (18). Ūminėje fazėje daugeliui pacientų, sergančių AIE, pasireiškia dezorientacija, sumišimas, konfabuliacija ir amnezija – požymiai, kurie gali būti susiję su gausia autoantigenų ekspresija limbinėse struktūrose, ypač hipokampe (18). Pasak Dutra et al. (2018) neretai sergantiesiems AIE pasitaiko autonominės sistemos sutrikimų, tokių kaip sudorezė, hipertenzija, tachikardija, aritmija ir hipoventiliacija, kai kuriems pacientams gali pasireikšti virškinimo trakto simptomatika (viduriavimas, gastroparezė, vidurių užkietėjimas), bei miego sutrikimai (14).

Plačiau klinikinį pasireiškimą galima matyti aptariant pagrindinius su AE susijusius antikūnus.

3. Antikūnai susiję su autoimunine epilepsija

Autoantikūnai gali susidaryti prieš epitopus neuronų paviršiuje, kaip NMDAR, GABAAR, GABABR arba AMPAR arba prieš tarpląstelinius antigenus, pavyzdžiui Hu arba GAD65 (23). Sergant AE susijusia su antikūnais prieš neuronų paviršiaus baltymus, būdinga pažeidimo vieta – limbinė sistema, bei stebima geresnis atsakas į imunoterapiją, o tuo tarpu sergant AE, kurios patogenezėje dalyvauja intraląsteliniai antikūnai, paveikiama platesnė nervų sistemos dalis, o atsakas į imunoterapiją įprastai

mažesnis (22), (24). Pasak van Sonderen et al. (2016) dėl specifiškumo stokos įtampos valdomų kalio kanalų (ĮVKK) kompleksų antikūnai šiuo metu nėra laikomi reikšmingais AIE, jei jie nėra nukreipti konkrečiai prieš antigenus LGI1 arba CASPR2, todėl klininėje praktikoje tik jų yra ieškoma (25). Dauguma antikūnų aptinkama kraujo serume, tačiau gan stipriai varijuoja šių antikūnų aptikimo CSS dažnis (23). Remiantis Langenbruch et al. (2021) autoantikūnų aptikimas CSS didžiausias sergant anti-NMDAR encefalitu (15–63 proc.), tačiau retai gali būti randamas GABABR, AMPAR ar GAD65 antikūnų AIE, o LGI1, CASPR2 arba GABAAR antikūnų serume galima aptikti tik iki 16 proc. (23), (26). Antikūnai skirstomi į 2 kategorijas: ląstelės paviršiaus ir intraląstelinius.

3.1. Ląstelių paviršiaus antikūnai:

3.1.1. NMDAR antikūnai ir Anti-NMDAR AIE

N-metil-D-aspartato receptoriai (NMDAR) yra smegenyse gausiai randamas ligandų valdomų jonų kanalų tipas, tarpininkaujantis pagrindiniam sužadavimo neurotransmisijos komponentui CNS (27). Irani et al. (2010) aprašė NMDAR encefalitiui būdingus simptomus: pradedant prodrominiu karščiavimu, galvos skausmu ir silpnumu, progresuojančiais į psichozinius simptomus, haliucinacijas, kalbos sutrikimus ir epilepsijos priepuolius, vėliau ligos eigoje pacientams gali išsivystyti diskinezija, autonominės sistemos sutrikimai, bei sąmonės pakitimai (28). Su NMDAR antikūnais susijusio autoimuninio encefalito pasireiškime yra daug epilepsijos priepuolių tipų, įskaitant židininčius, generalizuotus priepuolius, EB, o kai kuriems pacientams klinikinėje eigoje stebimi du ar daugiau priepuolių tipų. (29), (30) Miya et al. (2014) mini, jog histopatologiniai radiniai pacientams, turintiems antikūnų, nukreiptų prieš NMDAR, išsiskiria nuo daugelio kitų AIE – šių pacientų smegenų parenchimoje randama, palyginti, nedaug uždegiminių ląstelių, o T limfocitai, B limfocitai ir plazminės ląstelės lieka perivaskuliniuose tarpuose (31). Paprastai anti-NMDA antikūnai dažniau aptinkami jaunoms suaugusioms moterims ir 40–60% atvejų yra susiję su kiaušidžių teratoma. (32), (33) Anot Uy et al. (2021) sergant NMDAR antikūnų encefalitu būdinga autonominės sistemos disreguliacija, pavyzdžiui, dideli kraujospūdžio svyravimai ir širdies ritmo sutrikimai (18). Todėl šiems pacientams dažniau prireikia daugiadisciplininio gydymo.

3.1.2 LGI1 antikūnai ir Anti-LGI1 AIE

Įtampos valdomų kalio kanalų kompleksas (ĮVKK) yra transmembraninis kanalas, kuris nustato ramybės membranos potencialą ir generuoja neuronų veikimo potencialą (34). Irani et al. (2010) parodė, kad autoantikūnai, iš tikrųjų yra nukreipti ne prieš ĮVKK kompleksą, bet prieš išskiriamus ląstelių paviršiaus baltymus, susijusius su šiuo kompleksu – pirmiausia LGI1 ir rečiau CASPR2 (34),

(35). Klinikoje įprastai matoma atminties praradimas, sumišimas, elgesio pokyčiai ir traukuliai (36), (37). Taipogi cirkuliuojančių antikūnų kiekį mažinančios terapinės priemonės, kaip plazmafarezė, gana efektyviai sumažina neurologinius reiškinius, taip patvirtinant ryšį tarp neurologinio deficito pasireiškimo ir antikūnų prieš su ĮVKK kompleksais susijusiu antigenų buvimo (36), (37). Limbinis encefalitas su antikūnais prieš LGI1 yra antra pagal dažnumą autoimuninio encefalito forma, pagrinde pasireiškianti atminties sutrikimu ir įvairių tipų epilepsijos priepuoliais (dažniausiai pradžia temporalinėje skiltyje), prieš kuriuos dažnai būna specifiniai faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai (16), (33). Apžvelgiant į su antikūnais susijusios epilepsijos tyrimus, dauguma (>70 %) priepuolių, kurių etiologijoje yra LGI1 antikūnai, buvo židininiai su išplitimu į abipusius traukulius (34), (38). Patognomoniniai faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai, kai pacientai patiria laikinus ipsilateralinius veido grimasų ir rankos distonijos bei spazmų epizodus, dažnai pasireiškia prieš temporalinės epilepsijos vystymąsi (38), (39). Žinoma, kad šiems pacientams priepuolių našta, lyginant su kitai AIE, yra neįprastai didelė, tyrimuose, kuriuose konkrečiai vertinami anti-LGI1 antikūnų sukeltos epilepsijos atvejai, 80–100% atvejų pasireiškia priepuoliai (40), (41). Dažnai šalia pasireiškia ir hiponatremija (41). Priepuolių metu stebima bradikardija ir piloerekcija (38). Pasak Uy et al. (2021) LGI-1 AIE dažniau nustatomas vyriškos lyties, vyresnio amžiaus pacientams (18). Mažiau nei 10 proc. LGI-1 AIE atvejų yra paraneoplastinės kilmės, dažniausiai susiję su timoma, rečiau – su smulkialąstelinio plaučių vėžiu (40), (35).

3.1.3 CASPR-2 antikūnai ir Anti-CASPR2 AIE

Su kontaktiniu susijęs baltymas 2 (CASPR2) yra transmembraninis aksoninis baltymas, lokalizuotas mieliniuotų aksonų jukstaparanoduose ir prisideda prie veikimo potencialo laidumo (42). Traukuliai yra pirmasis simptomas, o kartais ir vienintelis klinikinis pasireiškimas kai kuriems CASPR2 encefalitu sergantiems pacientams (27). Pasak Sunwoo et al. (2015) gali pasireikšti įvairių priepuolių, įskaitant dažniausiai pasireiškiančius generalizuotus toninius-kloninius, bet klininėje praktikoje matoma ir židininų priepuolių ar net EB (43). Apie 60 proc. pacientų, sergančių CASPR2 AIE klinikoje pasireiškia neuropatinis skausmas (44). CASPR2 AIE paprastai sukelia eisenos sutrikimus dėl epizodinės ar nuolatinės ataksijos. Iš tiesų, ataksija padeda atskirti CASPR2 nuo LGI1 antikūnų sukeltų autoimuninių sindromų, tačiau, kaip ir prie kitų AIE yra daug nespecifinių požymių kaip psichikos ir kognityvinių pokyčių ir priepuolių, gana retai būna tik viena aiški klinikinė apraiška (45), (18). Anti-CASPR2 autoantikūnai dažniau aptinkami vyriškos lyties vyresnio amžiaus pacientams (22). Sąsaja su navikiniais procesais nėra didelė (< 20 proc.), dažniau su skydliaukės navikais, melanoma (44).

3.1.4. GABABR antikūnai ir Anti-GABABR AIE

GABAB receptoriaus (GABABR) yra slopinantis transmembraninis jonas, labiausiai koncentruotas hipokampe, gumbure ir smegenėlėse (34). Anot Bakpa et al. (2016) antikūnai prieš GABABR yra susiję su traukuliais, amnezija, elgesio pokyčiais ir ataksija (38). Pacientai dažniausiai serga ūminiu limbiniu encefalitu, rečiau stebima lėtesnė eiga, kuri manifestuoja kaip sparčiai progresuojanti demencija (18), (46). Pasak Dalmau et al. (2018) dauguma pacientų yra vyresni suaugę vyrai (amžiaus mediana, 61 metai) (47). Dažniausi simptomai: epilepsijos priepuoliai, sąmonės ir kognityviniai pokyčiai, psichikos sutrikimai, ataksija, taipogi nuo 50 iki 60% atvejų randamas piktybinis navikas, dažniausiai smulkialąstelinė plaučių karcinoma, rečiau neuroendokrininiai navikai (13), (38). Įprastai sergantieji GABABR AIE gerai reaguoja į imunoterapiją ir (arba) pagrindinio naviko gydymą (38).

3.1.5. GABAAR antikūnai ir anti-GABAAR AIE

GABAA receptoriaus (GABAAR) yra slopinantis transmembraninis jonas smegenyse. (34) Pasak Spatola et al. (2017) besitęsianti židininė epilepsinė būklė, *epilepsia partialis continua*, dažnai pasireiškia sergant GABAAR encefalitu (48). Įprastai sergant GABAAR AI matomas geras atsakas į imunoterapiją (48). Šie autoantikūnai dažniau randami jauniems pacientams (amžiaus mediana apie 22 metus), kiek dažniau vyrams (22), (49). Dažniausi simptomai: epilepsijos priepuoliai, kognityvinių funkcijų sutrikimas, elgesio ir psichikos pokyčiai, sąmonės pakitimai, judėjimo sutrikimai (48). Petit-Pedrol et al. (2014) teigimu, su GABAAR susiję paraneoplastiniai sutrikimai reti (< 10 proc.), iš jų dažniausiai smulkialąstelinis plaučių vėžys, limfoma (49).

3.1.6. AMPAR antikūnai ir anti-AMPAR AIE

AMPAR yra ląstelių membranos receptoriaus, svarbus plastiškumui ir greitam sinapsiniam signalo perdavimui (34). Anti-AMPAR antikūnai dažnai asocijuoti su paraneoplastiniais sutrikimais, daugiau nei 50 % pacientų, turinčių šių autoantikūnų, serga timoma, plaučių ar krūties vėžiu (50), (51). Bakpa et al. (2016) literatūros apžvalgoje aprašo, jog dažniausiai sergantiesiems anti-AMPAR AIE klinikoje stebima amnezija, sumišimas ir psichoze; tik trijuose iš penkių nagrinėtų tyrimų buvo pacientų, kuriems nustatyti epilepsijos priepuoliai (38). Pacientams pasireiškia elgesio ir psichikos sutrikimai, sumišimas, anterogradinė amnezija, tačiau stebimi ir įvairūs ekstralimbiniai simptomai, įskaitant veiklos sutrikimus, ataksiją, miego sutrikimus, ir sąmonės pakitimus (51), (52). Anot Dalmau et al. (2008) anti-AMPAR AIE dažniau pasireiškia vidutinio amžiaus moterims (53).

3.2. Intraląsteliniai antikūnai

3.2.1. GAD antikūnai ir anti-GAD AIE

GAD – Glutamo rūgšties dekarboksilazė – yra tarpląstelinis fermentas, ekspresuojamas GABAerginiuose neuronuose, jis katalizuoja glutamato vartimą gama-amino sviesto rūgštimi (27). Neurologinių būklių, susijusių su GAD antikūniais, spektras yra platus, įskaitant sustingusio žmogaus sindromą, smegenėlių ataksiją, limbinį encefalitą ir vaistam nuo epilepsijos rezistentišką temporalinių skilčių epilepsiją, ši gali būti lėtine GAD AIE forma (54). Anot Errichiello et al. (2011) pacientams, sergantiems GAD encefalitu, įprastai stebėta ūminiai priepuoliai ir lėtinė epilepsija su pradžia temporalinėje skiltyje, o kartais priepuoliai – vienintelis AIE simptomas (55). Būdingas kognityvinės funkcijos sutrikimas, kalbos, trumpalaikės atminties sutrikimas, taip pat elgesio ir psichikos pakitimai (56). Neneurologiniu požiūriu GAD antikūnas yra susijęs su I tipo cukriniu diabetu, tačiau įprastai sergant diabetu fiksuojami daug mažesni šio antikūno titrai (3). Moterys serga dažniau nei vyrai, dažniausiai pasireiškia vidutinio amžiaus pacientams (22). Anti-GAD įprastai laikomas neparaneoplastiniu antikūnu, nes jis retai siejamas su pagrindiniu naviku. Anksčiau manyta, jog, nėra naviko kuris būtų asocijuotas su GAD (5). Tačiau naujesni tyrimai, pavyzdžiui, Ariño et al. (2015) parodė, jog jau randama pacientų, turinčių aukštus GAD antikūnų titrus ir gretutinį piktybinį naviką (dažniausiai plaučių, užkrūčio liaukos ar neuroendokrininius) (57).

3.2.2. Anti Hu antikūnai ir Anti-Hu AIE

Hu antigenas, randamas visų centrinės ir periferinės nervų sistemos neuronų branduoliuose ir citoplazmoje (58). Jis susijęs su įvairiais navikais, įskaitant neuroendokrininį dvylikapirštės žarnos naviką, neuroblastomą ir smulkialąstelinį plaučių vėžį (59). Sensorinė neuropatija (pavyzdžiui, tirpimai galūnių, skausmas), psichikos ir elgesio pakitimai (sumišimas, depresija, kognityvinės funkcijos silpimas ir t.t.) ir autonominė disfunkcija, kaip gastroparezė, yra klasikiniai Anti-Hu autoimuniteto požymiai (60), (61). Anti-Hu būdingi neurologiniai sindromai: sensorinė neuropatija, smegenėlių ataksija, encefalitas, smegenų kamieno encefalitas ir disautonomija (62). Tačiau anot Rudzinski et al. (2011) tik nedideliai daliai pacientų (10–17 %) taip pat pasireiškia refrakteriniai priepuoliai, šie, jei pasireiškia, gali būti temporaliniai ir ekstratemporaliniai (63). Paplitimas tarp lyčių literatūroje labai varijuoja, tokį nesutapimą Graus et al. sieja labiau ne su pačio antikūno charakteristikom, kiek dažnai kartu pasireiškiančio smulkialąstelinio plaučių vėžio paplitimo skirtumu skirtingose šalyse (62), (64).

Dažniausi su AE susiję autoantikūnai apibendrinti lentelėje 1.

Lentelė 1

	Antikūnas	Klinikinis vaizdas	Sąsaja su paraneoplastiniais procesais
Laštelės paviršiaus antikūnai	Anti-NMDAR	Būdingesnė ūmi eiga, psichoziniai simptomai, kalbos sutrikimai ir epilepsijos priepuoliai, vėliau ligos eigoje pacientams gali išsivystyti diskinezija, disautonomija, sąmonės sutrikimas. Būdingesni jaunesnio-vidutinio amžiaus asmenims.	Kiaušidžių teratoma
	Anti-LGI1	Dažniausiai židiniai priepuoliai, temporalinė epilepsija, faciobrachialiniai distoniniai priepuoliai, atminties sutrikimai, sumišimas, elgesio pokyčiai ir traukuliai, hiponatremija, serga dažniau vyresnio amžiaus vyrai.	Retai, timoma, smulkialąstelinis plaučių vėžys
	Anti-CASPR2	Įvairūs epilepsijos priepuoliai, dažniausiai generalizuoti toniniai-kloniniai, būdingas skausmas, eisenos sutrikimai, elgesio, kognityviniai pokyčiai. Būdingesnis vyresnio amžiaus vyrams.	Skyd liaukės navikai, melanoma
	Anti-AMPA	Epilepsijos priepuoliai retesni. Amnezija, sumišimas su psichikos ir elgesio sutrikimais, judėjimo, veiklos, miego sutrikimai. Dažniau serga vidutinio amžiaus moterys.	Timoma, plaučių ar krūties vėžiai
	Anti-GABABR	Epilepsijos priepuoliai, traukuliai, amnezija, elgesio pokyčiais ir ataksija. Dažniau pasireiškia ūminis limbinis encefalitas. Būdingesnis vyresnio amžiaus vyrams.	Smulkialąstelinis plaučių vėžys, neuroendokrininiai navikai
	Anti-GABAAR	Epileptiniai priepuoliai, kognityvinės funkcijos sutrikimas, elgesio ir psichikos pokyčiai, sąmonės pakitimai, judėjimo sutrikimai. Dažnai išsivysto refrakterinė epilepsinė būklė. Būdingesnis jauniems žmonėms, kiek labiau vyrams.	Retai (< 10 proc.), iš jų dažniausiai smulkialąstelinis plaučių vėžys, limfoma
	Intraląsteliniai antikūnai	Anti-GAD	Epilepsijos priepuoliai, ataksija, sustingusio žmogaus sindromas, kognityvinės funkcijos sutrikimai, atminties sutrikimai, elgesio pokyčiai. Dažniau serga vidutinio amžiaus moterys.

Anti-Hu	Sensorinė neuropatija, autonominė disfunkcija, neuropsichiatriniai simptomai, kognityvinės funkcijos sutrikimas, disautonomija, epilepsijos priepuoliai retesni.	Smulkialąstelinis plaučių vėžys, Neuroendokrininiai navikai, neuroblastoma
Santrumpos: AMPAR α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropioninės rūgšties receptoriaus, CASPR2- baltymas asocijuotas su kontaktiniu 2, GABABR - gamma-amino sviesto rūgšties B receptoriaus, GABAAR - gamma-amino sviesto rūgšties A receptoriaus, GAD - glutamino rūgšties dekarboksilazė, LGI1 – leucino daug turinti glioma inaktyvuota-1, NMDAR - N-metil-D-aspartato rūgšties receptoriaus.		

4. Diagnostika

4.1. Autoimuninio encefalito diagnostika:

4.1.1. Galimo autoimuninio encefalito diagnostikos kriterijai

Diagnozė gali būti nustatyta, kai įvykdomi visi trys iš šių kriterijų (pagal Graus et al., 2016):

1. Poūmis (išsivysto per mažiau nei 3 mėnesius) pasireiškimas darbinės atminties sutrikimų, pakitusios sąmonės ar psichinės būklės.

2. Bent vienas iš šių:

- Nauji židiniai CNS radiniai
- Priepuoliai, nepaaiškinami anksčiau žinomu priepuoliniu sutrikimu
- CSS pleocitozė (baltųjų kraujo kūnelių skaičius > 5 ląstelių mm^3)
- MRT - encefalito požymiai

3. Pagrįstas alternatyvių priežasčių atmetimas (4).

Galima pastebėti jog, diagnostika paremta ne antikūnų aptikimu ar imunoterapijos efektyvumo vertinimu, o AIE įrodymu, po kurio galima kuo greičiau paskirti imunoterapinį gydymą, tokiu būdu pagerinant prognozę ir išėitis bei sumažinant neurologinį deficitą (65). Tačiau autoantikūnų paieška išlieka svarbi dėl dviejų priežasčių: jų buvimas paaiškina leidžia anksčiau pradėti ištyrimą gretutinių ligų, onkologinių sutrikimų, asocijuotų su atitinkamu antikūnų tipu; bei gydytojas pagal autantikūnų modelį gali numatyti tolimesnę eigą, prognozę (4). Taipogi, radus autoantikūnų pacientams, kuriems trūksta kitų diagnostinių kriterijų, būtų galima patvirtinti AIE ar AE diagnozę.

4.1.2. Konkretaus autoimuninio limbinio encefalito diagnostikos kriterijai

Diagnozė gali būti nustatyta, kai atitinka visus keturis iš šių kriterijų (pagal Graus et al., 2016):

1. Poūmis (greitas progresavimas per mažiau nei 3 mėnesius) darbinės atminties deficito, priepuolių arba psichikos simptomų pasireiškimas, nurodantis limbinės sistemos pažeidimą.
2. Abipusiai smegenų pakitimai T2 FLAIR MRT (MRT su skysčių susilpnintu inversijos atkūrimu), labiau lokalizuoti ties meiotemporalinėmis skiltimis.
3. Bent vienas iš šių:
 - CSS pleocitozė (baltųjų kraujo kūnelių skaičius > 5 ląstelių mm^3)
 - EEG - epilepsija arba lėtųjų bangų aktyvumas, apimantys temporalines skiltis
4. Pagrįstas alternatyvių priežasčių atmetimas (4).

4.1.3. Seronegatyvaus autoimuninio encefalito diagnostika

Kaip teigia Errichiello et al. (2011) kai kuriems pacientams atsiranda AE būdingi simptomai (pvz., ūmi, nepaaiškinta epilepsijos pradžia su kognityviniais, psichikos pokyčiais; fiksuojama CSS pleocitozė arba padidėjusi intratekalinė IgG sintezė; arba neurovaizdiniuose tyrimuose stebimi būdingi uždegiminiai pakitimai smegenyse), net jei ir po nuodugnaus ištyrimo neaptinkamas joks autoantikūnas (53). Vis tiek, tokiems pacientams įprastai siūloma pradėti imunoterapiją (54). Kai kurie tyrimai parodė, kad esant seronegatyviam tikėtinam AIE, būdinga mažesnė priepuolių tikimybė, tačiau šie sutrikimai taip pat efektyviai reaguoja į imunosupresiją, todėl pabrėžiama, kad itin svarbu anksti taikyti klinikiškus AIE kriterijus, norint pagerinti ligos baigtis (22), (66).

Seronegatyvaus, bet tikėtino autoimuninio encefalito kriterijai (pagal Graus et al., 2016)

Diagnozė gali būti nustatyta, kai įvykdomi visi keturi šie kriterijai:

1. Poūmis (greičiau nei per 3 mėn.) darbinės atminties deficito, pakitusios psichinės būklės ar psichikos simptomų progresavimas.
2. Tiksliai apibrėžtų autoimuninio encefalito sindromų (pvz., tipinio limbinio encefalito, Bickerstaffo smegenų kamieno encefalito, ūminio išplitusio encefalomielite) diagnozių atmetimas.
3. Serume ir likvoro nėra aiškiai apibūdintų, su AIE sietinų autoantikūnų ir bent du iš šių kriterijų:
 - MRT pakitimai, suponuojantys autoimuninį encefalitą
 - CSS pleocitozė, CSS specifinės oligokloninės juostos arba padidėjęs CSS IgG indeksas arba abu
 - Smegenų biopsija, rodanti uždegiminius infiltratus, neįtraukiant kitų sutrikimų (pvz., onkologijos).

4. Pagrįstas alternatyvių priežasčių atmetimas (4).

4.2 Tyrimai AE diagnostikoje

4.2.1. EEG tyrimas

Diagnozuojant AE elektroencefalogramoje (EEG) stebimi pokyčiai retai kada būna specifiniai, tačiau naudingi kitų sutrikimų (kaip, pavyzdžiui, Creutzfeld-Jakob ligos) diferencinei diagnostikai arba subklinikiniais priepuoliams ir netraukulinei epilepsinei būklei atskleisti. (4) Pasak Schmitt et al. (2012) delta šepetėliai yra specifinis NMDAR encefalito EEG požymis ir randamas 30% pacientų (67). LGI1 encefalitą galima diagnozuoti 2 skirtingais EEG modeliais: pirmąjį sudaro nepaprastai dažni subklinikiniai temporalinės skilties priepuoliai, kai nėra tarpinių epilepsiforminių iškrovų, o antrasis modelis, pažymėtas infralėtuoju aktyvumu ir susijusiu elektrodekrementiniu atsaku, (dar vadinama šoniniu infralėtuoju aktyvumu) yra lengvai atpažįstamas faciobrachialinių distoninių priepuolių (FBDP) žymuo (22), (68), (69). Tačiau, anot Jang et al. (2020) įprastai klinikinėje praktikoje FBDP diagnozuojami remiantis vien fenomenologija, o ne iš EEG pakitimų (5).

4.2.2. Cerebrospinalinio skysčio tyrimas

CSS uždegiminiai pakitimai nėra specifiniai AE, tačiau dažnai aptinkami. Todėl visada reikėtų atmesti infekcines etiologijas, remiantis Jang et al. (2020) netipinės bakterijos, tokios kaip listerijos, mikobakterijos ar borelijos, gali imituoti AE simptomus (5). Pokyčiai apima pleocitozę ir padidėjusią baltymų koncentraciją, taip pat CSS ribotų oligokloninių juostų buvimą (70). CSS pleocitozė pastebima daugeliui autoimuninių epilepsijų, išskyrus LGI1, tačiau Hebert et al. (2020) retrospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 95 pacientai, sergantys ankstyva aktyvia AE, ketvirtadaliui (25 %) pacientų, kuriems buvo galimas ar neabejotinas AE, nebuvo nei padidėjusios CSS baltymų koncentracijos, nei pleocitozės (71), (72). Tiriant CSS rekomenduojama pridėti oligokloninės juostos nustatymo tyrimą norint įvertinti ankstyvą aktyvų AIE (72).

4.2.3. Antikūnų tyrimai

CSS rinkimas taip pat labai svarbus ieškant antikūnų, ypač nukreiptų prieš neuronų paviršiaus antigenus. Siekiant pagerinti antikūnų aptikimą, CSS ir serumas turėtų būti tiriami tuo pačiu metu (kadangi priklausomai nuo antikūnų tipo skiriasi ir jų aptikimo dažnis, CSS didesnės koncentracijos NMDAR, AMPAR ir GABABR, o serume didesnis LGI1 ir su neuroonkologija sietinų antikūnų kiekis) (73), (74). Ricken et al. (2018) mini, jog reikėtų taikyti bent dviejų laboratorinių metodų derinį (pvz., imunofiksacijos ir ląstelių tyrimo) (75). Rekomenduojama tiriant pasirinkti platų spektrą

neuroantikūnų (22). Remiantis Irani et al. (2014) diagnozei antikūnų identifikavimas nėra būtinas, tačiau jų aptikimas leidžia tikslingiau atlikti gretutinių paraneoplastinių procesų paiešką, palengvina ligos eigos prognozavimą ir gali padėti tinkamiau paskirti gydymą (76). Labai svarbu antikūnų aptikimą sieti ir lyginti su klinika.

4.2.4. Neurovaizdiniai tyrimai

Neurovaizdiniai tyrimai atlieka labai svarbų vaidmenį diagnozuojant ir prognozuojant autoimuninį encefalitą (AE). MRT ir 18F-fludeoksi gliukozės pozitrono emisijos tomografijos (FDG-PET) vaizdinimas paprastai naudojamas smegenų struktūriniais ir uždegiminiams pokyčiams vertinti, padeda diagnozuoti, nustatyti potipį ir prognozuoti AE sergančių pacientų išėitis (77). Anot Guerin et al. (2019) šių tyrimų metu nustatoma dažniausia lokalizacija – viena ar abi meiotemporalinės žievės skiltys (34). Daugumoje AE atvejų paveikiama ir daugiau struktūrų, pavyzdžiui, pamato branduoliai, žievė, smegenėlės, smegenų kamienas, baltoji smegenų medžiaga (34). Nors dažniausias iš AIE anti-NMDAR encefalitas pasižymi įvairiais neurokognityviniais simptomais ir varijuojančiu priepuolių dažniu, MRT neretai yra normalus (27). Jiems gali būti nustatytas T2 hiperintensyvumas ir patinimas temporalinėse srityse arba žievėje ties *gyrus cinguli*, nedideli signalo pakitimo židiniai gali būti matomi smegenų baltojoje medžiagoje, gumburuose, smegenėlėse ar smegenų kamiene (34), (78). Daugumai pacientų, sergančių anti-AMPA encefalitu (su priepuoliais arba be jų), yra fiksuojamas meiotemporalinės žievės sričių patinimas bei MRT T2 hiperintensyvumas (79). Panašūs pakitimai stebimi ir sergant anti-GABABR encefalitu, kur beveik visada pakitimai stebimi tik temporalinėje srityje. Lancaster et al. (2010) stebėjimo tyrime, kuriame dalyvavo 15 pacientų, su anti-GABABR antikūnais, visiems klinikoje pasireiškė priepuoliai, kilę dažniausiai iš temporalinės skilties (46). Panašiai MRT atsispindi ir anti-CASPR2 AIE, dažniausiai pakitimas - meiotemporalinės srities T2/FLAIR hiperintensyvumas (80). Boyko et al. (2020) retrospektyviniame tyrime FDG-PET buvo atliktas 35 pacientams, sergantiems CASPR2 AIE, dažniausi pakitimai buvo temporomandibulinis hipometabolizmas, frontalinis hipometabolizmas, temporalinis hipermetabolizmas, ir difuzinis hipometabolizmas (81). Anti-LGI1 encefalitui taipogi būdinga ir klasikiniai AIE pakitimai MRT - T2/FLAIR hiperintensyvumas temporalinėse srityse, tačiau fiksuojami ir ekstratemporaliniai pakitimai, ypač pamato branduoliuose, kur dažniausiai matoma T2 hiperintensyvumas ir difuzijos apribojimas (82). Pasak Flanagan et al. (2015) MRT pacientams, kuriems pasireiškė FBPD, dažnai būna normalus, nors kartais matoma pakitimų pamato branduoliuose (83). GAD antikūnų encefalito metu MRT stebimi pakitimai įvairiose smegenų struktūrose, įskaitant gumbure, salose, parietalinėje skiltyje ir smegenų kamiene, bei dažniausiai matoma - pakitimai būdingi ūniam/poūniam temporaliniam AIE (84), (85). Anot Wagner et al.

(2013) lyginant su anti-NMDAR ir anti-LGI1, anti-CASPR2 AIE, anti-GAD encefalitas pasižymi didesniu FLAIR intensyvumą hipokampe (84). Anti-GAD AIE metu FDG-PET fiksuojama daugiažidininis hipermetabolizmas smegenų žievėje, daugiausia frontalinėse arba temporalinėse skiltyse (85). Spatola et al. (2017) mini, jog esant anti-GABAAR AIE, būdinga unikalūs pakitimai – daugiažidininis žievės ir požievio FLAIR hiperintensyvumas (48). Kalbant apie anti-Hu encefalitu, MRT stebimi klasikiniai AIE požymiai - T2/FLAIR hiperintensyvumo signalai ir patinimas meiotemporalinėse srityse, o sergant *epilepsia partialis continua* – MRT matyti daugiažidininiai T2 hipertintesyvumo signalai ir nelimbinės žievės zonų patinimas (86). radiologiniai tyrimai pravartūs ne tik AIE diagnostikoje, bet ir padeda diagnozuoti gretutinius paraneoplastinius sutrikimus, pavyzdžiui PET-KT ypač naudinga nustatant piktybinį naviką ankstyvoje ligos stadijoje, stebint metastazes ir stebint piktybinių navikų raidą po gydymo. (34), (87) Remiantis Husari ir Dubey apžvalga (2019) smegenų MRT taip pat pravartus atliekant diferencinę diagnostiką, pavyzdžiui, leidžia pastebėti smegenų navikus, abscesus, neurosarkoidozės ir kitų uždegiminių bei infekcinių etiologijų pasireiškimus smegenyse. (13)

4.3 Diferencinė diagnostika

Autoimuninis encefalitas diferencijuoti nuo kitų ligų gana sudėtinga dėl sutampančių ar panašių klinikinių požymių sergant, pavyzdžiui, infekciniu encefalitu, psichikos sutrikimais ir neimuninėmis encefalopatijomis (88). Diferencinė autoimuninės epilepsijos diagnostika apima Hashimoto encefalopatiją ir kitas į steroidus reaguojančias encefalopatijas, ūminį išplitusį encefalomyelitą, optinio neuromielito spektro sutrikimus, centrinės nervų sistemos vaskulitą, neuropsichiatrinę vilkligę, angiocentrinę limfomą, Rasmuseno encefalito infekciją ir febrilinę infekcinės kilmės epilepsiją (14). Labai svarbu atmesti infekcinę etiologiją. Pasak Jang et al. (2020) atliekant diferencinę diagnostiką įtatiant AIE, turėtų būti ištyriami herpes simplex virusas 1 (HSV1), HSV2, vėjaraupių virusas, Epstein-Barr virusas, enterovirusas 71, citomegalovirusas, kiaulytė, Japonijos / Vakarų Nilo encefalitas ir tymai, be to, netipinės bakterijos, tokios kaip listerijos, borelijos, mikobakterijos, riketsijos, gali imituoti klinikinius autoimuninės epilepsijos pasireiškimus (5). Remiantis Graus et al. (2016) neurovaizdiniai tyrimai, klinikinė anamnezė ir pagalbina diagnostiniai tyrimai yra labai svarbūs atskiriant AIE nuo infekcinės etiologijos sutrikimų ir priimant atitinkamus sprendimus dėl gydymo (skirti imunosupresiją ar ne) (4). Apskritai, autoimunitetas turėtų būti svarstomas kaip galima priežastis, visada nustačius encefalitą, todėl svarbu taikyti visapusišką diagnostiką, kad būtų užtikrintas savalaikis ir veiksmingas AIE gydymas.

4.4 Onkologinių procesų įvertinimas

Kadangi AIE patogenezėje dalyvaujantys antikūnai dažnai asocijuoti ir su onkologinėmis ligomis, o remiantis vien simptomais, beveik neįmanoma nuspėti, ar AE yra paraneoplastinis, ar ne, nes abu AE potipiai išsireiškia panašiai, daugumai AE sergančių pacientų reikėtų atlikti vėžio patikrą (5). Pasak Titulaer et al. (2011) dažniausi su AE susiję navikai yra smulkialąstelinis plaučių vėžys, užkrūčio liaukos navikai, krūties vėžys, kiaušidžių teratoma arba karcinoma, sėklidžių teratoma arba seminoma, neuroblastoma ir limfoma (89). Kaip pradinis vėžio asociacijos įvertinimas rekomenduojamas krūtinės, pilvo ir dubens Kompiuterinė Tomografija (KT) su kontrastu, taip pat įtarus autoimuninę ar paraneoplastinę etiologiją, reikia atlikti kapšelio ultragarsinį tyrimą vyrams, moterims mamografiją, transvaginalinę sonografiją ir dubens MRT ginekologinių onkologinių ligų patikrai (13). Remiantis Titulaer et al. (2011) viso kūno FDG-PET gali būti jautresnis ankstyviems navikams, kai pradinis KT tyrimas yra neretai neigiamas, tačiau iš anamnezės ir klinikos yra didelis įtarimas onkologinio proceso (89). Nustatant piktybinių navikų patikros poreikį reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius: paciento amžių, rūkymo istoriją, asmeninę ar šeimyninę vėžio anamnezę ir konkrečius autoantikūnus, asocijuotus su paraneoplastiniais sutrikimais (90).

5. Gydymas

Gydymą galima suskirstyti į kelias pagrindines kategorijas: paraneoplastinio sutrikimo gydymas (jeigu yra taikomas), imunoterapija ir simptominis priepuolių gydymas. Tik pirmosios dvi strategijos buvo nuosekliai siejamos su geresnėmis pacientų išeitimis, todėl jas galima laikyti ligą modifikuojančiais gydymo būdais (13). Nors iki šiol nebuvo atlikta jokių išsamių tyrimų sergančiųjų AE, kuriems atlikta naviko rezekcija, rezultatams apžvelgti, klinikinė patirtis ir retrospektyviniai tyrimai rodo, kad naviko pašalinimas koreliuoja su paciento AE simptomų pagerėjimu, taip pat su ilgalaikių baigčių pagerėjimu (91).

5.1 AE imunoterapinis gydymas

5.1.1. Pirmos eilės imunoterapija

Graus et al. (2016) teigia, jog ankstyvas imunoterapijos skyrimas pagerina išeitis, todėl empirinis gydymas dažnai pradedamas iki sulaukiant tyrimų rezultatų (4). Intraveninis steroidų skyrimas, po to intraveninio imunoglobulino skyrimas ar plazmaferezės – laikomi pirmos eilės imunoterapija (92). Pasak Wong et al. (2010) AE gydymui skiriant plazmaferezės ir intraveninio imunoglobulino derinį sulėtinama CNS pažeida, bei efektyviai pašalinami patogeniniai antikūnai (93). Pavyzdžiui, Anti-LGI1 limbinis encefalitas linkęs gerai reaguoti taikant ankstyvą imunoterapiją; taip pat buvo nustatyta, kad encefalitas su FBDP yra labai jautrus ankstyviems kortikosteroidams ir plazmos mainų terapijai, kuri gali užkirsti kelią vėlesniems kognityviniams sutrikimams (38), (94). Jei kortikosteroidai

kontraindikuotini, ar nėra pakankamo atsako į gydymą, galima svarstyti gydymą intraveniniu imunoglobulinu ar plazmafazeze, taipogi esant pirminei sunkiai klinicinei eigai galima svarstyti pradėti gydymą iškart nuo kom terapijos (kortikosteroidų + intraveninio imunoglobulino; kortikosteroidų + plazmafazės) (95). Lyginant rezultatus jei imunoterapija susideda tik iš steroidų ar steroidų bei intraveninio imunoglobulino derinio, buvo nustatyta, kad pacientams, kuriems taikomas kombinuotas gydymas, rečiau pasireiškia ligos atkryčiai (41), (92). Remiantis Dutra et al. (2018) standartinis AE imunoterapinis režimas: skiriama metilprednizolono 1 g intraveniškai 3–5 dienas, pridedant intraveninį imunoglobuliną (0,4 g/kg/d 5 dienas) arba skiriama metilprednizolonas su plazmafazeze (14). Abboud et al. (2021) atkreipia dėmesį, jog dažniausiai AE atvejais, kai antikūnai susidarę prieš intraląstelinius antigenus (patogeneze yra ląstelių, o ne antikūnų medijuojama), intraveninio imunoglobulino skyrimas būna neveiksmingas (95). Nors ir dažniausiai naudojami, kortikosteroidai sukelia ir šalutinių reiškinių: gali pasireikšti nuotaikų kaita, padidėjęs dirglumas, metalo skonis burnoje, virškinamojo trakto sutrikimai, padidėjęs alkis, vandens susilaikymas, hiperglikemija, hipokalemija, nerimas, nemiga, depresija, imuniteto nusilpimas ir jautrumas infekcijoms, šių medikamentų vartojimas gali pabloginti jau esamus elgesio/psichikos simptomus, kortikosteroidų vartojimas taip pat gali būti sudėtingas pacientams, kuriems yra gretutinių ligų, tokių kaip sunkiai kontroliuojama hipertenzija ar diabetas (95), (96), (97). Svarbu ir tai, jog dalis šių šalutinių reiškinių primena AIE simptomus, tokiu atveju svarbu diferencijuoti ar čia medikamentų poveikis ar pačios ligos simptomai. Taipogi, svarbu tai, jog kortikosteroidų skyrimą tenka kartais atidėti, negalint atmesti infekcinės encefalito kilmės. Remiantis Abboud et al. (2021) intraveninio imunoglobulino skyrimo trūkumai yra galimai padidėjanti tromboembolijos rizika, todėl siūloma pacientams, su yra žinoma arba įtariama paraneoplastinė liga arba esant kitiems trombozės rizikos veiksniams, šį medikamentą vartoti atsargiau (95).

5.1.2. Antros eilės imunoterapija

Svarbu tai, jog daugiau nei pusei pacientų pirminio gydymo neužtenka, tada svarstomos antros eilės imunosupresinės priemonės, pvz.: rituksimabas. (5) Pasak Graus et al. (2016) AIE sergantiems pacientams, kuriems po 10–14 dienų gydymo pirminės imunoterapijos nepagerėja, turėtų būti skiriami antros eilės medikamentai, tokie kaip rituksimabas, ciklofosfamidai arba abu (4). Abboud et al. (2021) teigia, jog ciklofosfamidai įprastai yra labiau prieinama antros eilės gydymo alternatyva nei rituksimabas (95). Atsižvelgiant į šių medikamentų veikimo mechanizmus, manoma, kad rituksimabas yra tinkamesnis gydyti AE, susijusią su antikūnais, nukreiptais į ląstelės paviršiaus antigenus, o ciklofosfamidai būtų skirtas su intraląsteliniiais antikūnais susietiems AE sindromams (95). Tačiau 20–50 proc. pacientų, sergančių AE, matomas nepakankamas atsakas į antros eilės

gydymą, net ir po jo išlieka neurologinis deficitas (32), (98). Tada pasak Shin et al. (2018) galima skirti pakartotinai pirmos eilės imunoterapiją, ilginti antros eilės imunoterapijos trukmę, arba ilgalaikiu režimu skirti kortikosteroidus, arba kitas imunosupresines priemones, kaip azatiopriną ir mikofenolato mofetilį (97). Mikofenolato mofetilis pasižymi selektyviu antiproliferaciniu poveikiu limfocitams potencialiai pasižymi mažiau šalutinių reiškinių, todėl galėtų būti naudojamas kaip ciklofosfamido alternatyva antros eilės imunoterapijai (97). Dar kelios įmanomos alternatyvos, pasak Jang et al. (2020): bortezumibas, tirozino kinazės inhibitoriai ir didelės metotreksato dozės (5). Naujausia AE imunomoduliacinio gydymo šaka – monokloninė terapija. Pavyzdžiui, bortezumibas ir tocilizumabas vertintini kaip nauji antrosios eilės imunoterapiniai vaistai, skirti gydyti atsparius AE ir AIE atvejus (13). Lee et al. (2016) tyrime, kuriame dalyvavo 20 pacientų, sergančių AIE, tocilizumabo vartojimas buvo susijęs su gerėjančia pacientų būkle (99). Scheibe et al. (2017) tyrime bortezumibas buvo naudojamas sunkiam atspariajam NMDAR encefalitui gydyti, tačiau jo poveikis buvo ribotas, stebėta, jog šis medikamentas mažina cirkuliuojančių autoantikūnų kiekį (100).

5.2. Vaistų nuo epilepsijos naudojimas autoimuninės epilepsijos gydyme

Pasak Husari ir Dubey (2019) AE gydymo taktika skiriant vien vaistus nuo epilepsijos (VNE) yra neefektyvi, tačiau šie medikamentai atlieka svarbų vaidmenį valdant AE simptomus, todėl visiems AE sergantiems pacientams jie turi būti skiriami šalia pagrindinio gydymo – imunoterapijos (13). Tikrasis VNE veiksmingumas sergant AE vis dar neaiškus; ypač nežinoma, ar yra konkretus AE tipas, kuris geriau reaguoja į šiuos vaistus ir kuriam medikamentui reikėtų teikti pirmenybę (101). Bene dažniausiai priepuoliams valdyti naudojamas – levetiracetamas, dėl jo šalutinių reiškinių mažesnio pasireiškimo (13). Tačiau vienas iš levetiracetamo nepageidaujamų poveikių – psichikos/kognityvinė simptomatika, kuri gali priminti pačio AIE pasireiškimą (102). Feyissa et al. (2017) parodo, kad natrio kanalų blokatoriai (pvz.: karbamazepinas, fenitoinas, okskarbazepinas, lakozamidas) yra veiksmingesni už levetiracetamą gydant AE, tiek taikant monoterapiją, tiek politerapiją, be to, pastebėta didesnė šių vaistų nauda pacientams, turintiems anti-LGI1, anti-CASPR2 antikūnų, lyginant su sergančiais GAD ar seronegatyviu AIE (103).

5.3. Autoimuninės epilepsinės būklės (EB) gydymas

Aktyvus EB gydymas pagal standartinius protokolus yra pirmasis NORSE gydymo žingsnis (104). Pasak Jang et al. (2020) jeigu yra diagnozuojama NORSE, turėtų kuo skubiau pradėta empirinė imunoterapija (5). Be imunoterapijos, autoimuninės EB gydymas nesiskiria nuo kitų etiologijų sukeltos. Pirmos eilės gydymas - benzodiazepinai, antrosios eilės – intraveninių VNE ir bendrosios anestezijos skyrimas, jei yra refrakterinė EB (105). Nėra įrodymų dėl veiksmingiausių VNE

autoimuninės EB atveju; nepaisant to, Vogrig et al. (2022) siūlo apsvarstyti natrio kanalų blokatorių (pvz., lakozamido) skyrimą (17). Dar veinas alternatyvus vaistas, perampanelis, selektyvus AMPA receptorių antagonistas, taip pat gali būti svarstomas, nes AMPA receptoriai yra gausiai ekspresuojami EB metu (106). Santoro et al. (2019) aprašė, jog ketaminas yra veiksmingas gydant refrakterinei EB, kurį sukelia anti-NMDA encefalitas (107). Galima siūlyti pacientam ir ketogeninę dietą, kuri naudojama sergant kitomis itin atspariomis EB formomis, ypač jei įtariama su imunine sistema susijusi etiologija (71). Savo sisteminėje apžvalgoje, Zeiler et al. (2016), mini, jog plazmaferezė nerekomenduotina refrakterinės EB gydymui, nes pacientų atsakas į ją neaiškus (108). Gydyje taikomos priemonės, kortikosteroidai, imunosupresiniai vaistai, intraveninis imunoglobulinas (IVIg) ir kt., suponuoja, kad uždegimas yra vienas svarbiausių EB etiologinių ir patogenezinių veiksnių, tačiau nėra daug tvirtų įrodymų, patvirtinančių patogenezės mechanizmą ar patikslinančio tokio gydymo indikacijas ir išėtis (71). Galima būtų suponuoti, kad sisteminis uždegiminis atsakas dalyvauja EB formavimesi, nors mechanizmai nėra iki galo aiškūs. Remiantis Bien et al. (2013), kad neefektyvi endogeninė prieš uždegiminę kontrolė smegenyse gali viena iš priežasčių lėtiniam pasikartojantiems traukuliams ir EB formuotis (19).

5.4. Prognozė, ilgalaikė priežiūra

Vienas svarbiausių autoimunine epilepsija sergančių pacientų priežiūros principų, nulemiantis ir prognozę – tai onkologinių procesų patikra. Europos neurologų draugijų federacija rekomenduoja atlikti onkologinių sutrikimų patikrą kas 6–12 mėn. 4 metus po diagnozės nustatymo, ypač jei sergama AE formomis, kurios labiau asocijuotos su paraneoplastiniais sutrikimais (89), (109). Pasak Husari ir Dubey (2019) dauguma pacientų, sergančių AE ir AIE, geriausiai reaguoja į pirmosios arba antrosios eilės gydymą (13). Tačiau daliai pacientų imunoterapinėms priemonėms nepasiekiamas norimas efektas, taipogi neretai pasireiškia ir ligos atkryčiai. Literatūroje aptinkamas atkryčių dažnis varijuoja, Kvam et al. (2024) literatūros apžvalgoje nurodoma, jog priklausomai nuo neuroantikūnų tipo, sergančiųjų AIE atkryčių dažnis varijuoja nuo 10 iki 38 %, o mirtingumas nuo 6 % iki 9% (110). Remiantis Dutra et al. (2018) apžvalga, pusei pacientų, sergančių anti-NMDAR encefalitu, pradinė imunoterapija neefektyvi ir gali prireikti antros eilės gydymo, o atkryčiai pasireiškia 12 proc., sergantiems anti-LGI1 encefalitu atkryčiai gali pasireikšti 31% atvejų pacientų, o sergantiems anti-CASPR2 encefalitu - 10% atvejų (14). Taipogi apie 33% pacientų, sergančių anti-LGI1 encefalitu, lieka neįgalūs, daugiausia dėl atminties problemų (14). Anot Joubert et al. (2020) sergant anti-GAD AE, net ir po pirminės ir antrinės imunoterapijos ir dauguma pacientų ir toliau patiria priepuolius (80 %), išlieka ir kognityviniai sutrikimai (69 %) (111). Kalbant apie anti-Hu encefalitą, dėl su juo asocijuotų vėžinių sutrikimų sunkumo, bei sunkiai suvaldomo imuninės sistemos atsako, visiškai

remisija pasiekama retai, o bendra prognozė yra prasta, kaip ir kitų paraneoplastinių AE atvejais, priešnavikinis gydymas yra geriausia gydymo strategija (62), (52). Holzer et al. (2014) literatūros apžvalgoje matyti, kad sergančiųjų autoimuninės kilmės EB prognozė įprastai niūri - maždaug 16 % pacientų miršta, o 35 % pacientų išsivystė reikšmingas neurologinis deficitas, taip pat pastebėta, kad amžius yra svarbus veiksnys, susijęs su mirtinų baigčių tikimybe autoimuninės EB kontekste, statistiškai vyresnio amžiaus žmonės yra susiję su didesniu mirtingumu, o jaunesnio amžiaus žmonės paprastai pasveiksta bet su ryškiais elgesio, psichikos sutrikimais, arba neurologiniu deficitu (112). Iš šių pavyzdžių matome tikrai ryškų šių sutrikimų rezistentiškumą gydymui. Klinikinėje praktikoje paprastai svarstomas palaikomasis gydymas, siekiant maksimaliai padidinti gydomąjį poveikį ir pasiekti aukščiausią įmanomą funkcinę būklę, taip pat užtikrinti, kad pacientas pasiektų visišką remisiją be atkryčio (113). Galimi palaikomojo gydymo variantai: tęsti gydymą geriamaisiais kortikosteroidais, su imunoglobulino ar plazmaferezės skyrimu kas mėnesį, azatioprino, mikofenolato mofetilio vartojimo pratęsimas, rituksimabo kurso pratęsimas ir t.t. (97), (99). Tačiau nėra nei tinkamų tokių priemonių skyrimo trukmių, nei dozavimo, kombinavimo su kitais medikamentais rekomendacijų. Todėl viena aktualiausių sričių tolimesniems tyrimams turėtų būti AE taikomos imunoterapijos galimos alternatyvos bei palaikomojo gydymo strategijos.

APIBEDRINIMAS

Autoimuninė epilepsija yra atpažįstamas ir potencialiai pagydomas neurologinis sindromas, todėl įtarus ar nustatius nepaaiškinamos kilmės encefalitą su priepuoliais ar epilepsiją, svarbu, jog neurologas įvertintų galimą autoimuninę etiologiją. Tam svarbu yra aptikimas neuroantikūnų, kurie ne patvirtina diagnozė, bet ir informuoja apie galimą gretutinę kliniką, sąsają su vėžiniais sutrikimais, epilepsinio sindromo galimą eigą ir išėitis. Siekiant geresnių išėičių, svarbus lieka klinikinis autoimuninės kilmės epilepsijos įtarimas, bei ankstyva imunoterapija (kurią galima skirti empiriškai, net ir neaptikus neuroantikūnų), taipogi tinkama diagnostika ir gydymas susijusių paraneoplastinių sutrikimų. Diagnostikoje geriausia derinti klinikinius požymius, neurovaizdinius tyrimus, EEG, CSS analizę bei autoantikūnų aptikimo metodus. Gydyje svarbiausią rolę atlieka imunoterapija, kurios pagrindiniai komponentai – kortikosteroidai, intraveniniai imunoglobulinai, plazmaferezės. Tačiau neretai pirminės imunoterapijos nepakanka, tada pereinama prie antros eilės imunoterapijos. Tačiau net ir pritaikius pirminę ir antrinę imunoterapiją neretai nepasiekiamas norimas efektas, tiek AE, tiek AIE būdinga gan dažni atkryčiai ir išliekantis neurokognityvinis sutrikimas, ypač jeigu išsivysto refrakterinė epilepsinė būklė. Tada iškyla alternatyvių gydymo priemonių poreikis.

DISKUSIJA

Vienas svarbiausių veiksnių yra tinkamas, ankstyvas autoimuninės kilmės epilepsijos įtarimas, nes pritaikytas ankstyvas gydymas, imunoterapija pagerina išėitis, sumažina neurologinį deficitą. Tačiau kol kas nėra visuotinai pripažintos autoimuninės epilepsijos diagnostikos strategijos, o realiame klinikiniam darbe sunku nustatyti, kada naudinga ir tikslinga būtų daryti antikūnų patikrą. Todėl itin svarbi yra aiški diagnostinių kriterijų strategija. Nors ir vis daugėja informacijos apie autoimuninių procesų rolę epileptogenezėje, ir vis tobulinamos AIE ir AE diagnostikos rekomendacijos daugiausiai neaiškumo lieka būtent gydymo srityje. Daliai pacientų net ir pritaikius imunoterapinį gydymą, nepasiekama remisija, todėl yra didelis poreikis alternatyvų klasikinei imunoterapijai. Taip pat svarbu pabrėžti, jog nors ir autoimuninės kilmės epilepsijos tema yra parašyta daug mokslinių darbų, tačiau nėra jokių standartizuotų tarptautinių gairių, ar rekomendacijų, kurių įrodymo lygmuo būtų aukštas. Taipogi trūksta ir randomizuotų klinikinių tyrimų, pagrindžiančių ne tik imunoterapijos efektą AE gydyme, bet ir galinčių atsakyti, kokiam konkrečiam AE tipui, kokie imunoterapiniai metodai geresni, trūksta informacijos ir apie gydymo trukmę, kombinacijas, imunoterapijos derinimą su kitomis gydymo šakomis, pavyzdžiui, VNE.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Levite M, Goldberg H. Autoimmune Epilepsy - Novel Multidisciplinary Analysis, Discoveries and Insights. *Front Immunol.* 2021 m.;12:762743.
2. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Conte M, Gallo A, Attanasio G, ir kt. Autoimmune epilepsy. *Autoimmun Rev.* 2016 m. kovo;15(3):221–5.
3. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2016 m. sausio;12(1):1–13.
4. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, ir kt. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 m. balandžio;15(4):391–404.
5. Jang Y, Kim DW, Yang KI, Byun JI, Seo JG, No YJ, ir kt. Clinical Approach to Autoimmune Epilepsy. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2020 m. spalio;16(4):519–29.
6. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, ir kt. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010 m. balandžio;51(4):671–5.
7. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, ir kt. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020 m. liepos;61(7):1341–51.

8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, ir kt. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 m. balandžio;58(4):512–21.
9. Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, ir kt. Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol*. 2002 m. kovo;51(3):311–8.
10. Flammer J, Neziraj T, Rüegg S, Pröbstel AK. Immune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndromes. *Drugs*. 2023 m. vasario;83(2):135–58.
11. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, ir kt. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 m. liepos;92(7):757–68.
12. Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, ir kt. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021 m. liepos;8(4):e1014.
13. Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2019 m. liepos;16(3):685–702.
14. Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, Pedrosa JL, Barsottini OGP, Hoftberger R. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 m. sausio;76(1):41–9.
15. Yang M, Lian Y. Clinical Features and Early Recognition of 242 Cases of Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2021 m.;12:803752.
16. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 2019 m. kovo 1 d.;129(3):926–40.
17. Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pauletto G, Valente M. Seizures, Epilepsy, and NORSE Secondary to Autoimmune Encephalitis: A Practical Guide for Clinicians. *Biomedicines*. 2022 m. gruodžio 25 d.;11(1):44.
18. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021 m. spalio;21(5):412–23.

19. Bien CG. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia*. 2013 m. gegužēs;54 Suppl 2:48–55.
20. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, ir kt. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 m. spalio;56(10):1515–23.
21. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC, ir kt. New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features, and outcome. *Neurology*. 2015 m. lapkričio 3 d.;85(18):1604–13.
22. Hébert J, Muccilli A, Wennberg RA, Tang-Wai DF. Autoimmune Encephalitis and Autoantibodies: A Review of Clinical Implications. *J Appl Lab Med*. 2022 m. sausio 5 d.;7(1):81–98.
23. Langenbruch L, Wiendl H, Groß C, Kovac S. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid (CSF) findings in seizures and epilepsy with and without autoimmune-associated disease. *Seizure*. 2021 m. spalio;91:233–43.
24. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol*. 2012 m. birželio 19 d.;8(7):380–90.
25. van Sonderen A, Schreurs MWJ, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, Nagtzaam MMP, Hulsenboom ESP, ir kt. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology*. 2016 m. gegužēs 3 d.;86(18):1692–9.
26. Bien CG, Bien CI, Dogan Onugoren M, De Simoni D, Eigler V, Haensch CA, ir kt. Routine diagnostics for neural antibodies, clinical correlates, treatment and functional outcome. *J Neurol*. 2020 m. liepos;267(7):2101–14.
27. Luo L, Wei N, Wang J, Luo Y, Yang F, Xu Z. Diagnostic Value of Structural and Functional Neuroimaging in Autoimmune Epilepsy. *Contrast Media Mol Imaging*. 2020 m.;2020:8894213.
28. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, ir kt. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain J Neurol*. 2010 m. birželio;133(Pt 6):1655–67.

29. Wang W, Li JM, Hu FY, Wang R, Hong Z, He L, ir kt. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China. *Eur J Neurol*. 2016 m. kovo;23(3):621–9.
30. Qu XP, Vidaurre J, Peng XL, Jiang L, Zhong M, Hu Y. Seizure Characteristics, Outcome, and Risk of Epilepsy in Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis. *Pediatr Neurol*. 2020 m. balandžio;105:35–40.
31. Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev*. 2014 m. rugsėjo;36(8):645–52.
32. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, ir kt. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013 m. vasario;12(2):157–65.
33. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017 m. balandžio;97(2):839–87.
34. Guerin J, Watson RE, Carr CM, Liebo GB, Kotsenas AL. Autoimmune epilepsy: findings on MRI and FDG-PET. *Br J Radiol*. 2019 m. sausio;92(1093):20170869.
35. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, ir kt. 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 J Neurol*. 2010 m. rugsėjo;133(9):2734–48.
36. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, ir kt. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016 m. vasario;131(2):211–34.
37. Sudarshini Ramanathan, Shekeeb S. Mohammad, Fabienne Brilot, Russell C. Dale. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*. 2024 m.;21(5):722–30.
38. Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: Clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. *Seizure*. 2016 m. spalio;41:26–41.
39. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, ir kt. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2011 m. gegužės;69(5):892–900.

40. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, ir kt. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain J Neurol.* 2004 m. kovo;127(Pt 3):701–12.
41. Shin YW, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, ir kt. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol.* 2013 m. gruodžio 15 d.;265(1–2):75–81.
42. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol.* 2018 m. sausio;83(1):40–51.
43. Sunwoo JS, Lee ST, Byun JI, Moon J, Shin JW, Jeong DE, ir kt. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies. *J Neuroimmunol.* 2015 m. balandžio 15 d.;281:17–22.
44. Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, McKeon A, Britton JW, Schmeling JE, ir kt. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol.* 2017 m. liepos;82(1):79–92.
45. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtevélyessy P, Wandinger KP, ir kt. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology.* 2016 m. rugpjūčio 2 d.;87(5):521–8.
46. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, ir kt. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol.* 2010 m. sausio;9(1):67–76.
47. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med.* 2018 m. kovo 1 d.;378(9):840–51.
48. Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, Armangue T, Castro FJ, Barcelo Artigues MI, ir kt. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis. *Neurology.* 2017 m. kovo 14 d.;88(11):1012–20.
49. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, ir kt. 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 m. kovo;13(3):276–86.
50. Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, ir kt. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology.* 2015 m. birželio 16 d.;84(24):2403–12.

51. Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, Desestret V, Rogemond V, Chaffois MO, ir kt. Clinical Spectrum of Encephalitis Associated With Antibodies Against the α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor: Case Series and Review of the Literature. *JAMA Neurol.* 2015 m. spalio;72(10):1163–9.
52. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008 m. balandžio;7(4):327–40.
53. Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, McCullough A, Bucelli RC, Day GS. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis. *J Neurol.* 2019 m. vasario;266(2):450–60.
54. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, ir kt. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain J Neurol.* 2008 m. spalio;131(Pt 10):2553–63.
55. Errichiello L, Striano S, Zara F, Striano P. Temporal lobe epilepsy and anti glutamic acid decarboxylase autoimmunity. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2011 m. rugpjūčio;32(4):547–50.
56. Takagi M, Yamasaki H, Endo K, Yamada T, Kaneko K, Oka Y, ir kt. Cognitive decline in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase autoimmunity; case report. *BMC Neurol.* 2011 m. gruodžio 21 d.;11:156.
57. Ariño H, Höftberger R, Gresa-Arribas N, Martínez-Hernández E, Armangue T, Kruer MC, ir kt. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies. *JAMA Neurol.* 2015 m. rugpjūčio;72(8):874–81.
58. Senties-Madrid H, Vega-Boada F. Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2001 m. vasario;3(2):94–103.
59. Nappi L, Formisano L, Damiano V, Matano E, Bianco R, Tortora G. Paraneoplastic sensitive neuropathy associated with anti-hu antibodies in a neuroendocrine tumor of duodenum: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 m.;23(4):1281–5.
60. Dubey D, Toledano M, McKeon A. Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitides. *Curr Opin Crit Care.* 2018 m. balandžio;24(2):80–90.
61. Li J, Lin W. Various clinical features of patients with anti-Hu associated paraneoplastic neurological syndromes: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2018 m. gegužės;97(18):e0649.

62. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, ir kt. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain J Neurol*. 2001 m. birželio;124(Pt 6):1138–48.
63. Rudzinski LA, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Britton JW. Extratemporal EEG and MRI findings in ANNA-1 (anti-Hu) encephalitis. *Epilepsy Res*. 2011 m. rugpjūčio;95(3):255–62.
64. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear autoantibodies. *Neurology*. 1998 m. kovo;50(3):652–7.
65. Toledano M, Britton JW, McKeon A, Shin C, Lennon VA, Quek AML, ir kt. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*. 2014 m. gegužės 6 d.;82(18):1578–86.
66. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, ir kt. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol*. 2018 m. rugpjūčio;25(8):1011–6.
67. 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 m. rugsėjo 11 d.;79(11):1094–100.
68. Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*. 2011 m. balandžio 12 d.;76(15):1355–7.
69. Wennberg R, Steriade C, Chen R, Andrade D. Frontal infraslow activity marks the motor spasms of anti-LGI1 encephalitis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2018 m. sausio;129(1):59–68.
70. Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, Desestret V, Joubert B, Honnorat J. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 m.;13:1756286420932797.
71. Kirmani BF, Barr D, Robinson DM, Pranske Z, Fonkem E, Bengte J, ir kt. Management of Autoimmune Status Epilepticus. *Front Neurol*. 2018 m.;9:259.
72. Hébert J, Gros P, Lapointe S, Amtashar FS, Steriade C, Maurice C, ir kt. Searching for autoimmune encephalitis: Beware of normal CSF. *J Neuroimmunol*. 2020 m. rugpjūčio 15 d.;345:577285.

73. Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*. 2019 m. rugpjūčio;60(8):1508–25.
74. Bien CG, Holtkamp M. „Autoimmune Epilepsy“: Encephalitis With Autoantibodies for Epileptologists. *Epilepsy Curr*. 2017 m.;17(3):134–41.
75. Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, Pichler V, Lang J, Glatter S, ir kt. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol*. 2018 m.;9:841.
76. Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol*. 2014 m. rugpjūčio;76(2):168–84.
77. Liang C, Chu E, Kuoy E, Soun JE. Autoimmune-mediated encephalitis and mimics: A neuroimaging review. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2023 m. sausio;33(1):19–34.
78. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis--Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience*. 2015 m. lapkričio 19 d.;309:68–83.
79. Wei YC, Liu CH, Lin JJ, Lin KJ, Huang KL, Lee TH, ir kt. Rapid progression and brain atrophy in anti-AMPA receptor encephalitis. *J Neuroimmunol*. 2013 m. rugpjūčio 15 d.;261(1–2):129–33.
80. Joubert B, Saint-Martin M, Noraz N, Picard G, Rogemond V, Ducray F, ir kt. Characterization of a Subtype of Autoimmune Encephalitis With Anti-Contactin-Associated Protein-like 2 Antibodies in the Cerebrospinal Fluid, Prominent Limbic Symptoms, and Seizures. *JAMA Neurol*. 2016 m. rugsėjo 1 d.;73(9):1115–24.
81. Boyko M, Au KLK, Casault C, de Robles P, Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol*. 2020 m. balandžio;267(4):1137–46.
82. Kotsenas AL, Watson RE, Pittock SJ, Britton JW, Hoyer SL, Quek AML, ir kt. MRI findings in autoimmune voltage-gated potassium channel complex encephalitis with seizures: one potential etiology for mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 m. sausio;35(1):84–9.
83. Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, McKeon A, Watson RE, Klein CJ, ir kt. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2015 m. gruodžio;2(6):e161.

84. Wagner J, Schoene-Bake JC, Malter MP, Urbach H, Huppertz HJ, Elger CE, ir kt. Quantitative FLAIR analysis indicates predominant affection of the amygdala in antibody-associated limbic encephalitis. *Epilepsia*. 2013 m. rugsėjo;54(9):1679–87.
85. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2010 m. balandžio;67(4):470–8.
86. Mut M, Schiff D, Dalmau J. Paraneoplastic recurrent multifocal encephalitis presenting with epilepsy partialis continua. *J Neurooncol*. 2005 m. kovo;72(1):63–6.
87. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol*. 2008 m.;10(3):131–7.
88. Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2014 m. birželio;27(3):361–8.
89. Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, ir kt. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011 m. sausio;18(1):19-e3.
90. Abbatemarco JR, Yan C, Kunchok A, Rae-Grant A. Antibody-mediated autoimmune encephalitis: A practical approach. *Cleve Clin J Med*. 2021 m. rugpjūčio 2 d.;88(8):459–71.
91. Hébert J, Day GS, Steriade C, Wennberg RA, Tang-Wai DF. Long-Term Cognitive Outcomes in Patients with Autoimmune Encephalitis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2018 m. rugsėjo;45(5):540–4.
92. Fang Z, Yang Y, Chen X, Zhang W, Xie Y, Chen Y, ir kt. Advances in Autoimmune Epilepsy Associated with Antibodies, Their Potential Pathogenic Molecular Mechanisms, and Current Recommended Immunotherapies. *Front Immunol*. 2017 m.;8:395.
93. Wong SH, Saunders MD, Lerner AJ, Das K, Hart IK. An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody-positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 m. spalio;81(10):1167–9.
94. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, ir kt. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain J Neurol*. 2013 m. spalio;136(Pt 10):3151–62.

95. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, ir kt. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 m. liepos;92(7):757–68.
96. Li D, Huang T, Zhang F, Zhang X, Dou J, Wang C, ir kt. Long-term efficacy and safety of different corticosteroid courses plus mycophenolate mofetil for autoimmune encephalitis with neuronal surface antibodies without tumor. *Front Immunol*. 2023 m.;14:1195172.
97. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, ir kt. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 m.;11:1756285617722347.
98. Lee WJ, Lee ST, Byun JI, Sunwoo JS, Kim TJ, Lim JA, ir kt. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology*. 2016 m. gegužės 3 d.;86(18):1683–91.
99. Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, ir kt. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2016 m. spalio;13(4):824–32.
100. Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, ir kt. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2017 m. sausio 24 d.;88(4):366–70.
101. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, Serrano-Castro PJ. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018 m. liepos;59:72–6.
102. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Contin Minneap Minn*. 2016 m. vasario;22(1 Epilepsy):132–56.
103. Feyissa AM, López Chiriboga AS, Britton JW. Antiepileptic drug therapy in patients with autoimmune epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017 m. liepos;4(4):e353.
104. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, ir kt. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012 m. rugpjūčio;17(1):3–23.
105. Minicucci F, Ferlisi M, Brigo F, Mecarelli O, Meletti S, Aguglia U, ir kt. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2020 m. sausio;102:106675.
106. Hanada T. Iontropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules*. 2020 m. kovo 18 d.;10(3):464.

107. Santoro JD, Filippakis A, Chitnis T. Ketamine use in refractory status epilepticus associated with anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav Rep.* 2019 m.;12:100326.
108. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Kazina CJ, Gillman LM. Plasmapheresis for refractory status epilepticus, part I: A scoping systematic review of the adult literature. *Seizure.* 2016 m. gruodžio;43:14–22.
109. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, ir kt. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 m. kovo 1 d.;92(8):897–907.
110. Kvam KA, Stahl JP, Chow FC, Soldatos A, Tattevin P, Sejvar J, ir kt. Outcome and Sequelae of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol Seoul Korea.* 2024 m. sausio;20(1):3–22.
111. Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, Rheims S, Ducray F, Picard G, ir kt. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *J Neurol.* 2020 m. liepos;267(7):2083–9.
112. Holzer FJ, Seeck M, Korff CM. Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: from concepts to therapies. *Expert Rev Neurother.* 2014 m. spalio;14(10):1181–202.
113. Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2015 m.;15(12):1391–419.