

21例抗GABA_BR脑炎的临床特征分析

冯雪丹, 于莎莎, 李 阳, 张玉婧, 王怀璐

摘要: **目的** 总结分析21例抗 γ -氨基丁酸B受体脑炎(抗GABA_BR脑炎)的临床特点、治疗方案及临床预后。**方法** 回顾性收集北京丰台右安门医院神经内科2012年10月至2019年12月连续收治的抗 γ -氨基丁酸B受体脑炎住院患者的临床资料。通过门诊复诊或电话进行随访,良好预后定义为mRS评分 ≤ 2 分。分析病例的临床特征、治疗及预后转归。**结果** 共纳入21例患者,中位年龄为57(11~77)岁,男性14例,女性7例。主要临床症状表现为癫痫发作21例,认知障碍19例,精神症状19例,语言障碍/缄默14例,睡眠障碍13例,意识水平下降13例,不自主运动7例,自主神经功能障碍6例,共济失调1例,9例伴发肺癌。脑电图异常11例(11/14),头颅MRI异常12例(12/21)主要累及颞叶。21例患者血清及脑脊液GABA_BR抗体检测均阳性。17例给予一线免疫治疗,除3例显示治疗无效外,其他患者均治疗反应良好。中位随访16(3~30)m期间,11例预后良好,9例死亡,4例复发。**结论** 本组抗GABA_BR受体脑炎发病以中老年男性多见,临床症状主要表现为边缘性脑炎症状,以癫痫和神经精神障碍症状为主,癫痫主要为难治性癫痫,患者合并肺癌的比例高,尤其肺癌。多数患者对免疫治疗反应良好,预后较佳,合并肺癌的患者预后较差。

关键词: 抗GABA_BR脑炎; 边缘性脑炎; 自身免疫; 脑脊液; 肺癌

中图分类号:R373.3⁺1

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical Characteristica of 21 Cases Series with Anti- γ -aminobutyric Acid B Receptor Encephalitis FENG Xuedan, YU Shasha, LI Yang, et al. (Department of Neurology, Beijing Youanmen Hospital, Beijing 100069, China)

Abstract: **Objective** To summarize the clinical characteristics, treatment and outcome of 21 patients with anti- γ -Aminobutyric acid-B receptor (GABA-B) encephalitis. **Methods** The clinical data of inpatients with anti-GABA_BR encephalitis at Neurology Department of Beijing Youanmen Hospital from October 2012 to December 2019 were retrospectively collected. all patients were followed up by outpatient visits or telephone. The good prognosis was defined as a mRS of 0 to 2 points. The clinical feature, treatment and followed-up outcome were analyzed. **Results** A total of 21 patients were included in this analysis, with a median age of 57 years (range: 11 ~ 77 years) and 14 males. The major clinical manifestations included seizures (21/21), cognitive impairment (19/21), psychiatric symptoms (19/21), involuntary movement (7/21), speech impairment/silence (14/21), sleep disorders (13/21), disturbance of consciousness (13/21), involuntary movement (7/21), autonomic nervous dysfunction (6/21) and ataxia (1/21). Lung cancer was detected in 9 (9/21) patients. Electroencephalogram (EEG) showed mild to moderate abnormal changes in 11 (11/14) cases. The head magnetic resonance imaging showed abnormal signals in 12 (12/21) cases, with the most involved area in temporal lobe. All the 21 patients showed anti-GABA_BR positive in serum and cerebrospinal fluid. 17 patients received the first-line immunotherapy, except 3 patients showing no effect, all the other patients responded well to the treatment. During a median follow-up of 16 (range: 3 ~ 30 months), 11 cases had good prognosis, 9 cases died, and 4 cases had recurrent encephalitis. **Conclusion** The cases series with anti-GABA_BR encephalitis and limbic encephalitis presentation were more common in middle-aged and elderly men. The main clinical symptoms were epilepsy and neuropsychiatric disorders, and most epilepsy were refractory epilepsy. The proportion of concomitant tumor in the patients with this disorder was high, especially lung cancer. Most of these patients responded well to immunotherapy and had a good prognosis, and the patients with lung cancer had a relatively poor prognosis.

Key words: Anti- γ -aminobutyric Acid B receptor encephalitis; Limbic encephalitis; Autoimmune; Cerebrospinal fluid; Lung cancer

抗 γ -氨基丁酸B受体(γ -aminobutyric acid-B receptor, GABA_BR)是一种G蛋白偶联的跨膜蛋白,激活后引起钾离子通道开放,使神经元发生超极化,

收稿日期:2020-05-15;修订日期:2020-08-03

基金项目:北京市丰台区卫生健康系统科研项目(No. 2017-83)

作者单位:(北京丰台右安门医院神经内科,北京 100069)

通讯作者:冯雪丹, E-mail: xd.feng@foxmail.com

产生抑制效应^[1],该受体广泛分布在边缘叶、基底核、小脑等处。抗 GABA_BR 脑炎是由于体内产生了针对 GABA_BR 的特异性抗体,导致 GABA 不能正常发挥神经抑制作用,通常表现为以癫痫发作、记忆力减退、精神行为异常、意识障碍为主要特征边缘性脑炎症状^[2]。自 2010 年由 Lancaster 等^[3]首次报道抗 GABA_BR 脑炎以来,东西方国家陆续有病例报道。该型脑炎在临床并不常见,我们总结该类疾病患者临床特点及治疗转归为临床医生对该疾病的认识、诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集北京丰台右安门医院神经内科 2012 年 10 月至 2018 年 12 月连续收治的 21 例抗 GABA_BR 脑炎住院患者的临床资料,诊断依据参考 2016 年 Lancet Neurology 发表的自身免疫性脑炎诊断标准^[4]以及《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[5],回顾性分析该组病例的临床特点、实验室检查(血、脑脊液)、脑电图、头颅 MRI 和胸部 CT 等辅助检查,治疗方案及患者的病情转归。

1.2 抗 GABA_BR 抗体检测 应用间接免疫荧光染色试剂盒(欧蒙公司,德国,FAH2d-6)检测抗 GABA_B受体、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体、接触蛋白相关样蛋白-2(CASPR2)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体、富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)等抗体。

1.3 临床治疗和随访 临床治疗方案主要采用免疫治疗及抗癫痫、感染、躁动等对症支持治疗。一线免疫治疗包括糖皮质激素和静注人免疫球蛋白(IVIg),具体方案参照《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[5]。

所有病例通过门诊复诊或电话随访,随访时间 3~30 m,中位时间 16 m。采用 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)^[6]评价其生活能力状态。mRS 评分 ≤ 2 分定义为预后良好,mRS 评分 ≥ 3 分定义为预后不良。患者在症状好转或者稳定 2 m 以上重新出现症状,或者症状加重(mRS 评分增加 1 分以上)定义为复发。

1.4 统计学处理 本研究为描述性研究。计量资料以中位数(四分位间距)表示,计数资料以例

数或百分比(%)表示。

2 结果

共诊断 21 例患者,中位年龄为 57(11~77)岁,其中男性 14 例,女性 7 例。所有患者均有边缘性脑炎表现,血清及脑脊液抗 GABA_BR 抗体检测均阳性。

2.1 临床表现 ①前驱症状:发病前 2 w 内出现前驱症状者 7 例,其中出现头痛 3 例、感冒 2 例、中耳炎 1 例,发热 1 例。②起病形式:除 1 例以左上肢麻木无力起病、2 例以精神行为异常起病外,其余 18 例均以癫痫发作起病。③临床表现:包括癫痫、认知障碍、精神行为症状、语言障碍/缄默、睡眠障碍、意识障碍、共济失调、不自主运动及自主神经功能障碍(见表 1)。从临床症状出现到确诊中位时间为 31 d(9~190 d)。④合并肿瘤情况:9 例经病理活检确诊为肺癌,其中 8 例为小细胞肺癌,1 例为肺大细胞神经内分泌癌。从临床症状出现到确诊肿瘤中位时间为 13 w(8~25 w)。

2.2 实验室检查 所有患者在免疫治疗前进行腰椎穿刺检查,其中 3 例颅压升高(200~330 mmH₂O,1 mmH₂O=0.00098 kPa),8 例脑脊液白细胞升高[(8~275)个/mm³,正常值 ≤ 8 个/mm³],7 例蛋白升高[(46~291)mg/dl,正常值 8~43mg/dl];所有患者均行血清及脑脊液抗 GABA_BR 抗体检测,21 例患者血清及脑脊液均阳性;全部行针对细胞内抗原抗体检测,5 例阳性(24%),分别是 1 例血清及脑脊液抗 Hu 均阳性;3 例血液抗 Hu 阳性,脑脊液阴性;1 例血清及脑脊液抗 Hu 抗体弱阳性伴血及脑脊液抗 SOX1 强阳性(见表 2)。

2.3 脑电图检查 21 例患者中有 14 例行脑电图检查,其中重度异常 3 例,中度异常 2 例,轻度异常 5 例,界限脑电图 2 例,正常 2 例。多表现为局灶性或弥漫性慢波,以额颞叶多见,3 例伴异常癫痫样放电(见表 2)。

2.4 影像检查 21 例患者 18 例行头 MRI 检查,影像显示异常者 12 例(12/18)。头 MRI 异常表现为 DWI、T₂WI、FLAIR 序列异常信号,其中颞叶内侧(包括海马)7 例,额顶叶 1 例,脑室旁 1 例,枕叶 2

例,胼胝体1例,半卵圆中心1例(见表2)。肺部CT检查发现肺部占位5例,肺门纵隔淋巴结肿大4例。

2.5 治疗及随访结果 21例中共17例给予一线免疫治疗,4例未进行免疫治疗。接受免疫治疗的患者,除3例显示治疗无效外,其他患者均治疗反应良好。其中12例联合使用激素及丙种球蛋白,3例单独使用丙球,2例单独使用激素,2例加用吗替麦考酚酯,10例(53%)入住重症监护室,9例使用呼吸机辅助通气,使用呼吸机支持的中位时间为

288 h (24 ~ 864 h)。在9例合并肺癌的患者中,5例接受了化疗伴(不伴)放疗。

出院后门诊复诊或电话随访,其中预后良好11例,包括3例肺癌化疗后患者;预后不良1例;死亡9例,其中7例确诊为肺癌。死亡原因分别是:肺部感染4例,心力衰竭1例,癫痫持续状态2例,死因不明2例。4例经历复发,复发时间分别是16 w、12 w、116 w、32 w。不伴肿瘤的脑炎患者遗留记忆力障碍4例,癫痫发作3例,死亡3例(未明确肿瘤诊断)(见表2)。

表1 21例抗GABAB受体脑炎患者的临床表现

例序	年龄(岁)/性别	前驱症状	癫痫发作	认知障碍	精神行为异常	言语障碍	睡眠障碍	共济失调	意识障碍	不自主运动	自主神经功能失调	重症监护室	肿瘤	从症状出现到肺癌确诊时间(w)
1	55/男	感冒	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	LCNEC	12
2	57/男	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	SLCL	16
3	62/男	头痛	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	SCLC	8
4	44/男	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
5	56/男	头痛	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	SCLC	9
6	73/男	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	
7	60/男	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	SCLC	9
8	48/男	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	
9	63/男	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	
10	39/女	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
11	64/男	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	
12	62/女	中耳炎	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	SCLC	17
13	77/女	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	
14	11/男	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	
15	49/女	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	
16	45/女	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	SCLC	25
17	57/男	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	SCLC	13
18	61/女	发热	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	SCLC	16
19	66/男	感冒	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	
20	45/男	头痛	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
21	75/女	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	

注:SCLC:小细胞肺癌;LCNEC:肺大细胞神经内分泌癌;+:有;-:无

表 2 21 例抗 GABA_B 受体脑炎患者的化验检查及治疗转归

脑脊液异常发现	抗 GABA-B 受体抗体		其他抗体	脑电图	头颅 MRI 异常信号 (T ₂ /FLAIR)	免疫治疗	mRS(分)		复发	随访 (m)
	血	脑脊液					入院	随访		
白细胞 8 mm ³	+	++	Hu	ND	双侧颞叶海马、胼胝体	激素 + 丙球	4	6		12
蛋白 64 mg/dl	+	+	-	左颞慢波、单个尖波	正常	激素 + 丙球	4	0		24
颅内压 > 330 mmH ₂ O	+	+	-	双侧各导联慢波, 双额中幅慢波	双侧基底节	激素 + 丙球	2	6		12
蛋白 0.46 mg/dl	+	+	-	界限脑电图	正常	激素 + 丙球	3	1	是	30
白细胞 275 mm ³										
正常	++	++	-	轻度异常	正常	丙球	3	6		12
正常	+	++	-	未见异常	正常	丙球	3	0		28
蛋白 64 mg/dl	++	++	-	未见异常	双侧额叶、侧脑室旁	ND	5	6	是	12
蛋白 291 mg/dl	+++	+++	-	ND	ND	激素	3	0		30
正常	+	+	Hu	ND	ND	激素 + 丙球	5	6		6
正常	+++	+++	-	ND	ND	激素 + 丙球	2	0		30
颅内压 > 330 mmH ₂ O,	+	+	-	ND	正常	ND	5	6		12
白细胞 14 mm ³										
正常	+++	+++	Hu	ND	双侧基底节	激素	3	6	是	18
正常	+	+	Hu	界限脑电图	右侧半卵圆中心	激素 + 丙球	2	6		24
颅压 195 mmH ₂ O	+	+	-	ND	右侧海马	丙球	2	1		18
白细胞 41 mm ³	+	+	-	癫痫样放电	左侧颞叶、海马、枕叶	激素 + 丙球	4	1	是	16
白细胞 15 mm ³	+++	+	-	双侧前头部棘波、尖波, 双侧前头部中波幅慢波	正常	激素 + 丙球	3	0		17
白细胞 18 mm ³	+	+	-	轻度异常	左侧颞叶	激素 + 丙球	5	6		24
蛋白 80 mg/dl										
白细胞 82 mm ³	+	+	-	中度异常	右侧枕叶	激素 + 丙球	3	1		4
蛋白 50 mg/dl										
白细胞 148 mm ³	+	+	-	癫痫样放电	双侧海马	ND	3	4		5
蛋白 0.48 mg/dl										
白细胞 25 mm ³	+++	+++	-	轻度异常	双侧海马区	激素 + 丙球	3	1		3
正常	++	++	Hu, SOX1	正常	双侧颞叶	ND	3	2		9

注: + : 阳性; ++ : 强阳性; - : 阴性; mRS: 改良 Rankin 量表; ND: 未完成或未使用

3 讨论

抗 GABA_BR 脑炎多发生于中老年男性患者, 早期最突出的特征是各种类型的癫痫发作和神经精神症状, 抗癫痫药通常无效但对免疫治疗有反应, 癫痫发作与疾病活动性有一定的关联^[3,7]。各种神经精神症状多表现为性格改变(焦虑、抑郁、狂躁)、近事记忆减退、精神行为异常、意识障碍、睡眠障碍等^[2,3,5,7]。当累及脑干、小脑等部位时, 患者可表现为眼阵挛-肌阵挛综合征、共济失调、舞蹈病、脑干脑炎的症状^[2,8-10]等。与以往报道一致, 本组 21 例患者均有癫痫发作, 大部分表现为全身强直阵挛发作, 少数为精神运动性发作, 大多数很快进展为癫痫持续状态。本组病例精神行为异常表现为焦虑、抑郁、易激惹、躁狂、幻觉等, 程度较抗 N-甲基-D-天冬氨酸

受体(NMDAR)脑炎患者轻且持续时间短, 躁狂、攻击行为也较少发生。病例 7 出现小脑性共济失调症状, 与 GABA_BR 分布于小脑有关^[9]。病例 14 先天“语言发育迟缓”, 其与抗 GABA_BR 脑炎的相关性, 以及该病是否存在基因易感性需进一步证实。同既往报道一致, 该病在发病前无明确感染史, 可存在前驱症状, 如头痛、类流感样症状^[11]。病例 16 在发病前 3 d 有外伤史, 外伤与该病的关系尚不确定。

抗 GABA_BR 脑炎患者约一半以上合并肿瘤, 多为小细胞肺癌^[2-5,7,12], 也有其他肿瘤如胸腺瘤^[10]、食管癌^[2]、黑色素瘤^[9]等。肿瘤通常在本病发生半年内发现, 患者因合并不同肿瘤出现不同症状^[2,3]。本组病例最终确诊 9 例(42.9%)合并肺癌, 其中病例 1 为肺大细胞神经内分泌癌, 其余均为小细胞未

分化癌。7例为出院后确诊,确诊时间均在发病后半年内。因此应对所有抗 GABA_BR 脑炎患者进行随访并鼓励患者及时行肿瘤筛查,尤其是发病半年内的肿瘤筛查极其重要。

抗 GABA_BR 脑炎患者脑脊液常规生化检查可显示非特异性炎性变化,如白细胞、蛋白质水平增高及免疫球蛋白 IgG 升高。本组患者颅内压升高 3 例,脑脊液常规及生化检查异常者 17 例,提示炎症在抗 GABA_BR 脑炎发病机制中起重要作用。脑脊液和(或)血清中发现 GABA_BR 抗体是确诊本病的特异性指标^[5]。血清检测 GABA_BR 抗体假阳性率低但假阴性率较高^[7],而脑脊液检测比血清检测能更好地预测临床复发^[2]。本组所有患者脑脊液和血清中均检测出抗 GABA_BR 抗体,脑脊液抗体滴度高于、等于或低于血清。抗 GABA_BR 脑炎常与其他副肿瘤性自身免疫性抗体叠加存在。当存在细胞内抗原抗体时,即使抗体滴度较低,患者也常合并肿瘤,免疫治疗效果一般不佳^[4,13,14]。研究显示抗 Hu 抗体是本病中最常见的叠加抗体,与小细胞肺癌有强关联^[11,12,14]。在本组病例也如此,5 例合并抗 Hu 抗体阳性患者中 4 例合并肺癌,病情严重并死亡。另外 1 例抗 Hu、SOX1 抗体多重阳性的患者病情相对较轻,出院后一直未行肿瘤筛查。

既往报道中大约 2/3 的病例在磁共振 T₂ 加权相和 FLAIR 相上显示单侧或双侧颞叶、海马高信号,有些患者头颅 MRI 表现为非特异性改变或正常^[3,7]。本组中约半数患者头 MRI 有异常信号,最易受累的部位为颞叶海马、额顶叶次之。该疾病患者脑电图通常显示单侧或双侧前颞叶的慢波和(或)癫痫样放电^[3,7],本组病例脑电图检查结果基本同既往报道。

有研究显示,抗 GABA_BR 脑炎患者接受免疫治疗后,约 90% 的神经功能缺损症状好转,对治疗有效的患者中约 50% 的患者神经精神等症状可以完全恢复,但也有约 20% 的病例会复发^[13]。大多数患者不需要长期抗癫痫治疗,免疫治疗是控制和防治癫痫发作的重要治疗措施。肺部感染是重症病例的严重并发症,患者因同时合并中枢性低通气,极易引发呼吸衰竭。由于肺部感染、癫痫发作及使用镇静药物等因素,本研究约 2/3 患者出现不同程度的意识水平下降,约半数的患者入住重症监护室。无论合并肿瘤与否,接受一线免疫治疗的 17 例患者大部分对治疗反应良好。出院后随访患者预后出现两极分化:5 例患者完全恢复,其中包括 1 例小细胞肺癌化疗后的患者;6 例存在轻至中度神经功能障碍,包括轻度的认知功能障碍、精神行为异常、癫痫;1 例重度神经功能障碍;9 例死亡。复发 4 例,其中 1 例在出院

后 3 y 经历了复发。总结本组病例的临床预后,不伴肿瘤的患者预后良好,无明显或轻度后遗症;合并肿瘤的患者大部分病情严重、预后不良,死亡率高,抗肿瘤不及时和肿瘤并发症都可能是造成死亡的原因。

总之,对于表现为边缘性脑炎症状的患者或新发不明原因性癫痫的患者,应及时进行血清和(或)脑脊液抗 GABA_BR 抗体检测,以确诊是否为抗 GABA_BR 脑炎并及时采取免疫治疗。不论是否合并肿瘤,多数患者对免疫治疗反应良好。不伴肿瘤的患者经免疫治疗后一般预后较佳,合并肿瘤的患者通常预后较差。对于确诊抗 GABA_BR 脑炎的患者,应及时筛查合并肿瘤情况,对合并肿瘤者及时给予抗肿瘤治疗,避免肿瘤相关的严重并发症。

[参考文献]

- [1] Kerr DI, Ong J. GABAB receptors [J]. *Pharmacol Ther*, 1995, 67 (2):187-246.
- [2] Mundiyanapurath S, Jarius S, Probst C, et al. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brainstem encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 259(1/2):88-91.
- [3] Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1):67-76.
- [4] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4):391-404.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2):91-98.
- [6] Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome [J]. *Neurology*, 2015, 84(4):359-366.
- [7] Guan HZ, Ren HT, Yang XZ, et al. Limbic Encephalitis Associated with Anti- γ -aminobutyric Acid B Receptor Antibodies: A Case Series from China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(22):3023-3028.
- [8] Krüer MC, Hoeflberger R, Lim KY, et al. Aggressive course in encephalitis with opsoclonus, ataxia, chorea, and seizures: the first pediatric case of γ -aminobutyric acid type B receptor autoimmunity [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5):620-623.
- [9] Jarius S, Steinmeyer F, Knobel A, et al. GABAB receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia [J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 256(1/2):94-96.
- [10] Alexopoulos H, Dagklis IE, Akrivou S, et al. Autoimmune encephalitis with GABAB antibodies, thymoma, and GABAB receptor thymic expression [J]. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014;1(4):e39.
- [11] Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, Haensch CA, et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: A case series [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(9):965-972.
- [12] Boronat A, Sabater L, Saiz A, et al. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD associated neurologic disorders [J]. *Neurology*, 2011, 76(9):795-800.
- [13] Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update [J]. *Neurol Oncol*, 2014, 16(6):771-778.
- [14] Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients [J]. *Neurology*, 2013, 81(17):1500-1506.