

Rasmussen脑炎发病机制的研究现状

刘 东^{1,2}, 栾国明^{3,4,5*}

¹首都医科大学附属北京天坛医院, 北京

²首都医科大学三博脑科医院, 北京

³首都医科大学三博脑科医院神经外一科, 北京

⁴癫痫病临床医学研究北京市重点实验室, 北京

⁵北京脑重大疾病研究院癫痫研究所, 北京

收稿日期: 2021年11月24日; 录用日期: 2021年12月28日; 发布日期: 2022年1月4日

摘 要

Rasmussen脑炎(Rasmussen encephalitis, RE)是一种罕见, 儿童时期起病, 常累及一侧大脑半球的慢性炎症性疾病, 表现为难治性局灶性癫痫、部分性癫痫持续状态(epilepsia partialis continua, EPC)和进行性加重的神经功能缺损症状如偏瘫、偏盲和智力减退等。近半个世纪以来, 尽管对于这种严重致残性疾病的研究不断取得重大进展, 但该病的病因至今尚不明确, 大脑半球离断术仍是临床治疗最重要的方法。本文就RE发病机制的研究现状做一综述, 供同行参考。

关键词

Rasmussen脑炎, 癫痫, 发病机制, 病毒感染, 自身免疫

The Pathogenesis and Research Status of Rasmussen Encephalitis

Dong Liu^{1,2}, Guoming Luan^{3,4,5*}

¹Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing

²Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing

³Department of Neurosurgery, Sanbo Brain Hospital, Capital Medical University, Beijing

⁴Beijing Key Laboratory of Epilepsy, Beijing

⁵Center of Epilepsy, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing

Received: Nov. 24th, 2021; accepted: Dec. 28th, 2021; published: Jan. 4th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Rasmussen encephalitis (RE) is a rare, childhood onset, and chronic encephalitis involving one side of the hemisphere. This disease manifested as refractory focal epilepsy, epilepsia partialis continua (EPC) and progressive neurological deficits such as hemiplegia, hemianopia and mental retardation. For nearly half a century, the significant progress of the disease has been made significant progress, but the pathogenesis of the disease is not clear, the hemispherotomy is still the most effective clinical treatment. This paper will review the pathogenesis of RE for colleague's reference.

Keywords

Rasmussen Encephalitis, Pathogenesis, Epilepsy, Virus Infection, Autoimmunity

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

1958年,加拿大蒙特利尔神经病学研究所 Theodore Rasmussen 及其同事报道 3 例由于大脑慢性局灶性炎症所致的局灶性癫痫病例,命名为 Rasmussen encephalitis (RE) [1]。根据 Rasmussen 的描述,RE 患儿儿童脑组织的病理学特点主要是神经元丢失、淋巴细胞浸润和小胶质细胞结节,和其他病毒性脑炎相似。因而 Rasmussen 提出本病的病因可能为病毒感染所致[2],但之后相关研究一直未发现病毒感染的直接证据[3] [4],多数人认为是一种自身免疫介导的炎症性疾病。目前关于 RE 的发病机制主要集中在两方面:其一为病毒感染学说;其二为自身免疫炎症反应学说。本综述分述如下。

2. RE 的病毒感染学说

病毒感染与 RE 的发生一直是神经学家关注的热点。由于 RE 患者的临床表现和脑组织病理学特点极具类似于病毒性脑炎,因此许多研究人员认为是病毒感染诱发了 RE 患者脑组织的炎症反应导致上述病理变化[2]。近几十年来,国内外许多研究陆续发现病毒感染与 RE 发生的相关证据。Walter 等人的研究中利用聚合酶链反应方法,对 2 例 RE 患者脑组织中的疱疹病毒家族成员的脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)进行了特异性扩增,检测到 Epstein-Barr (EB)病毒的扩增片段,据此提出 RE 的发生可能与 EB 病毒感染有关[5]; Power 等人的研究检测到 RE 患者脑组织人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)抗原多存在于神经元、星形细胞、胶质细胞和内皮细胞中,从而推断 RE 的发生可能与 HCMV 感染有关[6]; Jay 等人从 10 例 RE 患者脑组织分别提取的 DNA 进行聚合酶链反应,其中 6 例患者出现 HCMV 特异性扩增片段,另外 2 例则出现单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)的特异性扩增片段[7]。McLachlan 等利用更昔洛韦抗病毒治疗 4 例早期 RE 患者,3 例患者症状有不同程度的缓解[8]; Merkler 等利用淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)感染幼鼠,免疫系统中病毒特异性细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)可消除除神经元之外的大多数组织中 LCMV,但病毒可在幼鼠神经元中持续存在,它既不能被 CTL 清除,也不引起免疫损伤,却能诱发成年鼠 LCMV 的再感染,其脑组织炎性改变与 RE 病理表现相似[9],据此 Merkler 提出病毒“似曾

相识学说(déjà vu 假说)”, 认为这种感染-再激活模式可能与 RE 的发生有关。Takahashi 等研究发现, 近一半的 RE 患者癫痫发作前有病毒感染史和(或)疫苗接种史[10]。栾国明等对 4 例 RE 患者脑组织人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)抗原检测发现, 有 3 例患者脑组织 HPV 抗原阳性, 从而推测早期 HPV 感染可能导致 RE 的发生[11]。总之, 虽然上述研究均从 RE 患者的脑组织中检测出病毒的组分, 没有任何研究小组从脑组织中分离检测出感染性病毒颗粒; 此外还有少数病毒核酸检测阴性的报道。故 RE 发病与感染的关系, 尚需大量收集 RE 患者脑组织样本进行深入的研究予以阐明。

3. 自身免疫炎症反应学说

RE 发病的自身免疫炎症反应学说主要包括谷氨酸受体抗体介导的体液免疫、神经胶质细胞和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫。

3.1. 谷氨酸受体抗体介导的体液免疫

近些年来, 谷氨酸受体学说在 RE 发病机制的研究进展中尤为突出。谷氨酸受体分为促离子型谷氨酸受体(ionotropic GluRs, iGluRs)和促代谢型谷氨酸受体(metabotropic GluRs, mGluRs), 它们在中枢神经系统具有重要功能。促离子型谷氨酸受体主要分为三种类型: N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)型, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸酯(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPA)型和红藻氨酸型。NMDA 类型 GluR 形式为异四聚体, 通常由两个 GluN1 亚基和两个 GluN2(A-D)或 GluN3(A-B)亚基组成, 因 NMDA 型 GluR 亚基具有分子多样性, 它在神经系统发育、突触可塑性、学习和记忆等方面均有重要生理作用, 同时 NMDA 类型 GluR 也参与了缺血性脑血管病、神经变性疾病和癫痫等疾病的病理过程[12] [13]。1993 年, Rogers 率先在 RE 患者体内发现谷氨酸受体-3(GluR3)的抗体, 后续实验中, 利用 GluR3 融合蛋白免疫家兔, 其中有 50%产生抗体的家兔出现癫痫症状, 其双侧大脑半球病理学特征与 RE 相似, 应用反复血浆置换降低家兔血清中的 GluR3 抗体滴度后, 癫痫发作频率明显减少; 进一步将上述血浆反复置换的方法应用于治疗患儿, 临床效果与动物实验一致, 因此考虑 RE 可能是一种通过 GluR3 抗体介导的自身免疫性疾病[14] [15]。后来的研究提出 GluR3 参与神经元兴奋毒性损伤和补体介导的细胞损伤, 通过直接过度刺激受体离子通道或间接通过复合物介导细胞死亡的方式来损害神经元及星型胶质细胞[15]。Takahashi 等人研究中, 在 RE 患者的血清和脑脊液中检测到具有诱导突触可塑性和发育的抗 GluN2B 的自身抗体[13]。随着谷氨酸受体抗体学说研究的不断深入, 许多可以激活谷氨酸受体使神经元及胶质细胞兴奋的抗体陆续在 RE 患儿体内发现, 如细胞质突触前蛋白 Munc18 的抗体、抗谷氨酸受体 ϵ 2 自身抗体和烟碱型乙酰胆碱受体 α 7 抗体[12] [16] [17]。但也有不同的研究结果, 例如 Levite 等在 1999 年就发现 GluR3B 肽免疫 BALB/c, C3H/HeJ, SJL/J 品系小鼠与 RE 患者脑组织的病理变化极具相似, 但不能复制癫痫, 即使诱导进入脑内进而破坏血脑屏障也不能产生癫痫的病理。有作者发现谷氨酸受体抗体对 RE 并不是特异的, 也可见于其他类型癫痫中, 尤其是顽固性“灾难性癫痫”。同时也存在 RE 患儿抗谷氨酸受体抗体为阴性的情况[18]。因此, 谷氨酸受体抗体介导的体液免疫学说也存在一定局限性, 尚不能够完全揭示 RE 的发病机制。

3.2. 神经胶质细胞和 T 淋巴细胞介导的细胞免疫损伤

有研究认为除了谷氨酸受体抗体介导的体液免疫学说外, T 淋巴细胞介导的免疫应答也是导致 RE 患者脑组织发生炎症反应的重要机制。在 RE 患者脑组织中, T 淋巴细胞介导的免疫应答机制被激活可能是患者体内特异性抗原所致。1999 年, Levite M 等在 RE 动物模型中发现了抗 GluR3B 的 T 细胞, 并认为 CTL 介导的自身免疫反应在 RE 的发病中起主要作用[19]。Tilman 等人对 RE 患者脑组织病理研究显

示, 星形胶质细胞的凋亡及随后的神经元丢失是 RE 特征性表现, 而其他疾病患者、健康对照组则无此病理改变。这些组织中的星形胶质细胞显示了 I 型组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)-I 的上调表达。由此认为, CTL 的特异性攻击可能导致 RE 患者神经元的丢失, 而星形胶质细胞的丢失在神经元功能丧失、诱导癫痫以及加速神经元细胞死亡中可能起一定的作用[20]。Gahring 等进一步发现 CTL 攻击神经元后, 释放颗粒酶 B (Granzyme B, GB)促进神经元的凋亡[21]。2002 年, Bien CG 等发现富含 GB 的 CD8⁺ T 淋巴细胞直接附着于 MHC-I 类分子阳性的神经元, 提出 RE 的发病机制可能是 CTL 介导的神经元损伤[22] [23]。2005 年, Tekgul H 等支持 RE 的发病机制为 CD8⁺ T 淋巴细胞介导的免疫反应, 而白介素-6 (interleukin 6, IL-6)的增加显示了炎症的严重性[24]。2007 年 Bauer J 等进一步印证了星形细胞凋亡和随后的神经元缺失是 RE 的特征性表现, 且在皮层和白质均可出现[25]。2009 年, Takahashi 对 RE 患者的脑脊液进行分析, CD34、CD44 和 CD84 T 淋巴细胞比例在整个病程中均增高, 其中 CD4⁺ T 细胞逐渐增加而 CD84-T 细胞逐渐减少, CD3⁺ T 细胞水平为波浪形, 早期增加, 中期降低, 后期再次升高[10], 提示 T 细胞参与神经元的损伤。Takahashi 等又检测了 20 例 RE 患者的血清及脑脊液的抗 NMDA-GluR-ε 2 亚单位抗体(GluR 的一种亚型)及其抗原决定簇, 认为抗 GluRε 2 抗体可能是伴有/不伴有 EPC 的 RE 的一种诊断性标志, 周围血循环中的 GluRε 2 刺激并激活 T 细胞, 由此推测是细胞免疫及随后发生的抗 GluRε 2 的体液免疫促成了 RE 的病理生理学过程[10] [26]。随即对 18 例患者脑脊液中 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)型谷氨酸受体抗体进行了检测, 发现 GluN2B 和 GluN1 受体抗体水平明显高于对照组患者且癫痫发作频率越高其抗体滴度越高[27]。Mirones 等人的研究发现细胞毒性 T 淋巴细胞在 RE 患者脑组织内浸润损伤区域表达趋化因子受体 3 (chemokine receptor 3, CXCR3), 而神经元和星形胶质细胞在相同区域表达 CXCL10, 通过 CXCR3-CXCL10 轴参与激活刺激细胞毒性 T 的淋巴细胞导致患者脑组织发生病理变化而这种趋化现象可能被用来作为药物治疗的潜在靶点[28]。Khojah 等人通过对 7 例患者脑组织进行免疫组织化学染色发现大部分是表达 CD103 和 CD69 的 CD8 阳性永久型 T 淋巴细胞并贯穿于炎症反应的整个过程, 临床上早期利用那他珠单抗等单克隆抗体可有效阻止 T 淋巴细胞通过血脑屏障从而达到抑制免疫炎症反应延缓病情的进展[29]。

综上, 关于 RE 的病因目前存在病毒感染、谷氨酸受体抗体介导的体液免疫和神经胶质细胞和 T 细胞介导的免疫损伤等自身免疫炎症反应学说, 虽然上述学说可在 RE 患者脑组织病理学研究中或多或少得到一些证据支持, 单一学说均不能完全解释 RE 的发病机制。而临床上根据上述发病学说给予患者抗病毒、血浆置换和免疫抑制剂等治疗, 可在一定程度上改善 RE 患者的临床症状, 说明病毒感染、自身免疫和 T 细胞免疫均参与了 RE 的发生发展, 三者之间可能存在一定关联, 促进疾病的进一步发展[30] [31] [32] [33]。此外, 由于 RE 为一种罕见病, 发病率低, 致使癫痫临床诊治中心能够获得的临床样本量偏小, 成为制约研究 RE 相关发病机制的关键因素。为此, 国际上于 2011 年由约翰霍普金斯医学院和加州大学洛杉矶分校大卫格芬医学院共同发起 RE 国际组织转移计划, 目前已得到许多国家大型癫痫临床诊治中心的支持, 旨在实现脑组织标本共享和研究合作, 以加快 RE 发病机制的研究步伐[34]。国内由首都医科大学三博脑科医院栾国明教授率先倡导建设 RE 研究联盟, 目前已得到多家医院响应。相信通过国内外的交流与合作, RE 发病机制的谜底终将被解开。

总之, 近几十年来, 国内外对 RE 的发病机制已进行大量研究, 在发病机制方面取得了一系列研究成果, 但其确切的发病机制仍未明确, 有待今后继续研究和探讨。

基金项目

北京市博士后工作经费资助项目(2020-ZZ-006); 中国博士后科学基金面上资助(2020M680608); 国家自然科学基金(81790654, 81790650)。

参考文献

- [1] Varghese, B., Aneesh, M., Singh, N. and Gilwaz, P. (2014) A Case of Rasmussen Encephalitis: The Differential Diagnoses and Role of Diagnostic Imaging. *Oman Medical Journal*, **29**, 67-70. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.15>
- [2] Luan, G., Gao, Q., Zhai, F., Chen, Y. and Li, T. (2016) Upregulation of HMGB1, Toll-Like Receptor and RAGE in Human Rasmussen's Encephalitis. *Epilepsy Research*, **123**, 36-49. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.03.005>
- [3] Varadkar, S., Bien, C.G., Kruse, C.A., Jensen, F.E., Bauer, J., Pardo, C.A., Vincent, A., Mathern, G.W. and Cross, J.H. (2014) Rasmussen's Encephalitis: Clinical Features, Pathobiology, and Treatment Advances. *Lancet Neurology*, **13**, 195-205. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70260-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70260-6)
- [4] Bien, C.G., Urbach, H., Deckert, M., Schramm, J., Wiestler, O.D., Lassmann, H. and Elger, C.E. (2002) Diagnosis and Staging of Rasmussen's Encephalitis by Serial MRI and Histopathology. *Neurology*, **58**, 250-257. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.2.250>
- [5] Walter, G.F. and Renella, R.R. (1989) Epstein-Barr Virus in Brain and Rasmussen's Encephalitis. *Lancet*, **333**, 279-280. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91292-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91292-0)
- [6] Farrell, M.A., Cheng, L., Cornford, M.E., Grody, W.W. and Vinters, H.V. (1991) Cytomegalovirus and Rasmussen's Encephalitis. *Lancet*, **337**, 1551-1552. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93249-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)93249-9)
- [7] Jay, V., Becker, L.E., Otsubo, H., Cortez, M., Hwang, P., Hoffman, H.J. and Zielenska, M. (1995) Chronic encephalitis and epilepsy (Rasmussen's Encephalitis): Detection of Cytomegalovirus and Herpes simplex Virus 1 by the Polymerase Chain Reaction and *in Situ* Hybridization. *Neurology*, **45**, 108-117. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.1.108>
- [8] McLachlan, R.S., Levin, S. and Blume, W.T. (1996) Treatment of Rasmussen's Syndrome with Ganciclovir. *Neurology*, **47**, 925-928. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.4.925>
- [9] Merkler, D., Horvath, E., Bruck, W., Zinkernagel, R.M., Del la Torre, J.C. and Pinschewer, D.D. (2006) "Viral déjà vu" Elicits Organ-Specific Immune Disease Independent of Reactivity to Self. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 1254-1263. <https://doi.org/10.1172/JCI27372>
- [10] Takahashi, Y., Matsuda, K., Kubota, Y., Shimomura, J., Yamasaki, E., Kudo, T., Fukushima, K., Osaka, H., Akasaka, N., Imamura, A., Yamada, S., Kondo, N. and Fujiwara, T. (2006) Vaccination and Infection as Causative Factors in Japanese Patients with Rasmussen Syndrome: Molecular Mimicry and HLA Class I. *Journal of Immunology Research*, **13**, Article ID: 872092. <https://doi.org/10.1080/17402520600589522>
- [11] Chen, S., Chen, S., Guan, Y., Zhang, Y., Qi, X., An, J., Wang, Y. and Luan, G. (2016) Elevated Expression of Human Papillomavirus Antigen in Brain Tissue of Patients with Rasmussen's Encephalitis. *Epilepsy Research*, **126**, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.07.008>
- [12] Trippe, J., Steinke, K., Orth, A., Faustmann, P.M., Hollmann, M. and Haase, C.G. (2014) Autoantibodies to Glutamate Receptor Antigens in Multiple Sclerosis and Rasmussen's Encephalitis. *Neuroimmunomodulation*, **21**, 189-194. <https://doi.org/10.1159/000356519>
- [13] Fukuyama, T., Takahashi, Y., Kubota, Y., Mogami, Y., Imai, K., Kondo, Y., Sakuma, H., Tominaga, K., Oguni, H. and Nishimura, S. (2015) Semi-Quantitative Analyses of Antibodies to N-Methyl-D-Aspartate Type Glutamate Receptor Subunits (GluN2B & GluN1) in the Clinical Course of Rasmussen Syndrome. *Epilepsy Research*, **113**, 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.004>
- [14] Rogers, S.W., Andrews, P.I., Gahring, L.C., Whisenand, T., Cauley, K., Crain, B., Hughes, T.E., Heinemann, S.F. and McNamara, J.O. (1994) Autoantibodies to Glutamate Receptor GluR3 in Rasmussen's Encephalitis. *Science*, **265**, 648-651. <https://doi.org/10.1126/science.8036512>
- [15] Watson, R., Jiang, Y., Bermudez, I., Houlihan, L., Clover, L., McKnight, K., Cross, J.H., Hart, I.K., Roubertie, A., Valmier, J., Hart, Y., Palace, J., Beeson, D., Vincent, A. and Lang, B. (2004) Absence of Antibodies to Glutamate Receptor Type 3 (GluR3) in Rasmussen Encephalitis. *Neurology*, **63**, 43-50. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000132651.66689.0F>
- [16] Yang, R., Puranam, R.S., Butler, L.S., Qian, W.H., He, X.P., Moyer, M.B., Blackburn, K., Andrews, P.I. and McNamara, J.O. (2000) Autoimmunity to Munc-18 in Rasmussen's Encephalitis. *Neuron*, **28**, 375-383. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00118-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00118-5)
- [17] Alvarez-Barón, E., Bien, C.G., Schramm, J., Elger, C.E., Becker, A.J. and Schoch, S. (2008) Autoantibodies to Munc18, Cerebral Plasma Cells and B-lymphocytes in Rasmussen Encephalitis. *Epilepsy Research*, **80**, 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.03.007>
- [18] Pardo, C.A., Vining, E.P., Guo, L., Skolasky, R.L., Carson, B.S. and Freeman, J.M. (2004) The Pathology of Rasmussen syndrome: Stages of Cortical Involvement and Neuropathological Studies in 45 Hemispherectomies. *Epilepsia*, **45**, 516-526. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.33103.x>
- [19] Levite, M. and Hermelin, A. (1999) Autoimmunity to the Glutamate Receptor in Mice—A Model for Rasmussen's

- Encephalitis? *Journal of Autoimmunity*, **13**, 73-82. <https://doi.org/10.1006/jaut.1999.0297>
- [20] Schneider-Hohendorf, T., Mohan, H., Bien, C.G., Breuer, J., Becker, A., Görlich, D., Kuhlmann, T., Widman, G., Herich, S., Elpers, C., Melzer, N., Dornmair, K., Kurlemann, G., Wiendl, H. and Schwab, N. (2016) CD8⁺ T-Cell Pathogenicity in Rasmussen Encephalitis Elucidated by Large-Scale T-Cell Receptor Sequencing. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11153. <https://doi.org/10.1038/ncomms11153>
- [21] Gahring, L., Carlson, N.G., Meyer, E.L. and Rogers, S.W. (2001) Granzyme B Proteolysis of a Neuronal Glutamate Receptor Generates an Autoantigen and Is Modulated by Glycosylation. *The Journal of Immunology*, **166**, 1433-1438. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1433>
- [22] Bien, C.G. and Scheffer, I.E. (2011) Autoantibodies and Epilepsy. *Epilepsia*, **52**, 18-22. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03031.x>
- [23] Bien, C.G., Granata, T., Antozzi, C., Cross, J.H., Dulac, O., Kurthen, M., Lassmann, H., Mantegazza, R., Villemure, J.G., Spreafico, R. and Elger, C.E. (2005) Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Rasmussen Encephalitis: A European Consensus Statement. *Brain*, **128**, 454-471. <https://doi.org/10.1093/brain/awh415>
- [24] Woiciechowsky, C., Schöning, B., Stoltenburg-Didinger, G., Stockhammer, F. and Volk, H.D. (2004) Brain-IL-1 Beta Triggers Astrogliosis through Induction of IL-6: Inhibition by Propranolol and IL-10. *Medical Science Monitor*, **10**, BR325-BR330.
- [25] Bauer, J., Elger, C.E., Hans, V.H., Schramm, J., Urbach, H., Lassmann, H. and Bien, C.G. (2007) Astrocytes Are a Specific Immunological Target in Rasmussen Encephalitis. *Annals of Neurology*, **62**, 67-80. <https://doi.org/10.1002/ana.21148>
- [26] Takahashi, Y., Mogami, Y., Mine, J., Imai, K., Koide, Y., Matsuda, K., Akasaka, N., Konishi, T., Imamura, A. and Inoue, Y. (2013) Genetic Variations of Immunoregulatory Genes Associated with Rasmussen Syndrome. *Epilepsy Research*, **107**, 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.09.004>
- [27] Takahashi, Y., Mine, J., Kubota, Y., Yamazaki, E. and Fujiwara, T. (2009) A Substantial Number of Rasmussen Syndrome Patients Have Increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF. *Epilepsia*, **50**, 1419-1431. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01977.x>
- [28] Mirones, I., de Prada, I., Gómez, A.M., Luque, A., Martín, R., Pérez-Jiménez, M.Á., Madero, L., García-Castro, J. and Ramírez, M. (2013) A Role for the CXCR3/CXCL10 Axis in Rasmussen Encephalitis. *Pediatric Neurology*, **49**, 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.019>
- [29] Khojah, A. and Klein-Gitelman, M. (2016) Evidence for Resident Memory T cells in Rasmussen Encephalitis. *pediatric Neurology Briefs*, **30**, 22. <https://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-30-3-5>
- [30] Avberšek, A., Miserocchi, A., McEvoy, A.W., Patel, A.V., Aronica, E., Blümcke, I., Jacques, T.S., Acheson, J., Thom, M. and Sisodiya, S.M. (2015) Multiphasic Presentation of Rasmussen's Encephalitis. *Epileptic Disorders*, **17**, 315-320. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0756>
- [31] Shetty-Alva, N., Novotny, E.J., Shetty, T. and Kuo, P.H. (2007) Positron Emission Tomography in Rasmussen's Encephalitis. *Pediatric Neurology*, **36**, 112-114. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.07.012>
- [32] Pulsifer, M.B., Brandt, J., Salorio, C.F. and Vining, E.P., Carson, B.S. and Freeman, J.M. (2004) The Cognitive Outcome of Hemispherectomy in 71 Children. *Epilepsia*, **45**, 243-254. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.15303.x>
- [33] Shioda, M., Oguni, H., Ito, Y., Ochiai, T., Hori, T., Muto, A., Takahashi, S., Miyamoto, A., Osaka, H. and Osawa, M. (2011) Three Children with Rasmussen Encephalitis Showing Marked Improvement in Daily Life Activity Following Functional Hemispherectomy. *No To Hattatsu*, **43**, 373-377.
- [34] Kruse, C.A., Pardo, C.A., Hartman, A.L., Jallo, G., Vining, E.P., Voros, J., Gaillard, W.D., Liu, J., Oluigbo, C., Malone, S., Bleasel, A.F., Dexter, M., Micati, A., Velasco, T.R., Machado, H.R., Martino, A.M., Huang, A., Wheatley, B.M., Grant, G.A., Granata, T., Freri, E., Garbelli, R., Koh, S., Nordli, D.R., Campos, A.R., O'Neill, B., Handler, M.H., Chapman, K.E., Wilfong, A.A., Curry, D.J., Yaun, A., Madsen, J.R., Smyth, M.D., Mercer, D., Bingaman, W., Harvey, A.S., Leventer, R.J., Lockhart, P.J., Gillies, G., Pope, K., Giller, C.A., Park, Y.D., Rojiani, A.M., Sharma, S.J., Jenkins, P., Tung, S., Huynh, M.N., Chirwa, T.W., Cepeda, C., Levine, M.S., Chang, J.W., Owens, G.C., Vinters, H.V. and Mathern, G.W. (2016) Rasmussen Encephalitis Tissue Transfer Program. *Epilepsia*, **57**, 1005-1007. <https://doi.org/10.1111/epi.13383>