

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05200352

Undersøgelse af spinalvæske ved udredning for kognitiv svækkelse og demens

Kristian Steen Frederiksen, Steen Hasselbalch & Gunhild Waldemar

Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V05200352

HOVEDBUDSKABER

- Demens kan forårsages af reversible sygdomme, hvor cerebrospinalvæske (CSV)-analyse kan være afgørende for diagnostik.
- CSV-markører øger den diagnostiske præcision ved neurodegenerative sygdomme, men tolkningen kræver viden om styrker og svagheder.
- Nye biomarkører vil muliggøre molekylære diagnoser.

Neurodegenerative demenssygdomme er en hyppig årsag til demens i den ældre del af befolkningen, men også andre sygdomme kan give demens eller demenslignende symptomer, hvoraf nogle er potentielt reversible såsom depression, vitaminmangel, alkohol, stofskiftesygdomme og alkoholmisbrug. Reversible tilstande identificeres hos 20-25% af de patienter, som henvises til en hukommelsesklinik [1, 2]. Reversible tilstande inkluderer også neuroinfektioner, maligne tilstande og autoimmune encefalopater. I alle tilfælde kan analyse af cerebrospinalvæske (CSV) være vigtig for korrekt og rettidig diagnose. Den basale udredning ved mistanke om demens omfatter blodprøver, strukturel skanning (CT eller MR-skanning), undersøgelse af kognitive funktioner, vurdering af dagligdags funktionsniveau samt adfærdsmæssige og psykiske symptomer f.eks. med validerede skalaer. Hos en del patienter vil der være behov for yderligere undersøgelser inklusive analyser af CSV, hjerne ¹⁸F- fluordeoxyglukose-positronemissionstomografi (PET) (glukosemetabolisme), amyloid-PET og udvidet neuropsykologisk undersøgelse, f.eks. ved tidlig debut af kognitiv svækkelse, hastig progression, diagnostisk usikkerhed, ukarakteristisk forløb eller symptomer eller meget milde symptomer [3].

CEREBROSPINALVÆSKEBIOMARKØRER VED UDREDNING FOR DEMENS

De CSV-biomarkører, der anvendes ved mistanke om neurodegenerative tilstande er betaamyloid (a β), fosforyleret tau (p-tau), total tau (t-tau) og neurofilament light chain (NfL). Rutinemæssigt måles der altid celletal, proteinindhold, glukosekoncentration, specifik immunglobulin (Ig)G-koncentration (evt. også IgG-indeks) og albuminkoncentrationen. Ved klinisk mistanke om andre sygdomme kan der suppleres med måling af f.eks. oligoklonale bånd og specifikke antistoffer samt foretages en cytologisk undersøgelse og flowcytometri samt måling af neuroinfektive markører (f.eks. hiv-1-RNA, syfilisantistoffer og borreliaantistoffer).

CEREBROSPINALVÆSKEBIOMARKØRER VED NEURODEGENERATIVE DEMENSSYGDOMME

I modsætning til a β - og p-tau-koncentrationerne, som er relativt specifikke for Alzheimers sygdom (AD), er t-tau- og NfL-koncentrationen uspecifikke markører for neurodegeneration og ses også at være forhøjet ved andre

tilstande såsom multipel sklerose (MS) og cerebrovaskulær sygdom [4]. AD forstås i tiltagende grad som en klinisk-biologisk sygdomsenhed, hvor den underliggende patofysiologi tager udgangspunkt i amyloidkaskadehypotesen. Dvs. hvor kortikale aflejringer af $A\beta$ sker som en tidlig og nødvendig begivenhed i patofysiologien (op til 30 år før symptomerne) og senere følges af tauaflejringer, hjerneatrofi og symptomer [5]. Dette afspejler sig også i de sidste nye forskningsdiagnosekriterier for AD, hvor biomarkører ($A\beta$ og tau i CSV) indgår som en central del af de diagnostiske kriterier [6-8]. Efterfølgende er der publiceret et såkaldt A(myloid)/T(au)/N(eurodegeneration) research framework, hvor AD alene (og aldeles afkoblet fra klinikken) defineres som en proteinopati [9] (Tabel 1). Dette er tænkt anvendt inden for forskning og ikke i klinikken. Selvom amyloidkaskadehypotesen er blevet underbygget af talrige observationer, er der bred enighed om, at den ikke er endegyldigt bevist, og især de senere års negative resultater fra lægemiddelafprøvningsforsøg med antistoffer rettet mod $A\beta$ har rejst fornyet tvivl om hypotesen [10].

IKKENEURODEGENERATIVE SYGDOMME MED KOGNITIV SVÆKKELSE, HVOR CEREBROSPINALVÆSKEANALYSE BIDRAGER TIL DIAGNOSTIKKEN

En række andre sygdomme kan vise sig i form af isolerede kognitive gener eller en kombination af kognitive symptomer og andre symptomer, hvor CSV-analyse kan bidrage diagnostisk. Når patienter ses i en demensudredningsklinik, kan et forhøjet antal celler i CSV være det primære, der leder mistanken hen på disse tilstande. Som udgangspunkt bør et forhøjet antal celler (eller et forhøjet proteinniveau) i CSV udløse supplerende undersøgelser herunder relumbalpunktur samt fornyede diagnostiske overvejelser. Ved isoleret proteinforhøjelse hos ældre patienter bør degenerative ryggsygdomme (inklusive spinalstenose) overvejes.

Neuroinfektioner

Neuroinfektioner inkluderer neuroborreliose, neurosyfilis, tuberkulær meningoencefalitis, herpes simplex-encefalitis og progressiv multifokal leukoencefalopati. Typisk for infektionerne er, at de over uger til måneder kan have et indolent forløb, der ikke nødvendigvis leder tankerne hen på infektioner. CSV-analyse er central for diagnostik af sygdommene, der ofte kan behandles. Typisk ses en pleocytose (enten monocytær (evt. med plasmaceller) eller pleocytær) med forhøjet protein og lav glukosekoncentration (ved bakterielle infektioner).

Inflammatoriske sygdomme

Multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk sygdom, der rammer centralnervesystemet og i sjældne tilfælde giver anledning til isolerede kognitive gener eller til, at kognitive gener er debutsymptomet [11]. Kognitive symptomer forekommer dog langt hyppigere hos disse patienter end tidligere antaget, måske hos helt op til 40-50% af patienterne afhængigt af sygdomsvarighed [12]. Det er muligt, at patienter med udiagnosticeret, langvarig MS, hvor sygdommen f.eks. ikke har givet anledning til egentlige anfald, eller hvor patienten har haft nedsat egenomsorg, kan ses i en hukommelsesklinik. I CSV kan der ses en let pleocytose (sædvanligvis ikke over 50 celler/ml), proteinforhøjelse og oligoklonale bånd. En anden, relativt sjældent forekommende, inflammatorisk/autoimmun tilstand, hvor forringede kognitive evner kan være det første symptom, er de autoimmune encefalitter, især limbiske encefalitter som anti-leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI-1)-encefalitis, hvor debut over uger med konfabulation, konfusion og hukommelsesproblemer, ændret adfærd og psykiatriske symptomer forekommer relativt hyppigt [13]. Hvorvidt der er let til moderat lymfocytær pleocytose med evt. proteinforhøjelse eller ej, afhænger af tidspunktet i sygeforløbet samt hvilket antistof, det drejer sig om [14]. Påvisning af specifikke antistoffer i CSV er vigtig for diagnose ved alle tilstandene [15].

TABEL 1 / Forskellige diagnostiske kriterier for Alzheimers sygdom.

Kriterie	Resumé
IWG og IWG-2 [4]	<p><i>Kriterierne definerer forskellige faser i sygdommen ud fra tilstedeværelse af symptomer og biomarkørstatus</i></p> <p>Præklinisk fase, ingen symptomer: Asymptomatisk "at risk of AD": positive AD-markører i CSV^a eller positiv amyloid PET</p> <p>Eller Præklinisk: påvist autosomal dominant AD-mutation</p> <hr/> <p>Prodromal fase, MCI: Positive AD-markører i CSV eller positiv amyloid PET</p> <hr/> <p>Typisk AD: amnestisk profil af den hippocampale type Atypisk AD f.eks. posterior kortikal atrofi, logopen afasi Blandet AD, vaskulær eller Lewy body-patologi og symptomer herpå som alle kræver enten positive AD-markører i CSV eller positiv amyloid PET</p>
DSM-5 American Psychiatric Association, 2013	<p>Redefinerer demens som major neurocognitive disorder og MCI som minor neurocognitive disorder</p> <p>Begge kan stilles på baggrund af AD, hvor det kræver snigende debut med langsom progression, påvirkning af 2 kognitive domæner: 1 af dem skal være hukommelse/indlæring, og påvirkning af dagligdagsfunktion for demens på baggrund af AD</p> <p>Biomarkører inkorporeres ikke fraset autosomt dominante AD-mutationer</p>
NIA-AA For MCI på baggrund af AD og for Alzheimers demens [5, 6]	<p>Sandsynligheden for at den underliggende patologi er AD inddeles i intermediær eller høj for både MCI og AD-demens på baggrund af biomarkørstatus: CSV amyloid, amyloid PET, MR-skanning, ¹⁸F-FDG-PET, CSV tau</p>
NIA-AA A/T/N Research Framework [7]	<p><i>AD defineres udelukkende på baggrund af biomarkørstatus og uafhængig af klinik og symptomer</i></p> <p>A: CSV eller PET (Fosforyleret) T N: MR-skanning, ¹⁸F-FDG-PET, CSV tau</p> <hr/> <p>+A+T = AD +A-T-N = alzheimerpatologiske forandringer +A-T+N = alzheimerpatologiske forandringer sammen med patologiske forandringer med anden baggrund</p>

A = amyloid; AD = Alzheimers sygdom; CSV = cerebrospinalvæskeanalyse; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. udg.; FDG = fluordeoxyglukose; IWG = International Working Group; MCI = mild cognitive impairment; N = neurodegeneration; NIA-AA = National Institute of Aging og Alzheimers Association; T = tau.

a) Beta-amyloid₁₋₄₂ + total tau eller fosforyleret tau.

Maligne tilstande og følgetilstande

Ved uafklaret pleocytose eller proteinforhøjelse og kognitive symptomer bør man få mistanke om maligne tilstande, heriblandt primært og sekundært CNS-lymfom. Udredning bør inkludere cytologi og flowcytometri. Klassisk paraneoplastisk limbisk encefalitis med onkoneurale antistoffer (f.eks. anti-Hu) kan også give pleocytose og klinisk minde om anti-LGI1-encefalitis [16].

TOLKNING OG RATIONEL BRUG AF CEREBROSPINALVÆSKEBIOMARKØRER VED NEURODEGENERATIVE DEMENSSYGDOMME

Tolkning af niveauerne af $\text{a}\beta$ og p-tau skal altid ske i den rette kliniske kontekst. Patologiske aflejring af $\text{a}\beta$ forekommer med stigende prævalens med alderen hos kognitivt raske ældre med en forekomst hos +75-årige på over 20% [17]. Ligeledes fandtes der hos patienter med sprogvarianter af frontotemporal demens (FTD), der anses for en tauopati, en næsten parallel aldersrelateret prævalens af $\text{a}\beta$ [18]. Således behøver patologisk $\text{a}\beta$ i CSV ikke at være relateret til evt. kognitive symptomer, men kan i stedet skyldes anden patologi. Som tidligere nævnt argumenterer visse forskere for, at AD bør tolkes som en proteinopati, dvs. at tilstedeværelse eller fravær af abnorme proteinaflejringer er den eneste faktor, der er betydende ift. at stille diagnosen ($\text{a}\beta$ er en nødvendig og tilstrækkelig faktor for at stille AD-diagnosen) [9]. En anden tolkning er, at $\text{a}\beta$ er en risikofaktor for udvikling af kognitive symptomer og demens ($\text{a}\beta$ er en nødvendig, men ikke tilstrækkelig faktor for at stille AD-diagnosen), da patienter med patologisk $\text{a}\beta$ -koncentration, men ingen symptomer, kan blive meget gamle uden at udvikle symptomer på AD [19]. Især ved meget milde symptomer og ved yngre patienter er det relevant at betone denne usikkerhed, og grundig biomarkørrådgivning af patienter bør udføres. Dog falder forekomsten af patologisk $\text{a}\beta$ -koncentration drastisk hos personer, der er under 70 år og ikke har kognitive symptomer, hvorfor denne biomarkør må antages at have større værdi i yngre aldersgrupper. I klinisk praksis er det mest oplagt at tolke biomarkørerne i forhold til symptomer og kliniske fund hos den enkelte patient, da dette vil være mest brugbart for patienten og relevant for de fleste patienter, der ses i demensudredningsklinikker. Et andet aspekt er, at ved f.eks. Lewy body-demens (LBD) er såkaldt dual pathology, dvs. aflejring af både $\text{a}\beta$ og α -synuklein hyppigt forekommende. LBD og AD kan klinisk være vanskelig at skelne fra hinanden, og i visse tilfælde bidrager begge patologier formentligt til symptombilledet. Ved differentialdiagnostiske overvejelser mellem AD og FTD vil normal $\text{a}\beta$ -koncentration med stor sandsynlighed udelukke AD. I det hele taget bør normal $\text{a}\beta$ -koncentration i CSV tages som et relativt sikkert tegn på, at patienten ikke har AD, hvorimod patologisk forekomst bør tolkes ud fra ovenstående betragtninger om patofysiologi etc. (Tabel 2 og Tabel 3). Det er dog vigtigt at understrege, at der i klinikken med jævne mellemrum ses AD-»fænokopier« med normal $\text{a}\beta$ -koncentration. Disse kan repræsentere såkaldt limbic-predominant age-related &transactive response DNA binding protein of 43kDa (TDP-43) encephalopathy, dvs. en TDP-43-proteinopati, der kan have en amnestisk præsentation meget lig AD [20], eller det kan dreje sig om andre patologier, der rammer dele af hukommelsesnetværket, såkaldt suspected non-Alzheimer pathology [21].

TABEL 2 / Typiske ændringer i cerebrospinalvæskemarkører for Alzheimers sygdom og neurodegenerative markører. Tabellen viser den arketypiske profil for de forskellige sygdomme, men i klinikken vil man ofte se forskellige kombinationer.

	Beta-amyloid ₁₋₄₂	Total tau	Fosforileret tau	Neurofilament light chain
Alzheimers sygdom	↓	↑↑	↑	↑
Lewy body-demens ^a	↔	↑	↔	↑
Fronto-temporal demens	↔	↑↑↑	↔	↑↑↑
Vaskulær demens	↔	↑	↔	↑ ^b
Amyotrof lateral sklerose	↔	↑	↔	↑↑↑↑
Progressiv supranuklær parese, multisystematrofi, kortikobasalt syndrom	↔	↑↑	↔	↑↑↑
Creutzfeldt-Jakobs sygdom	↔	↑↑↑↑	↔	↑↑↑↑

a) Forekomst af abnorme mængder beta-amyloid er hyppig blandt patienter med Lewy body-demens, hvilket betyder, at reduceret koncentration af beta-amyloid i cerebrospinalvæsken ikke er uforeneligt med Lewy body-demens. Derimod er normal koncentration af beta-amyloid i cerebrospinalvæsken ved differentialdiagnostik mellem Alzheimers sygdom og Lewy body-demens støttende for Lewy body-demens. Blandet demens med Alzheimers sygdom og Lewy body-demens defineres som regel ud fra, at de 2 patologier skal bidrage ligeligt til det kliniske billede.

b) Afhænger formentligt af type af vaskulær demens samt hvorvidt der er friske vaskulære læsioner.

TABEL 3 / Fortolkning af cerebrospinalvæske ved hyppigt forekommende differentialdiagnostiske problemstillinger fra klinikken. Tabellen viser fortolkningen af cerebrospinalvæske ved forskellige kliniske problemstillinger, der er relativt hyppigt forekommende, og således er fortolkningerne lavet i forhold til de skitserede kliniske problemstillinger under klinisk billede.

Klinisk billede	CSV-markører ^b	Forslag til supplerende diagnostiske undersøgelser	Kommentar
AD mod LBD	Normal aβ taler for LBD Ved abnorm aβ bidrager markørerne ikke pga. hyppig tilstedeværelse af dual pathology	¹⁸ F-FDG-PET med posterior hypometabolisme med inddragelse af occipitallappen og fremkomst af Cingulate island sign ^e understøtter LBD-diagnosen	Tilstedeværelse af parkinsonistiske symptomer, visuelle hallucinationer, REM-søvn-forstyrrelse, anosmi, autonome symptomer, antidopaminergikahypersensitivitet understøtter LBD-diagnose
AD mod FTD	Normal aβ understøtter klart FTD Ved abnorm aβ understøttes AD især ved samtidig abnorm p-tau men der skal tages højde for dual pathology Kraftigt forhøjet NfL-niveau understøtter FTD-diagnosen	Særlige mønstre ved ¹⁸ F-FDG-PET især ved sproglige varianter med involvering af temporalpolerne eller insula understøtter FTD diagnosen Frontal hypometabolisme kan også ses ved AD	Neuropsykologisk undersøgelse vil være vigtig til at adskille FTD fra AD
AD mod VaD	Ved normal aβ understøttes klart VaD Ved reduceret dvs. abnorm aβ understøttes AD især ved samtidig abnorm p-tau ^c Blandet demens: AD + VaD, bør overvejes, hvis der klinisk er holdepunkter for, at vaskulære læsioner bidrager til symptomer og klinisk billede	¹⁸ F-FDG-PET kan bidrage men da de vaskulære læsioner giver et uspecifikt mønster på PET er samtidig MR-skanning vigtig Derved kan man afgøre om hypometabolisme skyldes vaskulære læsioner eller neurodegeneration.	Neuropsykologisk undersøgelse kan bidrage til adskillelse idet den kognitive profil har et subkortikalt mønster ved VaD og amnestisk mønster ved AD eller symptomer med topografisk relation til evt. infarkt
NDS mod rask/ ikke-NDS ^a	Især forhøjet t-tau og NfL vil bidrage til adskillelse mellem de 2 p-tau og aβ kan bidrage, men kun ved specifik mistanke om AD ^d ud fra patientens symptomer En helt normal CSV taler væsentligt imod neurodegenerativ sygdom men udelukker det ikke	¹⁸ F-FDG-PET kan bidrage men der kan også ses hypometabolisme ved tilstande som depression, alkohol og andre metaboliske påvirkninger En helt normal ¹⁸ F-FDG-PET taler væsentligt imod neurodegenerativ sygdom	Neuropsykologisk undersøgelse kan bidrage

aβ = beta-amyloid; AD = Alzheimers sygdom; CSV = cerebrospinalvæskeanalyse; FDG = fluordeoxyglukose; FTD = fronto-temporal demens; LBD = Lewy body-demens; NDS = neurodegenerativ sygdom; NfL = neurofilament light chain; p-tau = fosforyleret tau; t-tau = total tau; VaD = vaskulær demens.

a) F.eks. depression eller anden psykiatrisk sygdom, mangeltilstande, internmedicinske sygdomme.

b) aβ, t-tau, p-tau, NfL.

c) Ved samtidig og betydende vaskulær patologi på MR-skanning eller CT bør blandet demens overvejes: AD + VaD.

d) Især vil abnorm aβ hos patienter < 70 år være brugbar, da forekomsten af asymptomatisk, incidental, patologisk aβ vil være lav i denne aldersgruppe; hos patienter ≥ 75 år vil asymptomatisk patologisk aβ være meget udbredt.

e) Bevaret metabolisme i gyrus cinguli posterior i forhold til omgivende cortex: precuneus og occipitallap.

Hvor man vha. koncentrationerne af aβ og p-tau kan påvise specifikke begivenheder i den formodede patofysiologiske kaskade ved AD, afspejler t-tau- og NfL-koncentrationen nedstrøms begivenheder, der i et vist omfang deles på tværs af sygdomme, dvs. den resulterende neurodegeneration. Derved bliver ændringerne mindre brugbare til differentialdiagnostik. Dog ses der oftest en væsentligt højere koncentration af NfL ved FTD end ved AD [22], og ligeledes ses NfL-niveauet også at være markant forhøjet ved atypisk Parkinsons sygdom [23]. Ved motorneuron sygdom kan NfL-niveauet være endog meget højt (f.eks. > 10.000 ng/l) [24]. ALS sammen med FTD ses i øvrigt hyppigt samtidigt hos patienter. NfL-niveauet i CSV er formentligt også forhøjet i det akutte forløb efter apopleksi. I blodet er NfL-niveauet forhøjet indtil tre måneder efter apopleksi [25] og korrelerer med smårkarssygdom [26], og i samme periode kan der se fald i aβ-koncentrationen i CSV til under referenceniveauet. Ved hastigt progredierende demens og svært forhøjet t-tau-niveau bør man have mistanke om Creutzfeldt-Jakobs sygdom, men et svært forhøjet t-tau-niveau er dog langt hyppigere ved AD [27] (Tabel 2 og Tabel 3).

Sidst bør der gøres opmærksom på, at flere internationale forskergrupper har fundet stigende koncentrationer af aβ i CSV over de seneste 10-12 år, således at skillepunktet mellem normal og abnorm koncentration er flyttet fra 550 til 850-1.000 &pg/ml [28]. Denne drift skyldes formentligt små ændringer i det gængse kommercielle assay, der indtil nu har været brugt i de fleste centre, også i Danmark.

NYE BIOMARKØRER

Flere lovende biomarkører er under udvikling, hvilket i fremtiden vil kunne hjælpe i diagnostikken af demenssygdomme. Dette gælder markører, der afspejler amyloid patologi og amyloide processeringsveje (kortere fragmenter af aβ og beta-secretase 1), synaptisk dysfunktion (neurogranin, synaptotagmin), inflammation og mikrogliaaktivering (TREM-2, YKL-40) og specifikke patologier (α-synuklein og TDP-43) [29].

Derudover foregår der en rivende udvikling af målingen af blodbaserede biomarkører, herunder måling af $a\beta$ -, t-tau- og p-tau-koncentration, som på sigt kan forventes delvist at erstatte CSV-analyse. Dette kræver dog yderligere analyseudvikling og validering i større forskningskohorter og efterfølgende i kliniske kohorter. Udvikling inden for blod- og CSV-biomarkører kan være med til yderligere at fremme en molekylær-diagnostisk tilgang til neurodegenerative sygdomme, kombineret med en mere datadrevet tilgang og anvendelse af systems biology [30].

KONKLUSION

CSV-analyse er en vigtig komponent ved udredning for kognitive gener og demens og kan i sjældne tilfælde være afgørende for diagnostik af visse potentielt reversible tilstande. Derudover spiller biomarkører i CSV også en vigtig rolle ved diagnostik af neurodegenerative sygdomme og er med til at øge den diagnostiske sikkerhed ved disse sygdomme. Hvis sygdomsmodificerende behandling godkendes for f.eks. AD, vil påvisning af target-molekylet for behandlingen forventeligt spille en afgørende rolle i forhold til udvælgelse af de patienter, der skal tilbydes denne behandling.

KORRESPONDANCE: *Kristian Steen Frederiksen*. E-mail: Kristian.steen.frederiksen@regionh.dk

ANTAGET: 18. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. november 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Analysis of cerebrospinal fluid in the diagnosis of cognitive impairment and dementia

Kristian Steen Frederiksen, Steen Hasselbalch & Gunhild Waldemar

Ugeskr Læger 2020;182:V05200352

Analysis of cerebrospinal fluid is important in the diagnostic evaluation of cognitive impairment and dementia and may help to identify possibly reversible conditions as summarised in this review. Moreover, analysis of specific molecules such as beta-amyloid, phosphorylated tau and neurofilament light chain may contribute to the diagnosis of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease. A number of promising candidate fluid biomarkers are currently under development and may in future improve accuracy of diagnosis and point towards a molecular-based diagnosis of neurodegenerative dementia disorders.

LITTERATUR

1. Hejl A, Høgh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:390-4.
2. Høgh P, Waldemar G, Knudsen GM et al. A multidisciplinary memory clinic in a neurological setting: diagnostic evaluation of 400 consecutive patients. *Eur J Neurol* 1999;6:279-88.
3. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens. Sundhedsstyrelsen, 2013.
4. Khalil M, Teunissen CE, Otto M et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2018;14:577-89.
5. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria.

- Lancet Neurol 2014;13:614-29.
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-9.
 8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.
 9. Jack CR, Bennet DA, Blennow K et al. An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016;87:539-47.
 10. Makin S. The amyloid hypothesis on trial. *Nature* 2018;559:S4-S7.
 11. Zurawski J, Healy BC, Ratajska A et al. Identification of a predominant cognitive phenotype in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2020;27:14186.
 12. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991;41:685-91.
 13. Li W, Wu S, Meng Q et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study. *BMC Neurol* 2018;18:96.
 14. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2014;13:167-77.
 15. Blaabjerg M, Mærsk-Møller CC, Kondziella D, Somnier F, Celicanin M, Andersen H, et al. Udredning og behandling af autoimmun encefalitis: *Ugeskr Læger* 2015;177:V05150448.
 16. Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Oncol Rep* 2018;20:92.
 17. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia. *JAMA* 2015;313:1924.
 18. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD et al. Prevalence of amyloid β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2018;84:729-40.
 19. Zhao Y, Tudorascu DL, Lopez OL et al. Amyloid β deposition and suspected non-Alzheimer pathophysiology and cognitive decline patterns for 12 years in oldest old participants without dementia. *JAMA Neurol* 2018;75:88-96.
 20. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019;142:1503-27.
 21. Jack CR, Knopman DS, Ch  telat G et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology — concept and controversy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:117-24.
 22. Rosengren LE, Karlsson JE, Sj  gren M et al. Neurofilament protein levels in CSF are increased in dementia. *Neurology* 1999;52:1090-3.
 23. Hall S,   hrfelt A, Constantinescu R et al. Accuracy of a panel of 5 cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of patients with dementia and/or Parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2012;69:1445-52.
 24. Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:12-20.
 25. Tiedt S, Duering M, Barro C et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke. *Neurology* 2018;91:e1338-47.
 26. Duering M, Konieczny MJ, Tiedt S et al. Serum neurofilament light chain levels are related to small vessel disease burden. *J Stroke* 2018;20:228-38.
 27. Grangeon L, Paquet C, Bombois S et al. Differential diagnosis of dementia with high levels of cerebrospinal fluid tau protein. *J Alzheimer Dis* 2016;51:905-13.
 28. Schindler SE, Sutphen CL, Teunissen C et al. Upward drift in cerebrospinal fluid amyloid β 42 assay values for more than 10 years. *Alzheimers Dement* 2018;14:62-70.
 29. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol* 2018;136:821-53.
 30. Baldacci F, Mazzucchi S, Della Vecchia A et al. The path to biomarker-based diagnostic criteria for the spectrum of neurodegenerative diseases. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20:421-41.