

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184: V05210418

Neurosyfilis

Helle Kiellberg Larsen¹, Simone Elisabeth Grim¹, Kirsten Salado-Rasmussen^{1, 2} & Anne Grethe Danielsen²

1) Dermato-Venerologisk Afdeling og Videncenter for Sårheling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 2) Hudklinikken Panoptikon

Ugeskr Læger 2022;184: V05210418

HOVEDBUDSKABER

- Forekomsten af syfilis har været stigende gennem de seneste 15-20 år.
- Den sjældne forekomst og mangel på erfaring kan forsinke diagnosen i mange specialer.
- Neurosyfilis bør indgå som differentialdiagnose i nationale guidelines om neuropsykiatriske, otologiske og oftalmologiske tilstande.

Gennem de seneste 15-20 år har antallet af nye syfilistilfælde været stigende både på verdensplan og i Danmark [1, 2]. Infektionen forekommer i Danmark ligesom i den øvrige del af Vesten hyppigst blandt mænd, der har sex med mænd (MSM). Ældre observationelle studier i den præantibiotiske æra beskrev, at ca. en tredjedel af ubehandlede patienter fik tertiær syfilis, kendetegnet ved enten kardiel, gummatøs eller sen neurosyfilis (NS), hvoraf sidstnævnte udgjorde 6,5% [3]. Sen NS er således en manifestation af tertiær syfilis, der optræder flere år efter debut af infektionen. NS kan også forekomme i de tidlige stadier af syfilis og opstår her ofte inden for det første år [4]. Syfilis kaldes »den store imitator«, og det gælder også, når sygdommen manifesterer sig som en neuroinfektion. Trods en stigende forekomst af syfilis så er NS stadig en relativt sjælden manifestation, og måske derfor er der i de senere år publiceret kasuistikker om otologiske, okulære og neuropsykiatriske manifestationer af NS, som tidligere var velkendte, men som er blevet sjældne eller ukendte i nutiden [5-8].

Formålet med denne artikel er at gennemgå kliniske manifestationer af NS i både sekundær- og tertiærstadiet, herunder atypiske manifestationer, med henblik på at øge opmærksomheden på denne tilstand, så diagnosen ikke forsinkes unødigt.

FOREKOMST AF NEUROSYPHILIS I DANMARK

Da kun tidlig syfilis (primær, sekundær og tidlig latent syfilis) er anmeldelsespligtig, er der ingen samlet registrering af det årlige antal patienter med NS i Danmark. I et dansk studie blev 92 tilfælde af NS i perioden 1980-1997 identificeret af Statens Serum Institut, hvoraf man fik adgang til 77 patientjournaler [9]. 27% blev klassificeret som asymptomatisk NS, 10% som meningovaskulær NS og 50% som parenkymatøs NS. Hos 13% kunne NS ikke klassificeres nærmere [9]. I et hollandsk kohortestudie fra perioden 1999-2010 af NS-tilfælde fandt man, at den hyppigst registrerede manifestation i perioden var tabes dorsalis [10]. Op til 61% af diagnoserne var imidlertid registreret som NS uden specifikation ud fra ICD-9-koder [10]. I et nyere dansk studie fandt man en forekomst af NS på 6% blandt 427 patienter, som havde hiv og var koinficeret med syfilis, over en 13-årig periode [11]. Hovedparten af tilfældene var blandt mænd (99,5%), og hovedparten af mænd var MSM (96%). I studiet fandt man, at 92% blev diagnosticeret i tidlige stadier (heraf 84% i sekundærstadiet og 8% i det tidlige latente

stadie) og 8% i det sene latente stadie [11].

PATOGENESE OG PARAKLINIK

Ved tidlig NS ses affektion af meninges og kar. Meningovaskulær NS forårsager arteritis, der afficerer små og middelstore arterier i hjernen eller rygmarven, oftest arteria cerebri media-området. Sen NS (parenkymatøs NS) skyldes en direkte invasion af *Treponema pallidum* af hjernen i form af en meningoencefalitis (dementia paralytica) eller tabes dorsalis [4].

Til diagnostik af syfilis, herunder NS, indgår både nontreponemaltest (NTT) og treponemaltest (TT) (Tabel 1). Sandsynligheden for at finde pleocytose eller positiv TT eller NTT i cerebrospinalvæsken (CSV) efter behandling af ukompliceret syfilis er lav [4]. Der findes ingen definitive kriterier for diagnosen NS, den stilles på baggrund af kombinationen af kliniske symptomer og CSV-fund (Tabel 1) [12, 13]. Generelt udelukker en negativ TT i serum, at patientens symptomer kan skyldes NS (Figur 1). Ligeledes vil en negativ NTT i serum (f.eks. rapid reagin plasma titer (RPR)) oftest udelukke en NS, men NTT kan være negativ enten meget tidligt eller sent i infektionen (Figur 1 og Tabel 1) Der ses højere celletal ved tidlig NS end ved sen NS, og CSV kan være normal ved tabes dorsalis ligesom ved gummatøs syfilis i hjernen [4] samt ved okulær og otologisk syfilis [14, 15]. I Danmark anvendes til CSV-analyse Wassermanns reaktion (WR), antflagel-IgM og -IgG (AF-M og AF-G) samt beregning af IgM- og IgG-indeks (intratekalsyntese) [16] (Tabel 1).

TABEL 1 Syfilisserologi, nontreponemale og treponemale test i Danmark. Modificeret efter [12] og [16].

	Laboratorium	Primært stadium 1. halvdel	Primært stadium 2. halvdel	Sekundært/tidligt latent stadium	Sent latent stadium	Sen neurosyfilis
<i>Nontreponemale test^a (serologi)</i>						
WR	SSI	0	1-10	8-15	9-1	≥ 15
RPR	SSI, lokalt laboratorium ^c	0	0-8	4-256	16-2	≥ 256
<i>Treponemale test^b (serologi)</i>						
AF-G	SSI	0	0 -> 14	6 -> 14	9-3	≥ 16
AF-M	SSI	0-3	2 -> 14	> 14-0	0	0
<i>Treponema pallidum</i> -antistof	Lokalt laboratorium ^c	Positiv ^d	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
TPPA ^d		- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
Inno-Lia		Positiv ^d	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
<i>CSV</i>						
Kerneholdige celler ^e			> 5			> 5
Protein			> 0,50 g/l			> 0,50 g/l
WR	SSI					
AF-G	SSI		≥ 1 af disse vil være positive			≥ 1 af disse vil være positive fraset AF-M
AF-M	SSI					
IgG-indeks ^f	SSI		≥ 3 anses som positive			≥ 3 anses som positive
IgM-indeks ^f	SSI		≥ 3 anses som positive			0

AF-G = antflagel-IgG; AF-M = antflagel-IgM; CSV = cerebrospinalvæske; RPR = rapid plasma reagin test eller phospholipid-ab; SSI = Statens Serum Institut; TPPA = *T. pallidum* particle agglutination assay; WR = Wassermanns reaktion.

a) Nontreponemale test: Påviser antistoffer, der forekommer ved syfilis, men ikke er rettet mod antigener i selve *T. pallidum*. Titeren korrelerer i det væsentligste med syfilisstadie og anvendes både til at monitorere sygdomsaktivitet og behandlingsrespons. RPR måles på en 2-folds-skala (1, 2, 4, 8, 16 osv.) og kun ændringer (op eller ned) svarende til en faktor 4 kan tillægges betydning, hvorimod ændringer svarende til en faktor 2 (op eller ned) kan være udtryk for laboratoriemæssig måleværing.

b) Treponemale test: Påviser antistoffer mod antigener i selve *T. pallidum*.

c) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Afdeling for Klinisk Immunologisk afdeling, Rigshospitalet, og Blodbank og Immunologi, Aarhus Universitetshospital.

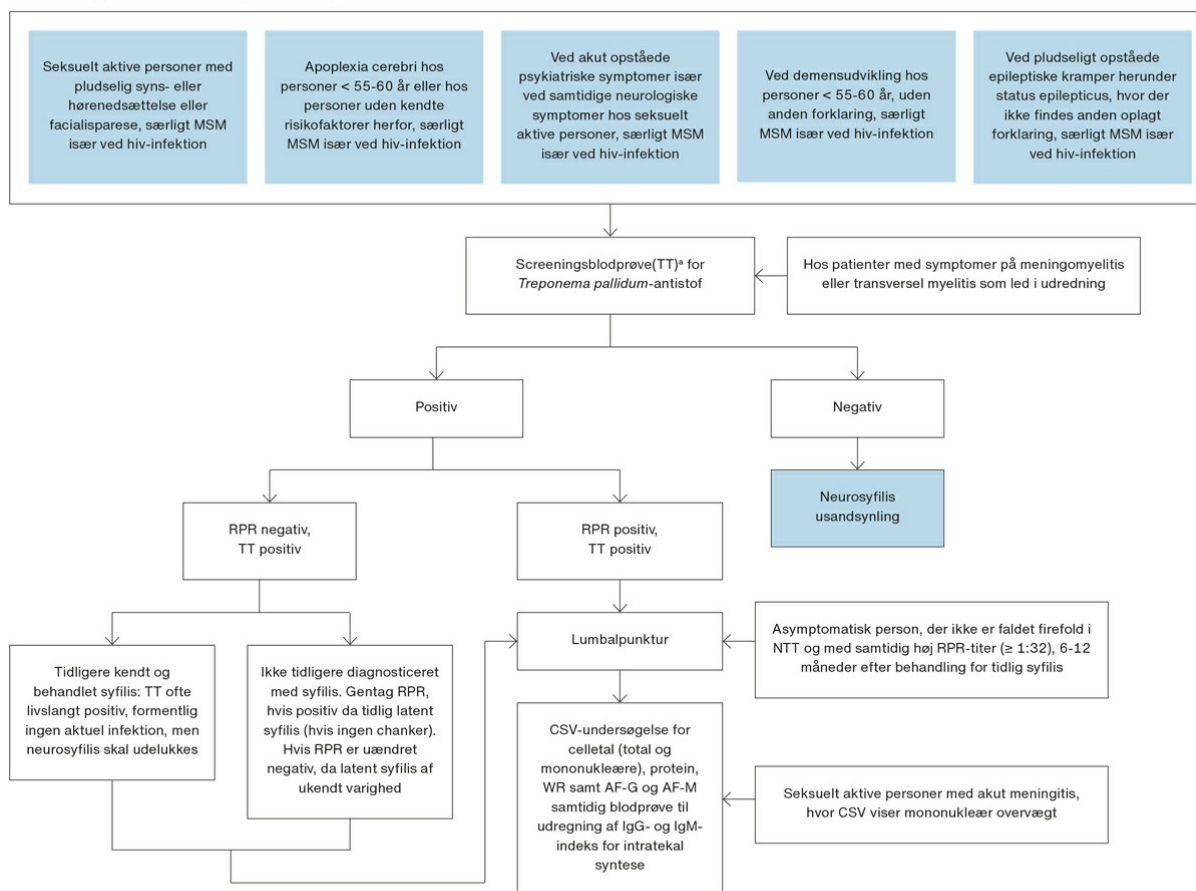
d) Titeren af TPPA anføres som talværdi, anvendes ikke til at vurdere sygdomsaktivitet eller behandlingseffekt.

e) Ved neurosyfilis ses overvægt af mononukleære celler. Hiv-infektion i sig selv kan give pleocytose i CSV, hvorfor »cutoff« ved neurosyfilis hos hiv-patienter bør være > 10 kerneholdige celler.

f) IgG- eller IgM-indeks er udtryk for intrathekal antistofsyntese. For at beregne denne skal der samtidig sendes blodprøve til antistofbestemmelse.

g) Kan helt tidligt i primærstadiet være negativ.

FIGUR 1 Algoritme til udredning for neurosyfilis.



AF-M = antifiagel IgM; AF-G = antifiagel IgG; CSV = cerebrospinalvæske; MSM = mænd, der har sex med mænd; NTT = nontreponemaltest; RPR = rapid plasma reagin titer; TT = treponemaltest; WR = Wassermanns reaktion.

a) Screeningsblodprøve. Anvendes principielt hos personer, der ikke tidligere er diagnosticeret med syfilis, idet den vil være positiv hos personer med tidligere syfilis. Hvis den er positiv, udløses fuld undersøgelse med både nontreponemaltest og treponemaltest.

CSV-pleocytose kan ses ved hiv-infektion i sig selv, hvorfor fundet bør tages med forbehold ved negativ NTT og TT i CSV og manglende neurologiske symptomer [12, 13]. Det er derfor foreslået at øge cutoff for forhøjet celletal til > 10 leukocytter/ μl i sådanne tilfælde [4]. NS er hyppigere hos de patienter, som har høj serum-RPR ($\geq 1:32$), og hos -patienter med hiv, specielt dem, som har et CD4-tal ≤ 350 celler/ μl , eller som ikke er i antiretroviral behandling [17]. Velbehandlet syfilis er defineret som et firefold fald i RPR 6-12 måneder efter tidlig syfilis (Tabel 1). Ved manglende firefold fald i RPR 6-12 måneder efter behandlet tidlig syfilis og ved samtidig RPR-titer $\geq 1:32$ bør der foretages lumbalpunktur for at udelukke asymptomatisk NS [12, 18] (Figur 1).

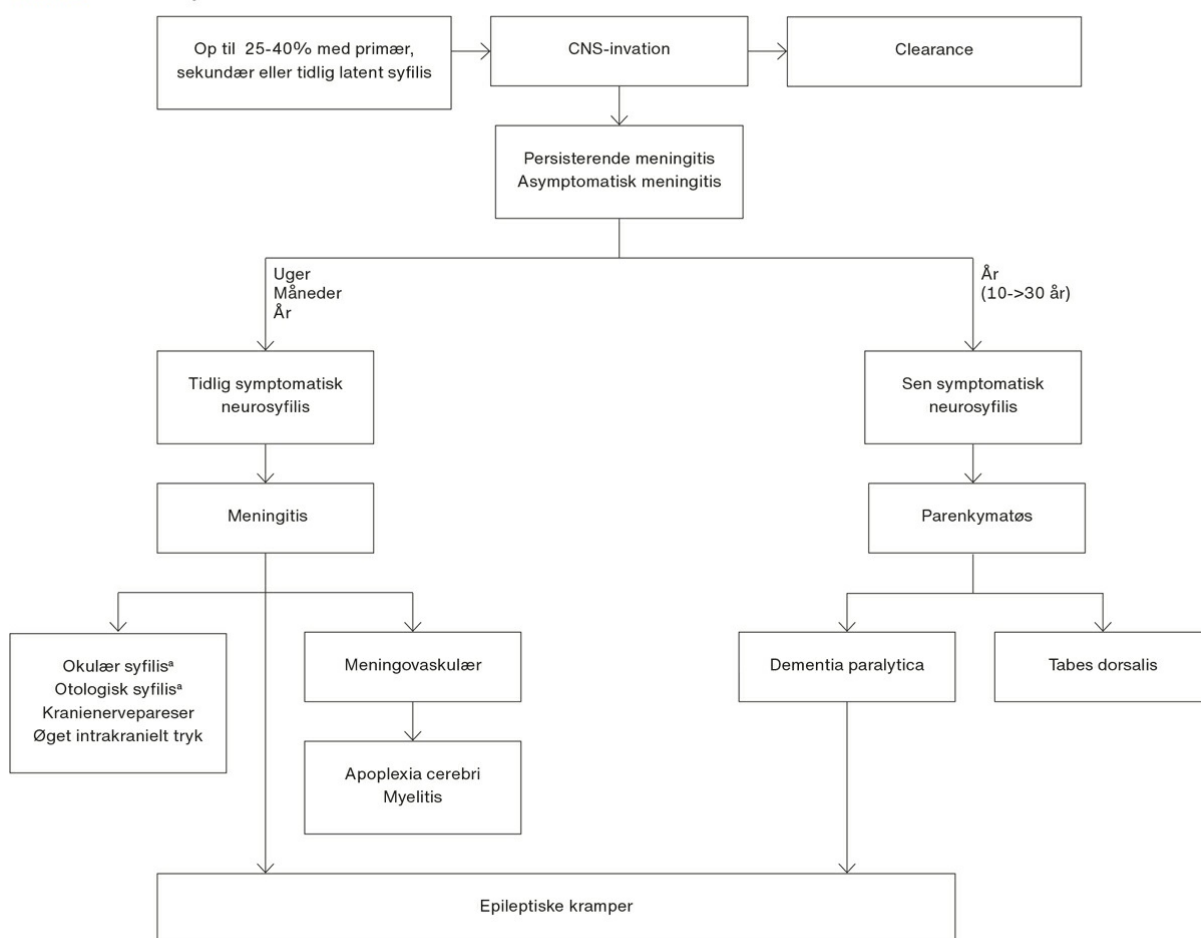
Ved NS ses der ingen specifikke forandringer ved billeddiagnostik med CT og MR-skanning, men NS kan vise sig i form af et spænd af fund i form af cerebralt infarkt, hæmoragi, kortikal atrofi, demyelinisering, arteritis og encefalitis samt gummata [4, 19].

KLINISKE MANIFESTATIONER

Figur 2 viser naturforløbet af tidlig og sen NS. Ved akut syfilitisk meningitis ses symptomer som ved andre former for meningitis i form af hovedpine, fotofobi, nakke-ryg-stivhed, kvalme og opkastning, og der kan være samtidig involvering af kranienerven, især n. opticus, n. facialis og n. vestibulocochlearis med symptomer i form af akut synsnedsettelse, hørenedssettelse eller facialisparsese. Oftest opstår symptomerne inden for det første år af infektionen [4, 11, 20]. Kranienerveparseser kan også ses isoleret, oftest i form af okulær eller

otologisk syfilis, hvor CSV er normal, og tilstanden kan ses både tidligt og sent i forløbet [15]. Ved otologisk syfilis er høretabet hyppigst sensorineuralt og kan være uni- eller bilateralt, ofte pludseligt indsættende og med hurtig progression, og kan være ledsaget af tinnitus, svimmelhed eller balanceforstyrrelser, der også kan ses isoleret og ligne f.eks. Menières sygdom [8, 14]. Okulær syfilis kan forekomme i alle stadier og kan afficere stort set alle strukturer i øjet [5, 21], men forekommer i den postantibiotiske æra hyppigst inden for det første år efter smitte [11, 20]. Hyppigst ses uveitis (panuveitis, posterior, anterior eller intermediær uveitis, der inkluderer retinitis, retinal vaskulitis og neuroretinitis) og sjældnere akut nekrotiserende retinitis, skleritis og optisk neuritis [21, 22]. Ved symptomvarighed i mere end 28 dage er der fundet dårligere prognose [21]. Ved sen NS, tabes dorsalis og dementia paralytica, kan der ses pupilabnormiteter; Argyll Robertson-pupil (ophævet lysrefleks, men bevaret akkommodationsrefleks) samt optisk atrofi [4].

FIGUR 2 Forløb af syfilisinfektion til neuroinfektion.



a) Okulær og otologisk syfilis kan ses selvstændigt uden samtidig meningitis.

Meningovaskulær syfilis kan forårsage iskæmisk apopleksi, der ved involvering af a. cerebri media kan manifestere sig i form af hemiparese, hemiplegi og afasi [23]. Der kan ses prodromale symptomer i form af hovedpine, svimmelhed og personlighedsændringer i dage til uger op til apopleksien [4]. I et portugisisk studie af 309 patienter med apoplexia cerebri fandt man en prævalens på 0,31% af NS [23]. Til sammenligning fandt man i et brasiliansk studie, således fra et mere højendemisk område, en højere prævalens på 4,7% blandt 1.119 screenede patienter med apoplexia cerebri [24].

Syfilittisk myelitis kan forårsages af meningovaskulær og parenkymatøs NS og er en sjælden form, der manifesterer sig i form af påvirket følesans i ekstremiteterne, nedsat muskelkraft, paraplegi og sfinkterinkontinens. Ved tabes

dorsalis kan der samtidig findes jagende neuralgiforme (lancinerende) smerter i benene, påvirket stillings- og vibrationssans samt sensorisk ataksi [4, 25].

Epileptiske kramper kan ses ved både syfilitisk meningitis og meningovaskulær og parenkymatøs NS og kan præsentere sig isoleret som det initiale symptom på NS og forekommer hos 8,7-60% af personer med NS [26]. NS kan også sjældent manifestere sig i form af status epilepticus hos personer, som ikke tidligere har haft epilepsi [27].

Dementia paralytica, også kaldet »general paralysis of the insane«, inkluderer et spektrum af neuropsykiatriske manifestationer fra personlighedsændringer og hukommelsestab til regelret demens samt psykiatriske symptomer som mani, depression og psykoser og opstår 5-25 år efter infektion [4]. I den præantibiotiske æra sås tilstanden almindeligvis i alderen 35-50 år [4]. Sent i forløbet oplever patienterne også ud over otologiske symptomer neurologiske symptomer som intentionstremor, manglende mimik, myokloni/dystoni, dysartri, epileptiske kramper og refleksforstyrrelser [4]. I tre sygdomstilfælde fra danske kasuistikker, den seneste fra 2017, har man beskrevet neuropsykiatriske manifestationer i form af aggression, megalomani, maniform/paranoid tilstand, persekutoriske vrangforestillinger med samtidige verbale forstyrrelser, hukommelse svækkelse samt parkinsonistiske træk [7, 28].

BEHANDLING

Førstevalgsbehandling er injektion af benzylpenicillin 18-24 mio. IE i.v. dagligt fordelt på 3-4 mio. IE hver fjerde time i 10-14 dage. Andenvalgsbehandling er injektion af ceftriaxon 1-2 g i.v. som daglig enkeltdosis i 10-14 dage [12].

GENNEMGANG AF DANSKE GUIDELINES

Givet den sjældne årsag til transversel myelitis, iskæmisk apopleksi samt epilepsi findes der ingen nationale anbefalinger om screening for syfilis ved disse tilstande, hvorimod screening anbefales ved udredning for dystoni [29]. Ej heller ved gennemgang af kliniske guidelines på Dansk Selskab for Otorhinolaryngologi, Hoved- & Halskirurgis, Dansk Oftalmologisk Selskabs samt Dansk Psykiatrisk Selskabs hjemmesider har vi fundet vejledninger, der anfører NS som årsag til høre- eller synsnedsettelse eller psykiatriske lidelser. I Sundhedsstyrelsens nationale kliniske vejledning fra 2013 for udredning og behandling af demens anbefales, »at test for syfilis, HIV eller neuroborreliose samt EEG ikke anvendes rutinemæssigt ved udredning for demens, men kun på særlig indikation« [30].

DISKUSSION OG KONKLUSION

I det danske studie af personer, som har syfilis og hiv-koinfektion, fik hovedparten af de patienter, der fik NS, diagnosticeret tilstanden i de tidlige stadier af syfilis, heraf flertallet i sekundærstadiet [11]. De infektionsmedicinske afdelinger i Danmark tilbyder årlig screening for syfilis af de patienter, som er hiv-inficerede, og MSM kan selvhenvende sig med henblik på syfilishurtigttest hos f.eks. Checkpoint (AIDS-Fondet) samt til undersøgelse for syfilis på klinikker for kønssygdomme eller hos egen læge. En stor del af MSM med syfilis vil derfor med høj sandsynlighed blive diagnosticeret med syfilis. Personer, der ikke har andre symptomer på syfilis end neuropsykiatriske, otologiske og oftalmologiske, vil imidlertid ses på psykiatriske, neurologiske, otologiske og oftalmologiske afdelinger, hvor erfaringen med infektionen formentlig er mindre. Det er derfor essentielt at spørge ind til risikofaktorer, såsom seksuel orientering, rejseaktivitet og tidligere udstationering i højendemiske områder for syfilis. Man kan frygte, at selvoplyst heteroseksualitet vil være en »risikofaktor« for

forsinkelse af diagnosen NS, jf. den lave forekomst og manglende erfaring med tilstanden. I studiet af *Danielsen et al* [9] fandt man, at kun én ud af de 44 patienter med NS, der blev set i neurologisk eller psykiatrisk regi, var mistænkt for at have NS, inden svaret på rutineserologisk screening forelå. I opgørelsesperioden 1980-1997 var screening med WR rutine i de fleste neurologiske og psykiatriske afdelinger [9]. Pga. den sjældne forekomst af NS i Danmark foreslår vi en udredningsalgoritme som vist i Figur 1, så der ikke ensidigt fokuseres på tilstande som borreliose, dissemineret sklerose og herpes zoster som årsag til især neurologiske eller oftalmologiske tilstande som nævnt i ovenstående. Herudover tilrådes øget opmærksomhed på at undersøge for syfilis hos psykiatriske patienter, der samtidig udviser neurologiske symptomer, samt hos yngre personer med demens og apopleksi.

Korrespondance *Helle Kiellberg Larsen*. E-mail: hellekl@dadlnet.dk

Antaget 12. januar 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 28. marts 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05210418

SUMMARY

Neurosyphilis

Helle Kiellberg Larsen, Simone Elisabeth Grim, Kirsten Salado-Rasmussen & Anne Grethe Danielsen

Ugeskr Læger 2022;184: V05210418

This review focuses on typical and atypical manifestations of neurosyphilis. The manifestations of neurosyphilis are manifold and may involve many specialties. Today, clinicians have limited experience with the well-described manifestations of neurosyphilis. Many screening opportunities for men who have sex with men might catch the majority of cases of syphilis in this group. However, a concern could be if disclosure about heterosexuality or, in general, monosymptomatic neurosyphilis constitute a risk for delayed diagnosis.

REFERENCER

1. Kojima N, Klausner JD. An update on the global epidemiology of syphilis. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(1):24-38.
2. Cowan S, Hvass AK, Bjerre KD et al. Syphilis 2018. *EPI-NYT uge 34* – 2019.
3. Sandvik A, Lie AK. Untreated syphilis - from Oslo to Tuskegee. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016;136(23-24):2010-16.
4. Marra CM. Neurosyphilis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1714-28.
5. Andersen ES, Kofoed K, Andersen N et al. Uveitis – manifestation af syfilis. *Ugeskr Læger* 2007;169(33):2645-6.
6. Linnebjerg LB, Wetke R. Neurosyfilis er igen aktuell som differentialdiagnose. *Ugeskr Læger* 2012;174(2):1366-7.
7. Nielsen RM, Sadovina E. Neurosyfilis som differentialdiagnose i psykiatri. *Ugeskr Læger* 2017;179:V04170280.
8. Tolstrup J, Banzhaf CA, Katzenstein TL. For sen behandling af neurosyfilis kan få alvorlige konsekvenser. *Ugeskr Læger* 2019;181:V11180777.
9. Danielsen AG, Weismann K, Jørgensen BB et al. Incidence, clinical presentation and treatment of neurosyphilis in Denmark 1980-1997. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(6):459-62.
10. Daey Ouwens IM, Koedijk FD, Fiolet AT et al. Neurosyphilis in the mixed urban-rural community of the Netherlands. *Acta Neuropsychiatr*. 2014;26(3):186-92.
11. Salado-Rasmussen K, Wessman M, Cowan SA et al. Syphilitic hepatitis and neurosyphilis: an observational study of Danish

- HIV-infected individuals during a 13-year period. *Sex Transm Infect.* 2019;95(6):416-18.
12. Janier M, Unemo M, Dupin N et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):574-88.
 13. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC et al. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2007;7:37.
 14. Ramchandani MS, Litvack JR, Marra CM. Orosyphilis: A Review of the Literature. *Sex Transm Dis.* 2020;47(5):296-300.
 15. Theeuwens H, Whipple M, Litvack JR. Orosyphilis: Resurgence of an Old Disease. *Laryngoscope.* 2019;129(7):1680-84.
 16. Statens Serum Institut. Standard Test Syphilis (fuld us.) (inklusive intrathekalsyntese) (R-nr. 322), 2021. <https://www.ssi.dk/produkter-og-ydelser/diagnostik/diagnostiskhaandbog/s/322> (27. mar 2021).
 17. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM et al. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008;22(10):1145-51.
 18. Weng W, Hou J, Song B et al. Identification of the factors associated with post-treatment asymptomatic neurosyphilis in HIV-negative patients with serological non-response syphilis: a retrospective study. *Int J STD AIDS.* 2021;32(4):331-35.
 19. Shang X, He C, Tang B et al. Neuroimaging features, follow-up analyses, and comparisons between asymptomatic and symptomatic neurosyphilis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(2):273-83.
 20. Landry T, Smyczek P, Cooper R et al. Retrospective review of tertiary and neurosyphilis cases in Alberta, 1973-2017. *BMJ Open.* 2019;9(6):e025995.
 21. Dutta Majumder P, Chen EJ, Shah J et al. Ocular Syphilis: An Update. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(1):117-25.
 22. Parija S, Lalitha CS. Ocular Syphilis Presenting as Acute Necrotizing Retinitis in a Human Immunodeficiency Virus-Positive Patient. *J Glob Infect Dis.* 2020;12(3):149-51.
 23. Maury IP, Alves M, Fonseca T. Neurosyphilis prevalence at a Portuguese stroke unit care. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(8):1155-61.
 24. Targa Martins R, Castilhos RM, Silva da Silva P et al. Frequency of Screening and Prevalence of Neurosyphilis in Stroke Population. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(3):301-6.
 25. Elmouden H, Louhab N, Kissani N. Medullary involvement in neurosyphilis: a report of 12 cases and a review of the literature. *Spinal Cord Ser Cases.* 2019;5:38.
 26. Tong M, Liu L, Zeng Y et al. Laboratory findings in neurosyphilis patients with epileptic seizures alone as the initial presenting symptom. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(4):377-80.
 27. Ances BM, Shellhaus R, Brown MJ et al. Neurosyphilis and status epilepticus: case report and literature review. *Epilepsy Res.* 2004;59(1):67-70.
 28. Martiny KPJ, Petersen CS. Dementia paralytica forekommer stadig i Danmark. *Ugeskr Læger* 1999;161(18):2682-83.
 29. Danielsen EH, Lykkegaard A. Den neurologiske Nationale Behandlingsvejledning. Bevægeforstyrrelser. Om Dystoni, 2020. <https://neuro.dk/wordpress/nbv/om-dystoni/> (9. apr 2021).
 30. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af demens, 2013. <https://www.dpsnet.dk/wp-content/uploads/2021/02/NKR-for-udredning-og-behandling-af-demens.pdf> (13. apr 2021).