

Sensitiviteit en specificiteit van PET en MRI bij de diagnose van Alzheimer: een systematische literatuurstudie

1-6-2016

Fontys Paramedische Hogeschool

Opleiding MBRT

Elly Peters

Studentnummer: 2187689

Begeleider: Saskia Tuinder

Opdrachtgever: dr. Sil Aarts

Voorwoord

Voor u ligt mijn afstudeerscriptie. De titel is: sensitiviteit en specificiteit van PET en MRI bij de diagnose van Alzheimer, een systematische literatuurstudie. Deze afstudeerscriptie is gemaakt voor de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische technieken (MBRT).

Ik wil graag van deze kans gebruikt maken om mijn begeleider te bedanken voor de begeleiding. Daarnaast wil ik ook mijn opdrachtgever, medestudenten en familieleden bedanken voor de feedback.

Reuver, juni 2016

Elly Peters

Samenvatting

Inleiding

Alzheimer is een groeiend probleem, hierdoor is het van belang om een goede diagnose te stellen. De diagnose wordt normaliter vast gesteld met een NPO onderzoek, imaging technieken zijn vaak een aanvulling behalve als een differentiaal diagnose nodig is. Door de ontwikkeling van biomarkers is het echter mogelijk dat imaging technieken in de toekomst meer op de voorgrond treden. Het doel van dit onderzoek is om PET te vergelijken met MRI voor de diagnostiek van Alzheimer. Dit zal worden uitgedrukt in sensitiviteit en specificiteit.

Methode

Voor dit literatuuronderzoek is een zoekactie gedaan in PubMed. Hierin zijn de relevante resultaten van PET en MRI opgenomen. De gevonden artikelen zijn gescreend op titel, abstract en full tekst. Daarna zijn de artikelen gecontroleerd op kwaliteit met behulp van de STARD checklijst.

Resultaten

In dit onderzoek is vastgesteld dat de accuraatheid van PET en MRI nagenoeg gelijk is (89% voor MRI vs. PIB:91%, 18F: 89% en FDG: 88% voor PET). PET toont echter veel mogelijkheden in de differentiaal diagnose van FTLD, voornamelijk 18F met een sensitiviteit van 97% en een specificiteit van 91%. Tevens wordt er gekeken naar de voorspellingswaarde voor het krijgen van Alzheimer, de resultaten van accuraatheid hiervan zijn ook goed maar niet zo goed als de diagnostiserende waardes (MRI:73%,18F:70%, FDG:73%, PIB: 87%). Als laatste is het opgevallen dat de accuraatheid vaak het sterkste is, wanneer meerdere modaliteiten samen worden gebruikt.

Conclusie

PET en MRI zijn vergelijkbaar met elkaar. In PET zit veel potentieel om het vaker te gebruiken in het diagnosetraject. Voornamelijk de 18F techniek kan in de toekomst vaker worden toegepast in onder andere de differentiaal diagnostiek en het voorspellen van het krijgen van Alzheimer.

Ten slot is het opgevallen dat een combinatie van verschillende modaliteiten het beste werkt.

Summary

Introduction

Alzheimer's disease is a growing problem, therefore it's important to make a correct diagnosis. The diagnosis is normally made with a NPO test, imaging techniques are often an addition except when a differential diagnosis is necessary. However, thanks to the development of biomarkers it's possible that imaging techniques will take a more prominent role. The objective of this research is to compare PET with MRI for the diagnosis of Alzheimer's disease. This will be expressed in sensitivity and specificity.

Methods

A search action was made for this literature research. The relevant results of MRI and PET included. The located articles were screened on title, abstract and full text. Finally the articles were checked on quality with help of the STARD checklist.

Results

From this research was set that the accuracy of PET and MRI were almost the same (89% for MRI vs PIB: 91%, 18F: 89% and FDG: 88% for PET). PET however shows a lot of possibilities in the differential diagnosis of FLTD, especially 18F with a sensitivity of 97% and a specificity of 91%. In addition, we also looked at the prediction value for getting Alzheimer's disease, the accuracy results are good though not as good as the diagnostic results (MRI: 73%, 18 F: 70%, FDG: 73%, PIB: 87%). Finally it was noticed that the accuracy is the strongest when a combination of different modalities was used.

Conclusion

PET and MRI are similar to each other. PET, has potential for future use in the diagnostic process. Especially the 18F technique, which will be more usable in the future for the differential diagnosis and the prediction of getting Alzheimer's disease. Finally it was noticed that a combination of different modalities works best.

Inhoudsopgave

Titelblad	blz. 0
Voorwoord	blz. 1
Samenvatting	blz. 2
Summary	blz. 3
Inhoudsopgave	blz. 4
Inleiding	blz. 5 t/m 6
Methode	blz. 7 t/m 8
Resultaten	blz. 9 t/m 21
Discussie	blz. 22 t/m 24
Conclusie	blz. 25
Literatuur	blz. 26 t/m 32
Bijlages	blz. i t/m iv
bijlage I	blz. i
bijlage II	blz. ii t/m iii
bijlage III	blz. iv

Inleiding

Dementie is een vaak voorkomende aandoening die veel verschillende vormen kent; de ziekte van Alzheimer is één van die vormen. Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie, maar liefst 70% van alle dementie patiënten heeft Alzheimer (1). In Nederland hebben zo'n 140.000 mensen Alzheimer (2). De kans dat iemand Alzheimer krijgt wordt groter naarmate de leeftijd stijgt (2). Door de vergrijzing zal de incidentie blijven groeien (2). In 2050 wordt zelfs verwacht dat het aantal mensen met Alzheimer in Nederland gegroeid zal zijn met een totaal van 300.000 (2). Tot op heden is er nog geen genezende behandeling voor Alzheimer. De meeste vormen van behandeling zijn gericht op het bestrijden van de symptomen om de kwaliteit van leven te verbeteren. De gemiddelde ziekteduur is acht tot tien jaar. Dit verschilt echter, sterk van persoon tot persoon (3). Alzheimer kent een chronisch beloop; de ziekte, en de symptomen daarvan, verergeren naarmate de tijd vordert. Alzheimer is ingrijpend voor de patiënt en zijn/haar familie, doordat de patiënt in toenemende mate afhankelijk wordt van de zorg van naasten en professionals (4,5).

De symptomen van Alzheimer zijn in drie stadia te verdelen. In het eerste stadium, vallen de symptomen in de eerste instantie meestal niet op omdat de eerste veranderingen klein zijn. De patiënt wordt uiteindelijk vergeetachtig, krijgt een verminderd reactievermogen, raakt gedesoriënteerd en er kunnen veranderingen in de persoonlijkheid van de patiënt optreden (3). In het tweede stadium staat de verdere afname van het korte termijngeheugen op de voorgrond. In het derde en laatste stadium is de Alzheimerpatiënt uiteindelijk volledig afhankelijk van medische zorg; in dit stadium kan de patiënt veelal geen gezichten meer herkennen en ook niet meer communiceren (6). Het beloop van deze ziekte is echter voor elke patiënt anders en daardoor kan de duur van elk stadium verschillen (3,6). Alzheimer kenmerkt zich door vermindering van de hogere hersenfuncties zoals geheugen, denken, begrip, oriëntatie, leer- en oordeelvermogen en taalgebruik en daardoor kan men uiteindelijk niet meer zelfstandig functioneren (7,8). De eerste neuropathologische veranderingen vinden plaats in de cortex entorhinalis, een gebied dat in de mediale temporale kwab ligt. Deze structuur heeft verbindingen met de hippocampus (9). Vervolgens vindt atrofie plaats in de hippocampus, een hersenstructuur betrokken bij het opslaan van nieuwe herinneringen. Het afsterven van de cellen van de hippocampus draagt bij aan de vergeetachtigheid (2). De atrofie komt later ook voor in de cortex cerebri en de neocortex (10,11).

Verscheidene stappen worden door patiënten doorlopen alvorens een diagnose Alzheimer wordt gesteld. Veelal is de eerste stap voor de patiënt een gesprek met de huisarts. Bij verdenking op dementie verwijst de huisarts de patiënt naar de neuropsycholoog(1). De diagnose van Dementie wordt gesteld met behulp van het neuropsychologisch onderzoek

(NPO) (12). Het NPO bestaat uit een anamnese, een aantal vragenlijsten en psychologische testen en baseert zich op het klinisch beeld van dementie (13). Hierbij stelt de neuropsycholoog op basis van het NPO onderzoek, en in overleg met collega's de diagnose Dementie (12). Voor meer informatie zie *bijlage 1, figuur 1*. Het NPO onderzoek is specifiek genoeg om dementie te diagnosticeren, echter niet specifiek genoeg om Alzheimer te diagnosticeren (12). Het NPO is minder geschikt voor de differentiaal diagnose van Alzheimer en vasculaire dementie (14). Beeldvorming wordt in combinatie met een NPO gebruikt om de gestelde diagnose te bevestigen en om de differentiaal diagnose te stellen, zoals bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer (15,16).

Met behulp van Imaging technieken kunnen biomarkers zoals amyloïd, tau-eiwit, dopamine, gliose en A β 1-42 in kaart worden gebracht (15-17). Voornamelijk amyloïd plaques zijn interessant voor de beeldvorming van Alzheimer. Deze biomarker is kenmerkend voor Alzheimer, bij alle patiënten met Alzheimer is deze biomarker meetbaar. Deze biomarker is echter niet 100% specifiek voor Alzheimer (15). De diagnose Alzheimer wordt gesteld in combinatie met het NPO en de bio markers (15). Amyloïde plaques zijn afwijkende clusters van dode zenuwcellen, andere hersencellen en amyloïd-eiwitfragmenten, die zich nestelen tussen de overgebleven zenuwcellen. Bij gezonde mensen worden deze amyloïd-eiwitten afgebroken (17,18). Het tau-eiwit helpt normaal om de interne structuur van de cel te handhaven, echter als dit eiwit in een tangle zit kan het zijn functie niet meer uitvoeren (18,19). Een tangle is een opeenhoping van gedraaide eiwitfragmenten binnen in zenuwcellen. Het tau-eiwit is het belangrijkste eiwit-bestanddeel van deze tangles (18).

De afgelopen jaren is er een groei ontstaan in het gebruik van imaging technieken voor de differentiaal diagnose van Alzheimer. In de praktijk worden magnetic resonance imaging (MRI) en computed tomography (CT) het meest uitgevoerd volgens twee onderzoeken uit 2016 (16,20). Imaging technieken zijn echter voortdurend in ontwikkeling en daarom blijft het nodig om te kijken wat de meest recente ontwikkelingen zijn. Recent is een methode ontwikkeld binnen de positronemissietomografie (PET) om met behulp van een radiofarmacon amyloïde-eiwitfragmenten aan te tonen. Dit is de Florbetapir (18F) PET scan (28,29). Deze eiwitten konden eerder alleen aangetoond worden in autopsie (29). PET kan een bijdrage leveren in de vroege diagnostiek van Alzheimer (14,21). PET is een techniek die in de toekomst meer voor de diagnose kan betekenen (28).

In dit onderzoek wordt PET vergeleken met MRI. CT en single photon emission computed tomography (SPECT) worden niet benoemd in dit onderzoek want SPECT wordt vooral gebruikt om Lewy Body disease te diagnosticeren (16). Het doel van dit onderzoek is om PET te vergelijken met MRI voor de diagnostiek van Alzheimer. Dit wordt uitgedrukt in sensitiviteit (sens) en specificiteit (spec).

Methode

Het onderzoek betreft een systematisch literatuuronderzoek. Dit onderzoek gekeken naar diagnostische meerwaarde van PET en MRI bij de ziekte van Alzheimer. Voor de duidelijkheid zijn er tabellen gemaakt waar de uitkomstmaten (gemiddelden van de sensitiviteit, specificiteit en accuraatheid) zijn berekend om de modaliteiten beter met elkaar te kunnen vergelijken.

Gebruikte database

De gebruikte database is: PubMed. PubMed wordt onderhouden door de National Center for Biotechnology Information (NCBI) (22). Dit is de grootste medische database waarin meer dan 25 miljoen wetenschappelijke artikelen zijn gepubliceerd (23).

Zoekterm en synoniemen

De zoektermen zijn opgesteld aan de hand van de in de inleiding gegeven onderzoeksvraag. Ook zijn zoekstrings gemaakt per imaging techniek. Elke zoekstring bevat verschillende facetten van de onderzoeksvraag.

Dit zijn de verschillende zoekstringen:

("Alzheimer's disease" OR "Alzheimers disease" OR Alzheimer's OR Dementia) AND (fMRI OR "functional MRI" OR "functional magnetic resonance imaging" OR "BOLD imaging" OR MRI OR "ASL MRI") AND (specificity OR sensitivity) AND (diagnos* OR "differential diagnosis")

("Alzheimer's disease" OR Alzheimers disease OR Alzheimer's OR Dementia) AND (PET OR "PET scan" OR "positon emission tomography" OR FDG OR "18F") AND (specificity OR sensitivity) AND (diagnos* OR "differential diagnosis")

In- en exclusie criteria

Wetenschappelijke peerreviewed artikelen werden geïnccludeerd. De artikelen moesten ook in de afgelopen vijf jaar zijn gepubliceerd met als doel om de meest recente evidentie te destilleren. Dit werd gedaan omdat de technologie zich constant vernieuwd.

Etiologische en laboratorium onderzoeken worden uitgesloten bij deze studie. De reden dat dit gedaan is, is omdat deze onderzoeken vaak op dieren worden gedaan en dit irrelevante informatie geeft.

Selectieprocedure

Bij de selectieprocedure werden de artikelen eerst geselecteerd op basis van de titel, daarna op basis van abstract en als laatste op basis van de full tekst. Tevens waren de duplicaten verwijderd. Dit wordt in een flowchart neergezet (zie *figuur 1*). Per zoekstring is een aparte flowchart gemaakt. Wanneer er in een wetenschappelijk artikel bij de referenties een geschikt onderzoek aangehaald wordt, is het oorspronkelijke artikel gevonden en opgenomen in de geïnccludeerde artikelen. Dit wordt het sneeuwbal effect genoemd

Kwaliteitsbeoordeling

Als de artikelen voldoen aan de zoektermen, in- en exclusie criteria en deze ook gescreend zijn op geschiktheid, dus na het lezen van de titel, abstract en full tekst zijn de artikelen beoordeeld op kwaliteit. De kwaliteit van de gebruikte artikelen zijn gecontroleerd aan de hand van de checklijst van de cochrane library (zie *bijlage 2 en 3*) (24). Bij verschillende soorten onderzoeken werden ook verschillende checklijsten gebruikt. Alle gevonden onderzoeken zijn diagnostisch. Hiervoor werd de “Standards for reporting of diagnostic accuracy” STARD checklist gebruikt (25,26). Deze checklijst bestaat uit 30 items. Indien aan alle items is voldaan krijgt het artikel 30 punten en voldoet het aan de hoogste kwaliteitseisen volgens de STARD. In de data extractie tabel is een kolom opgenomen waarin de score van de artikelen wordt weergegeven. Bij 0 tot 9 punten is de kwaliteit slecht, bij 10 tot 16 punten matig, bij 17 tot 23 punten voldoende en bij 24 tot 30 punten is de kwaliteit zeer goed. Elk artikel is opgenomen in de uiteindelijke resultaten. Dit zal echter wel besproken worden in de discussie.

Data extractie tabel

In het onderzoek is een data extractie tabel opgenomen, het doel van deze tabel was om duidelijkheid te scheppen voor de lezer en de resultaten van de artikelen overzichtelijk te presenteren.

In de Data extractie tabel komen de volgende facetten voor: auteurs en jaartal, doel onderzoek, populatiekenmerken, resultaten, conclusie, beperkingen van het onderzoek, opvallende bevindingen en kwaliteit. De resultaten kunnen uitgedrukt worden in accuraatheid (ACC), specificiteit, sensitiviteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde. Niet alle artikelen zullen al deze waardes in hun resultaten hebben opgenomen. De artikelen in de tabel zijn gesorteerd op chronologische volgorde per modaliteit.

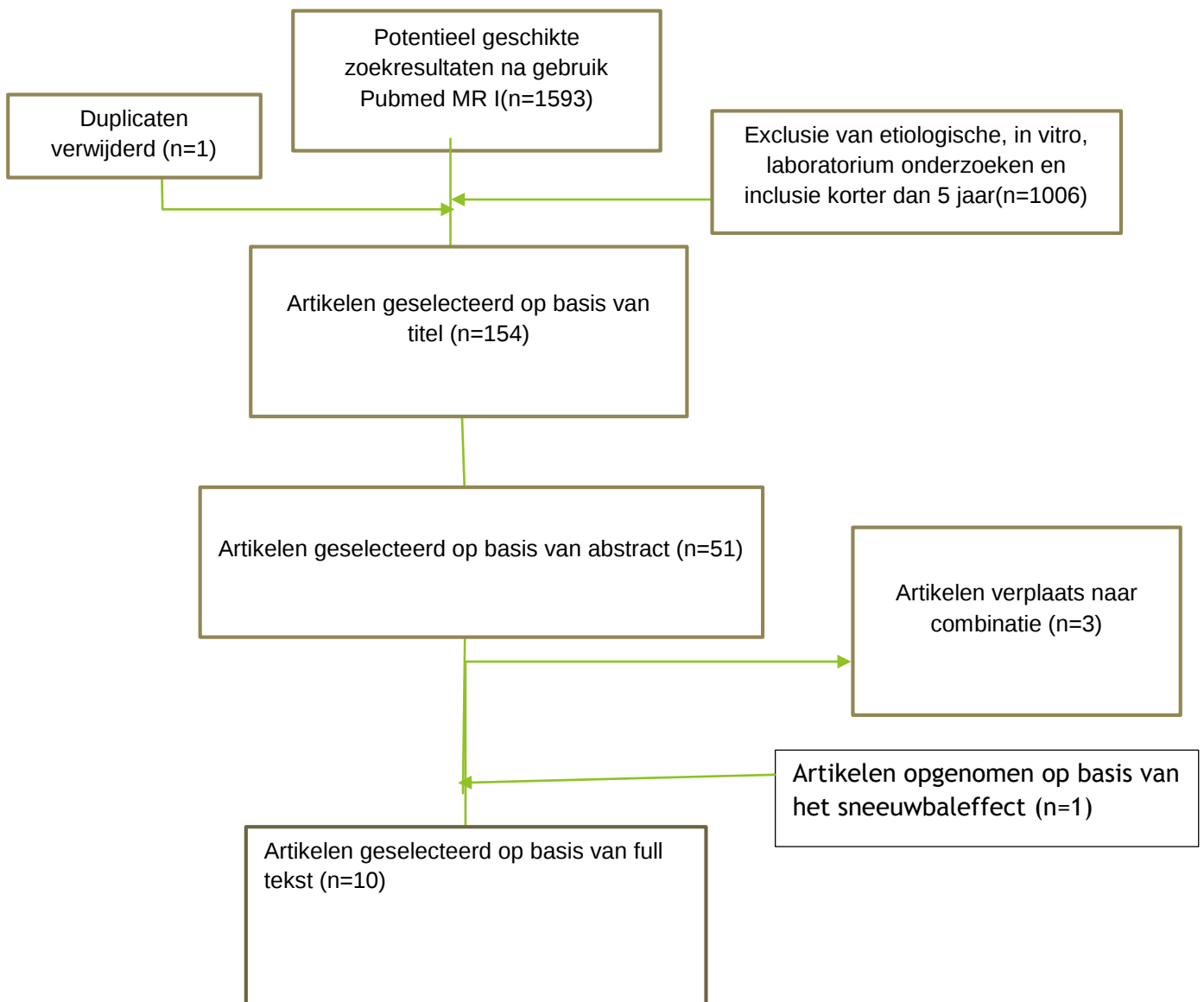
Ethische paragraaf

Doordat dit onderzoek een systematische literatuurstudie is en geen medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, valt het onderzoek niet onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) en is het niet nodig om het onderzoek te laten keuren door de WMO of een ethische commissie (27).

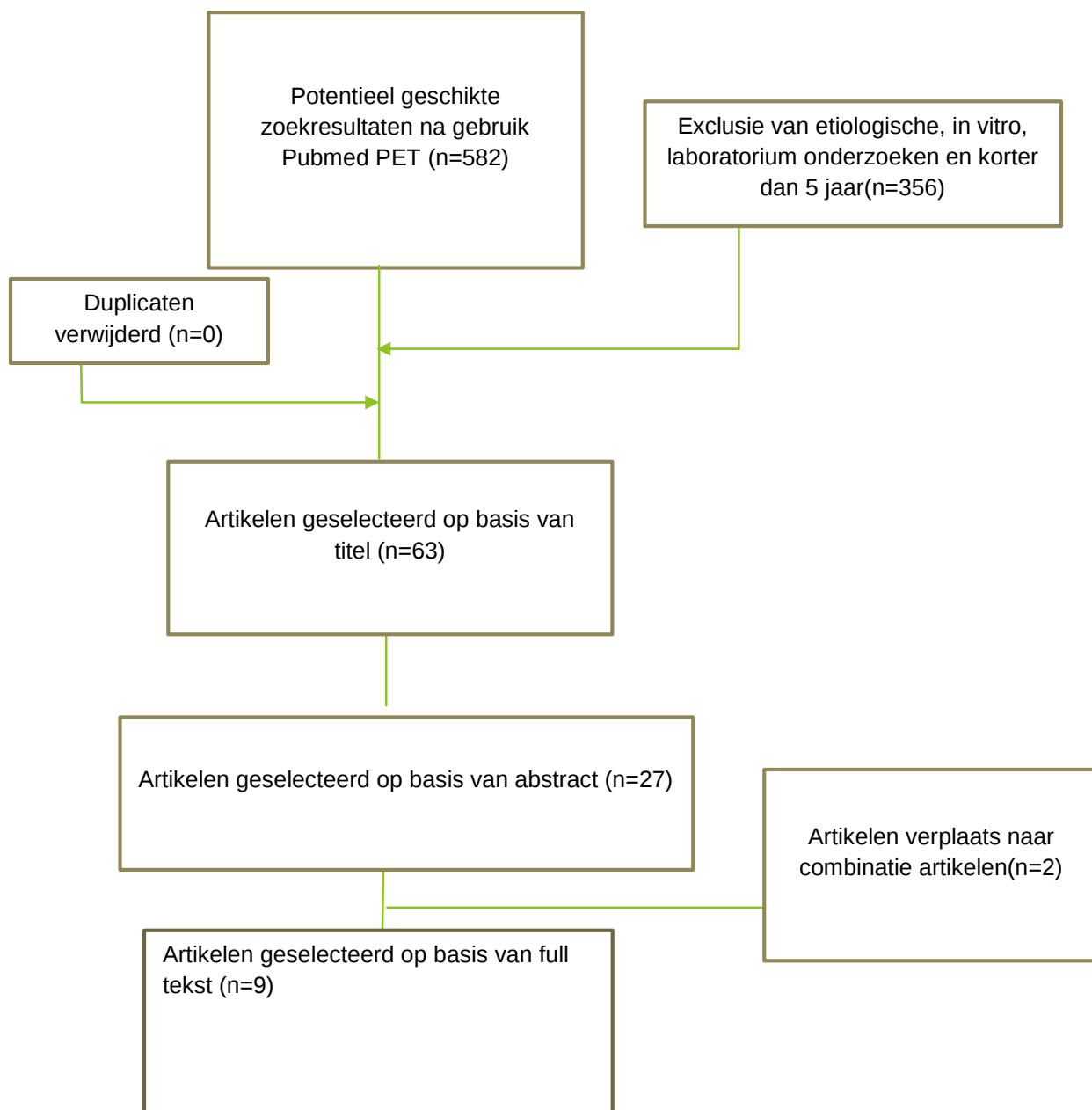
Resultaten

De beschreven zoekactie heeft op 13-05-16 voor MRI 558 resultaten opgeleverd en voor PET 226 resultaten. Na het screenen van de titel had MRI 154 resultaten over en PET 63. Daarna zijn de artikelen gescreend op abstract, MRI had nog 54 resultaten en PET 27. Als laatste zijn deze artikelen in hun geheel gelezen. Ook is er gekeken naar de inclusiecriteria.

In totaal werden 25 studies geïncludeerd, elf studies voor MRI (30-39,53) waaronder een studie van functional magnetic resonance imaging (fMRI) (53), negen studies voor PET (28,40-47) en vijf studies voor combinaties, een categorie gemaakt voor artikelen die zowel MRI als PET bespreken (48-52). Het verloop van deze selectieprocedure is schematisch weer gebracht (zie *figuur 2*).



Figuur 2A, zoekstring MRI



Figuur 2B, zoekstring PET

Beoordeling Kwaliteit

De beoordeling van de kwaliteit is gedaan met behulp van de STARD checklist. In totaal waren er 30 punten te verdienen. In de methode wordt de puntenverdeling van kwaliteitsbeoordeling benoemd. Van de 25 artikelen waren 5 artikelen zeer goed beoordeeld, 19 met een voldoende en een met een matig.

Voor het overzicht van de kwaliteitsbeoordeling zie *tabel 5 van bijlage 3*.

Uitkomsten MRI

MRI, (Resting state) functional MRI ((rs)fMRI), Arterial Spin Labeling MRI (ASL-MRI) en Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H- MRS) worden gebruikt voor de diagnose en differentiaal diagnose van Alzheimer. Daarnaast worden deze technieken gebruikt om te voorspellen of Alzheimer op zal treden bij mensen met milde cognitieve beperkingen (MCI). De uitkomsten en van MRI zijn te vinden in *tabel 1 en 3*. Vier van de elf artikelen zijn retrospectief en zeven van de elf zijn prospectief.

Van deze artikelen waren er vier voorspellend (30-32,35), vier diagnosticerend (34,36,38,53) en twee zowel voorspellend als diagnosticerend (37,39). Twee van de tien artikelen bespreken ook de differentiaal diagnose (33-34). De artikelen waar de differentiaal diagnose wordt vastgesteld zijn niet opgenomen in de uitkomstwaarden omdat het maar een keer uitgevoerd is, en er geen gemiddelde van gemaakt kan worden. Ook zijn de positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde weggelaten in de tabel omdat er niet genoeg gegevens waren om een gemiddelde te berekenen, de meeste artikelen benoemden deze gegevens niet. De gegevens van de differentiaal diagnose en de positieve/negatieve voorspellende waarde in de artikelen die het wel bespreken zijn wel te vinden in de data extractie tabel.

Wat opvalt bij de differentiaal diagnose is dat MRI slecht differentieert tussen fronto-temporale dementie (FTD) en Alzheimer (spec= 9.7%)(34). Het differentieert echter beter tussen AD en Lewy body disease (DLB) sens=66,7% en spec=84,2% (33).

De accuraatheid van de voorspelling of mensen met MCI Alzheimer kunnen krijgen is redelijk goed, gemiddeld 73% (60%-88%). De resultaten van de specificiteit liggen echter ver uit elkaar (gemiddeld 73%) 53%-91% (31-32). De sensitiviteit van de voorspelling van Alzheimer is wat homogener (gemiddeld 72%) 67%-83% (31-32). De accuraatheid van de diagnose van Alzheimer in vergelijking met een gezonde controle groep is hoog 89% (81%-98%) (38,53). De specificiteit van de diagnose loopt ook uit elkaar, maar is wel hoger (gemiddeld 89%) 77%-95% (38,53). De sensitiviteit loopt al veel minder uit elkaar en is hoog (gemiddeld 89%) 81%-100% (38,53).

Tabel 1, uitkomstwaarden MRI.

Auteur	Sens	Spec	ACC
Eskildsen S. F., et al (30). V	70%	74%	72%
Monge Argile J. A., et al (31). V	67%	53%	60%
Peters F., et al (32). V	83%	91%	88%
de Souza L.C., et al (34). D	81%	93%	88%
Grydeland H., et al (35). V	66%	75%	71%

Liu F., et al (36). D	95%	94%	95%
Aguilar C., et al (37). D	85%	90%	88%
Koch A., et al (38). D	100%	95%	98%
Westman E., et al (39). D	88%	90%	89%
Greicius M.D., et al (53). D	85%	77%	81%
gemiddelde diagnoser (D)	89%	89%	89%
gemiddelde voorspellen (V)	72%	73%	73%

Sens=sensitiviteit, spec=specificiteit en ACC= accuraatheid.

D= diagnostisch onderzoek, V=voorspellend onderzoek

Uitkomsten PET

De gebruikte technieken zijn: (resting state) F-18-fluorodeoxyglucose ((rs)FDG), 18F, Pittsburgh compound B (PIB). Deze worden gebruikt voor de dd. maar ook voor vroegdiagnostiek.

De uitkomsten van PET zijn te vinden in tabel 2 en 3. De resultaten van de differentiaal diagnose zijn niet opgenomen in de uitkomsten tabel omdat er te weinig van zijn geïnccludeerd om een gemiddelde van te berekenen. Het is echter wel terug te vinden in de data extractie tabel. Twee van de negen artikelen zijn retrospectief en zeven van de negen artikelen zijn prospectief. Bij deze artikelen waren vijf van de negen artikelen diagnostiserend (28,40-42, 44), twee van de negen waren voorspellend (43,45) en twee van de negen artikelen zijn zowel het diagnostiserend als differentiërend (46,47)

In het onderzoek naar de voorspellende waarde hebben 18F-PET en FDG-PET samen de beste resultaten. De accuraatheid van beide is 70%(43,45). De resultaten van 18F-PET had waardes van; ACC= 70%, sens= 97% en spec= 42% (43). De resultaten van FDG-PET had waardes van; ACC= 70%, sens=85%-93% en spec= 24%-75%(43,45). De accuraatheid van 18F-PET om Alzheimer te voorspellen is echter gebaseerd op één onderzoek (43). De onderzoeken naar de accuraatheid om Alzheimer te diagnosticeren in vergelijking met de controlegroep geven de volgende resultaten: accuraatheid voor PIB-PET:91%, 18F-PET:89% en FDG-PET 88%. PIB-PET had een sensitiviteit van 91%-97% en een specificiteit van 85%-90% (40,42). 18FPET had een sensitiviteit van 82%-97% en een specificiteit van 82%-89% (28,40-41). FDG had een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 86% (44).

Uit de onderzoeken naar de differentiaal diagnostiek van Alzheimer en fronto-temporale dementie valt op dat de diagnostische waarden hoog zijn: 18F-PET heeft een sensitiviteit van 97% en een specificiteit van 91% (47). PIB-PET heeft een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 83%. FDG-PET heeft een sensitiviteit van 78% en een specificiteit van 84% (47).

Tabel 2, uitkomstwaarden PET

Auteur	Sens	Spec	ACC
Chiotis K., et al (40). D	PIB: 91%, 18F: 85%	PIB:90%, 18F:82%	PIB:91%, 18F: 84%
Sabri O., et al (41). D	18F:98%	18F: 89%	18F:94%
Beach, T. G., et al (28). D	18F:82%	18F: 86%	18F:84%
Hatashita S., et al 2014(42). D	18F: 97%, PIB: 97%	18F: 85%, PIB:85%	18F:91% PIB:91%
Hatashita S., et al 2013 (43).V	18F: 97%, FDG: 93%	18F: 42%, FDG:24%	18F:70%, FDG:59%
Newberg A. B., et al (44). D	18F:93%, FDG: 89%	18F:95%, FDG:86%	18F:94%, FDG:88%
Toussaint, P. J., et al (45). V	rsFDG:85%	rsFDG:75%	rsFDG:80%
Villemagne V.L., et al (47) D	18F:97%	18F:84%	18F: 91%
gemiddelde diagnose (D)	PIB: 94%,18F:92%, FDG: 89%	PIB:88%, 18F:86%, FDG:86%	PIB:91%, 18F: 89%, FDG: 88%
gemiddelde voorspelling (V)	18F:97%, FDG:89%	18F: 42%, FDG:50%	18F:70%, FDG:70%

Sens=sensitiviteit, spec=specificiteit en ACC= accuraatheid.

Uitkomsten combinatie

De uitkomsten van de combinaties zijn te vinden in *tabel 3*. Van deze resultaten is geen uitkomstwaarde tabel gemaakt omdat deze resultaten niet met elkaar te vergelijken zijn, de technieken en doelen lopen te ver uit elkaar. Wel valt op dat gecombineerde technieken de beste diagnose geven, de accuraatheid is vaak het sterkste in de gecombineerde technieken (48-50). De onderzoeken zijn retrospectief in twee van de vijf artikelen, vier artikelen zijn diagnostiserend en een artikel is voorspellend (48-52)

Tabel 3: data extractie tabel

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
MRI	Eskildsen S. F., et al (30).	2015	Voorspellen AD (re)	N=834 (198 AD, 405 MCI, 231 NC)	Beste voorspellen- de methode: AD: ACC=72% sens=69,9% spec=73,6%	De accuratie kan verbeterd worden met een t1 MR beeld, door een paar anatomische kenmerken te gebruiken	De onderzoekers bespreken geen zwakke punten.	Deze predictie waarde is de hoogste in de gehele ADNI1 cohort	21,5= voldoende
	Monge Argile J. A., et al (31).	2014	Voorspellen AD (pr)	N= 30 MCI	MRI standaard: Sens=67% Spec=53% ACC=60% Combinatie: 100% sens	CSF wordt vergeleken met MRI, hier is de voorspellende waarde van MRI lager.	P waarde is hoog voor MRI (.2)Ook is het onderzoek uitgevoerd met een erg kleine onderzoekspopulatie.	De onderzoekers hebben geen toegang tot bepaalde MRI analyse technieken daardoor zou de accuraatheid anders kunnen zijn.	19,5= voldoende
	Peters F., et al (32).	2014	Voorspellen AD (pr)	N=65 (45 MCI, 20 HC)	Beste resultaten: ACC=87,5% Spec=90,9% Sens=83,3%	Het voorspellen van dementie gaat beter met een combinatie van imaging en cognitieve technieken.	In het artikel komen resultaten uit die de auteurs niet verwachten? Populatie is klein maar wel representatief.	Uit het onderzoek met cognitieve technieken komt uit dat er een verschil is tussen MCI _c en MCI _{nc}	25,5= zeer goed

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
MRI	Zhong X., et al (33).	2014	Differentiëren tussen AD en DLB(pr)	N=58 (DLB=19, AD=21, 18=NC)	De beste waarde: sens=66,7% spec=84,2%	1H- MRS toont een kenmerkend DLB beeld, dit komt door o.a. de verschillende concentraties GLU die niet bij AD voorkomen.	Bij het onderzoek is alleen 1H-MRS uitgevoerd, dus het kan niet vergeleken worden met een imaging techniek. Bovendien is de onderzoekspopulatie klein.		22=voldoende
	de Souza L.C., et al (34).	2013	Differentiëren tussen bvFTD en AD en diagnosticeren (pr)	N=72 (31=AD, 26= bvFTD en 15 NC) doel: differentieren	T1 MRI : AD vs. NC sens= 80,6 spec= 93,3% Differential diagnose AD en bvFTD spec= 9.7%	Biologisch bewijs verbeterd de specificiteit voor AD dit onderzoek. Ineffectief dd. tussen AD en bvFTD	Deelnemers werden onderzocht in een klinische setting.		23,5= voldoende
	Grydeland H., et al (35).	2013	Voorspellen AD (re)	N=149 (AD= 64, NC= 71)	Beste methode: Sens=65,6% spec=74,6%	GRE, hippocampus atrofie kwam voor, AD had meer. WM/GM + diagnose	Het WM/GM contrast kan sterk verschillen binnen een groep.	De AD groep had gemiddeld de laagste educatie. Populatie groep sommige zijn dubbelgeteld vandaar de dubbele resultaten	20= voldoende

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
MRI	Liu F., et al (36).	2013	Diagnosticeren AD (pr)	N=202 (99 MCI, 51 AD, 52 HC)	Sens=94,7% spec =94% Alleen pet, ACC= 91% alleen MRI ACC= 91,1%	“mult-task learning” is een effectieve methode.	Niet alle modaliteiten zijn genoemd	Verschillende data samen gebruiken geeft de beste resultaten	21,5= voldoende
	Aguilar C., et al (37).	2012	diagnosticeren en voorspellen AD (re)	N=345 (116 AD, 119 MCI en 110 NC)	beste analyse techniek: 84,5%sens en 90%spec ACC overig: 81-87%	De data-analyses werkten goed en waren met elkaar vergelijkbaar.	De data is niet neuropathologisch bevestigd	Extra gegevens (leeftijd) resultaten verschilden niet veel	24= zeer goed
	Koch A., et al (38).	2012	Diagnosticeren AD(pr)	N=53 (21HC, 17 MCI en 15 AD)	Best methode (combinatie technieken) rs fMRI sens=100% spec=95,2%	Differentieren tussen AD en HC gaat het best met het combineren van verschillende technieken	Data beperkt zich tot resting state Niet iedereen “zat in de” resting state	leeftijd maakte niet veel uit	21= voldoende
	Westman E., et al (39).	2012	Diagnosticeren en voorspellen AD (re)	N=369 (AD= 96, MCI= 162 en HC= 111)	MPRAGE sens=83.3% spec=90.1% PPV=87.9% NPV=86.2%	MRI wordt vergeleken met CSF, MRI beter maar samen zijn de beste resultaten ontstaan	de data is niet neuropathologisch bevestigd.	Het voorspellen gaat ook het beste met combinaties	24,5= zeer goed

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
PET	Chiotis K., et al (40).	2015	Diagnosticeren AD (re)	2 cohorts, 1ste cohort: 51 HC, 72 MCI, 90 AD 2de cohort: 51,72,84	PIB 91%= sens 90%= spec 18F 85%= sens 82%=spec	-CIT en 18F zijn vergelijkbaar met elkaar maar CIT is wat beter. -Een hoge leeftijd toont een hogere kans voor amyloid aanwezigheid.	Bespreekt geen zwakke punten	18F Lijkt beter om amyloid te herkennen, PIB heeft een erg korte halfwaarde tijd	26= zeer goed
	Sabri O., et al (41).	2015	Diagnosticeren AD (pr)	N=216 (139=AD, 32 zonder dementie, 31=overige dementie, 11= HC en 5= DLB) (74 voor histopathologie en 10 HC)	PET Sens= 97,9% Spec= 88,9%	Hoge accurate is gevonden bij 18F pet. Nuttig voor exclusie of dd. AD	Veel deelnemers di histopathologie hebben gehad hadden ernstige ziektes. Dit kan het beeld beïnvloeden	FDG PET wordt binnen de AD diagnostiek het meeste gebruikt. Maar florabeten is veelbelovend	24= zeer goed
	Beach, T. G., et al (28).	2014	Diagnosticeren AD (pr)	N=59 ,laatste levensfase(43=dement,16=niet dement)	18F Sens= 69%-95% spec= 83%-89%	er zijn veel vals-positieven in 18F. 18F is wel specifiek	Wordt niet benoemd door de onderzoekers	onderzoek is gecontroleerd met autopsie als gouden standaard	22,5= voldoende

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
PET	Hatashita S., et al (42).	2014	Diagnosticeren AD (pr)	N=166 (japans) (36=AD, 68=MCI, 41= HC(56>), 10 tussen HC(46-55) en 11 jonge HC(<45))	18F: sens=97,2 % spec=85,3 . Pib: sens=97,2 spec=85,3	18F kan discrimineren tussen HC en AD. Qua accuratie is het vergelijkbaar met PIB. In de toekomst zal 18F meer gebruikt worden.	Worden niet genoemd door de auteurs	! Bij jonge mensen was de spec=100% (zowelPib als 18F) 18F kan door de halfwaarde tijd eenvoudiger worden ingezet	23=voldoende
	Hatashita S., et al (43).	2013	Voorspellen AD (pr)	N=68 MCI	(leeftijd 50-89)18F(pos. Biomarker) sens=96,6% spec= 42,1% FDG sens=93,3% spec=23,6%	PET en 18F zijn beiden sensitief maar niet specifiek voor het voorspellen van AD	Histopathologie was alleen bij sommige patiënten aanwezig.	De combinatie kan een hogere ppv geven maar werkt niet altijd.	21,5=voldoende
	Newberg A. B., et al (44).	2012	Diagnosticeren AD (pr)	N=40 (19 AD en 21 HC)	FDG: 89% sens en 86% spec 18F: 93% sens en 95% spec.	18F heeft een hogere ACC. Echter om de ernst te bepalen is FDG beter	Intra-observeerder betrouwbaarheid is niet onderzocht.	FDG PET heeft nadelen zo is moeilijk te differentiëren tussen AD en parkinson.	22=voldoende

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
PET	Toussaint, P. J., et al (45).	2012	Voorspellen AD (re)	N=240 (80 HC, 80 MCI, 80 AD)	Beste methode voorspellen 85%=sens 75%=spec Beste AD en HC acc=92%	Verschillende analyse technieken voor de beste resultaten	De onderzoekers benoemen geen minpunten	De resultaten zijn opvallend goed	18= voldoende
	Rabinovici G.D., et al (46).	2011	Differentiëren AD(pr)	N= 132(62AD,45 FTLD en 25 HC)	PiB sens=89,5% spec= 83% FDG sens= 77,5% spec=84%	hogere sensitiviteit voor PIB dan FDG en een hogere specificiteit voor FDG	Er is niet overal histopathologie gebruikt	hoewel FDG minder sensitief is, kan het wel worden gebruikt als specifieke test met analyses	21,5= voldoende
	Villemagne V.L., et al (47).	2011	Diagnosticeren en differentiëren (pr)	N=109 (32 HC, 20 MCI, 30 AD, 11 FTLD, 7 DLB, 5 PD en 4 met VaD)	AD en HC 18F sens=97% Spec=84% AD en FLTD Sens=97% Spec=91%	18F heeft een hoge sens voor AD, kan goed differentiëren met FTLD en AD.	Er is geen histopathologie gebruikt	Halfwaarde tijd van PIB is kort	21=voldoende

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
Combinatie	Teipel S.J., et al (48).	2015	Voorspellen AD (re)	N=127 MCI, na follow up 39=MCI _c en 88=MCI _{nc}	Beste combinatie tussen FDG en 18F met verschillende analyses gaf 72% ACC	Voorspellen kan beter door stapsgewijs procedures selecteren om de variabelen te minderen	Geen testen voor coëfficiënten	Voorspellingsdata was vooral gehaald van AV45-PET	22,5= voldoende
	Trzepacz P.T., et al (49).	2014	Voorspellen AD (pr)	N= 800 (400MCI, 200 AD mild en 200 HC) uiteindelijk 50 MCI patiënten	Beste enkele techniek: MRI ACC=67% combinatie MRI en PIB ACC=76%	PIB-PET meest sensitief. Maar MRI gaf beste accuratie overall. FDG is specifiek maar niet sensitief	Patiënten waren van ADNI cohort wat het minder generaliserend maakt	De temporale cortex werd gezien als de beste voorspellende waarde van PIB en MRI	26,5= zeer goed
	Schaffer J.L., et al (50).	2013	Diagnosticeren AD (re)	N= 97MCI	Foutpositief: 14% MRI 9% PET 14% CSF	De combinatie van MRI, PET en CSF gaf de beste resultaten	Populatie was klein (groter ivm andere studies). Waarschijnlijk niet representatief.		23=voldoende

Modaliteit	Auteurs	Jaartal	Doel onderzoek	Populatiekenmerken	Resultaten	Conclusie	Beperkingen onderzoek	Opvallende bevindingen	Kwaliteit onderzoek
Combinatie	Bruck A., et al (51).	2013	voorspellen AD (pr)	N=29 MCI	PIB sens=65% spec=75% FDG sens=87% spec=78%	Beide PET technieken werkten goed en waren ongeveer gelijk aan elkaar.	Kleine onderzoeksgroep, niet representatief		20,5= voldoende
	Musiek E.S., et al (52).	2012	Diagnosticeren AD (pr)	N=36 (17 AD en 19 HC) Leeftijd is vergelijkbaar.	ASL Sens=77,8% Spec=92,3% FDG Sens=72,2% Spec=92,3%	Beide protocollen werkten goed. Ze hadden beiden geen voordeel van elkaar.	De gouden standaard was bepaald met klinische diagnose. Dit onderzoek gebruikte in nieuwe techniek. De sens en spec zijn niet zeker.	Hypoperfusie in ASL had vergelijkbaar beeld als hypometabolisme in FDG.	23,5= voldoende
fMRI	Greicius M.D., et al (53).	2004	Diagnosticeren AD(pr)	N=27 (14 HC, 13 AD)	Sens= 85% Spec=77%	fMRI is accuraat genoeg om klinisch relevant te zijn.	Wordt niet benoemd door de onderzoekers	Dit was het enige gevonden fMRI artikel waar sens en spec benoemd werden.	15,5= matig

legenda

Auteur: de eerste auteur die genoemd wordt, gevolgd door et al

Doel onderzoek: voorspellen, differentiëren of diagnosticeren (type onderzoek= diagnostisch), re=retrospectief en pr=prospectief

Populatiekenmerken: N=aantal, AD= Alzheimer, MCI=mildcognitive impairment, MCI_c=MCI conversion, MCI_{nc}= MCI nonconversion, HC=healthy control, bvFTD=behavioral variant FTD, FTLD=fronto-temporale dementie, DLB= Lewy body disease, PD=Parkinson dementie en VaD=vasculaire dementie

Resultaten: sens=sensitiviteit, spec=specificiteit, PPW=Positief voorspellende waarde, NPV=negatief voorspellende waarde en ACC= accuraatheid

Kwaliteit onderzoek: Het is onderverdeeld in vier kwaliteitsniveaus. 0-9 is slecht, 10-16 is matig, 17-23 is voldoende en 24-30 is zeer goed

Discussie

In deze studie is onderzocht wat de diagnostische waarde is van MRI en PET bij de diagnostiek van Alzheimer. Eerst wordt MRI besproken daarna PET en als laatste worden de kanttekeningen en positieve punten besproken van het onderzoek.

Er zijn verschillende recente MRI technieken ontwikkeld om de diagnose van Alzheimer te voorspellen van MCI naar Alzheimer (33,35,52). In Nederland wordt MRI gebruikt voor de differentiaal diagnose van Alzheimer vast te stellen, waar mensen die een NPO hebben gehad, een verdenking op Alzheimer hebben (14). Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van MRI. In de data extractie tabel is dit terug te zien, bij vier van de tien studies gaat het om het voorspellen van Alzheimer. De sensitiviteit en specificiteit van MRI voor de diagnose van Alzheimer bij mensen die al dementie hebben is gemiddeld hoog, sens=89%(81%-100%) en spec=89% (73%-95%) (34,35,38). Een artikel rapporteerde een lagere accuraatheid, dit artikel is kwalitatief minder goed dan de rest. Het is echter wel opgenomen in het onderzoek, zodat het zo betrouwbaar mogelijk blijft (53). De hoogste sensitiviteit en specificiteit worden behaald indien meerdere technieken met elkaar gecombineerd worden. Een voorbeeld hiervan is een artikel uit 2014, met alleen MRI is de accuraatheid 67% maar in combinatie met andere technieken is dat al 76% (49).

In de Nederlandse praktijk is het gebruikelijk dat het NPO gecombineerd wordt met een MRI om tot een differentiaal diagnose te komen. Het is nog niet in de richtlijnen opgenomen dat er meerdere modaliteiten tegelijk gebruikt kunnen worden voor differentiaal diagnose (14). Er is een tendens bezig in Nederland dat er naast MRI ook andere technieken gebruikt kunnen worden (16).

Ook zijn er verschillende PET technieken in gebruik, waarvan de relevantste zijn: 18F-PET, PIB-PET en FDG-PET voor de diagnose van Alzheimer. 18F en PIB zijn vergelijkbaar met elkaar, beide technieken maken gebruik van een tracer die specifiek bindt met het amyloïd eiwit (42). FDG is de tracer die bindt op gebieden met een verhoogde glucose opname. Momenteel wordt FDG-PET het vaakst gebruikt, maar de andere technieken tonen ook potentieel voor bijvoorbeeld de differentiaal diagnostiek (16,54). Uit de resultaten blijkt dat de PET technieken hoge accuraatheid hebben voor het diagnosticeren van Alzheimer (PIB-PET:91%, 18F-PET: 89% en FDG-PET: 88%), dit is vergelijkbaar met MRI (89%). Hierin valt op dat de gegevens van FDG-PET niet generaliserend gebruikt kunnen worden omdat maar één artikel de diagnostiek van FDG-PET bespreekt (44).

De PET technieken worden ook gebruikt bij het voorspellen van Alzheimer. De accuraatheid is voor 18F-PET: 70% en voor FDG-PET: 70%. Deze waardes zijn ongeveer even hoog als de voorspellende waarde van MRI. De gevonden artikelen zijn echter niet generaliserend omdat bij 18F-PET maar één artikel is gevonden voor de voorspellende waarde en voor

FDG-PET twee (43,45,46). De accuraatheid van de voorspellende waarde van 18F en PIB is hoger bij jongere mensen. Dit kan verklaard worden doordat de amyloïde plaques zich in beperkte mate bij gezonde ouderen ontwikkelen, waardoor deze plaques bij ouderen minder specifiek zijn voor het voorspellen van het ontstaan van Alzheimer ontwikkelen (42).

Bij de differentiaal diagnose van PET kwam uit dat er met 18F de beste differentiatie bepaald kan worden tussen Alzheimer en frontaal temporale dementie Sens=97%, Spec=91% en ACC=94% (47). De andere technieken waren ook effectief maar waren wat minder accuraat (46).

Een kanttekening bij de PIB techniek is dat de halfwaardetijd maar 20 minuten is. Echter bij 18F is halfwaardetijd langer; 110 minuten. Door de langere halfwaardetijd is 18F-PET praktischer in het gebruik (42,47).

Dit onderzoek bevestigt het beeld dat er veranderingen optreden in het diagnosetraject van Alzheimer en bevestigt dat de 18F techniek geschikt is voor het differentiëren tussen dementie en fronto-temporale dementie.

En zoals eerder benoemd, is de accuraatheid het hoogste bij een combinatie van meerdere modaliteiten (31-32,36-39,45,48-49).

PET en MRI zijn twee modaliteiten met vergelijkbare accuraatheid. In het onderzoek zijn echter alleen de beste resultaten opgenomen in de praktijk kan dat anders zijn omdat niet alle faciliteiten toegang hebben tot de beste technieken. MRI is de techniek die het meest wordt toegepast en waar veel onderzoek gedaan. Er zit ook veel toekomst in PET, voornamelijk door de biomarkers waar PET zich in verdiept die maken dat PET technieken in de toekomst een goede voorspellende waarde kunnen hebben en dat PET geschikt is voor de differentiaal diagnostiek.

Kanttekeningen onderzoek

Bij de onderzoeken naar de diagnostische waarde van MRI worden veel verschillende MRI technieken gebruikt. Dit zijn MRI, (Resting state) functional MRI ((rs)fMRI), Arterial Spin Labeling MRI (ASL-MRI) en Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H- MRS). De accuraatheid van de MRI kan samenhangen met de techniek, bij niet alle artikelen was helder welke techniek was gebruikt. De accuraatheid van een MRI techniek is niet zondermeer representatief voor de andere MRI technieken. Bij PET zijn de technieken beter vergelijkbaar. Een vergelijking tussen deze modaliteiten is daardoor echter lastiger te maken.

Naast MRI en PET zijn er meerdere technieken beschikbaar om Alzheimer te diagnosticeren. Nieuwe ontwikkelingen op gebied SPECT-CT zijn niet meegenomen in het onderzoek. Deze technieken zijn weliswaar minder in gebruik, maar het kan niet uitgesloten worden dat nieuwe ontwikkelingen in SPECT-CT geschikt zijn voor de (differentiaal)diagnostiek van

Alzheimer (12).

Een andere kanttekening in dit onderzoek is dat het diagnostisch gebied is afgebakend tot de diagnostiek van Alzheimer en een paar andere vormen van dementie. Echter dementie kent veel meer vormen, waarvan Alzheimer er één is. Het is van belang voor een goede differentiaal diagnostiek en voorspelling voor Alzheimer om in de toekomst ook de diagnostische waarde van MRI en PET voor diagnostiek van de andere vormen van dementie te onderzoeken.

Sterke punten onderzoek

De literatuur in dit onderzoek is systematisch onderzocht waarbij zoektermen en in- en exclusiecriteria gehanteerd zijn op basis van de laatste inzichten.

De laatste stand op het gebied van MRI en PET is onderzocht, alle artikelen in de resultaten (op één na) zijn maximaal vijf jaar oud (53).

Elk opgenomen artikel is gecontroleerd op kwaliteit aan de hand van de kwaliteitscriteria in de STARD, een internationale checklist. Hierdoor is een reële inschatting gemaakt van de betrouwbaarheid van de conclusies uit de artikelen. Bijna alle artikelen hadden een goede beoordeling.

Conclusie

Op basis van dit literatuuronderzoek kan geconcludeerd worden dat de modaliteiten zich verbeteren. De diagnostische waarde van PET en MRI zijn vergelijkbaar met elkaar. PET heeft veel potentieel om het in het diagnosetraject vaker te gebruiken. De 18F-PET techniek kan in de toekomst vaker worden toegepast in onder andere de differentiaal diagnostiek en als voorspeller voor het krijgen van Alzheimer.

Ten slotte blijkt dat een combinatie van verschillende modaliteiten meestal de hoogste diagnostische waarde heeft.

Aanbeveling

Uit deze literatuurstudie zijn de volgende aanbevelingen uitgekomen. Om de zoveel tijd moet er een systematische review gedaan worden over de recente ontwikkelingen in Alzheimer diagnostiek. Hier moet verder gekeken worden bij de ontwikkeling van de biomarkers en welke effectief zijn voor een differentiaal diagnose/ vroegdiagnostiek. Bovendien zou er in de toekomst meer onderzoek gedaan kunnen worden naar de imaging technieken die niet in deze studie zijn opgenomen (31). Als laatste zijn niet in alle landen dezelfde imaging technieken beschikbaar dus zou er per land gekeken kunnen worden wat de beste imaging technieken zijn. In Nederland zou dus ook onderzocht moeten worden wat de meest optimale techniek is om Alzheimer te diagnosticeren met de beschikbare technieken.

Literatuur

1.

Alzheimer Nederland. Ziekte van Alzheimer. Internetsite alzheimer Nederland. Beschikbaar via: <http://www.alzheimer-nederland.nl/informatie/wat-is-dementie/vormen-van-dementie/ziekte-van-alzheimer.aspx>. Geraadpleegd op 08-02-16.

2.

Internationale stichting Alzheimer onderzoek. Alzheimer in Nederland. Internetsite Alzheimer. Beschikbaar via: <https://www.alzheimer.nl/over-alzheimer/achtergrondinformatie/alzheimer-in-nederland/>. Geraadpleegd op 25-02-16.

3.

Alzheimer Nederland. Verloop van dementie. Beschikbaar via: http://www.alzheimer-nederland.nl/media/438882/infopdf_verloop_van_dementie.pdf. Geraadpleegd op 16-04-16

4.

Handels RLH, Wolfs CAG, Aalten P, Joore MA, Verhey FRJ, Severens JL. Diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review of economic evaluations. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2014 Mar;10(2):225–37. Beschikbaar via: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727080>. Geraadpleegd op 15-02-16

5.

Alzheimer Nederland. 10 redenen voor diagnostiek. Beschikbaar via: <http://www.alzheimer-nederland.nl/informatie/wat-is-dementie/diagnose/het-belang-van-de-diagnose/10-redenen-voor-diagnostiek.aspx>. Geraadpleegd op 06-05-16

6.

Hersenletsel uitleg. Ziekte van Alzheimer. Internetsite hersenletsel-uitleg. Beschikbaar via: <http://www.hersenletsel-uitleg.nl/oorzaken-en-ziektenbeelden/hersenletsel-bij-degeneratieve-ziekte-ms-parkinson-c-huntington/ziekte-van-alzheimer>. Geraadpleegd op 18-02-16.

7.

Eisenberg RL, Johnson NM. Pathologie in de radiologie. Elsevier gezondheidszorg. 2005. Blz. 547 t/m 549. Geraadpleegd op 19-04-16

8.

Hersenstichting. Dementie. Beschikbaar via: <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/dementie>. Geraadpleegd op 06-05-16

9.

Martini FH, Bartholomew EF. Anatomie en fysiologie, een inleiding. Pearson Education Benelux 2008. Blz. 326. Geraadpleegd op 20-04-16

10.

Narayanan L, Murray AD. What can imaging tell us about cognitive impairment and dementia? World journal of radiology. 2016;8(3):240-54. Geraadpleegd op 26-04-16

11.

Wolters ECH, Groenewegen HJ. Neurologie structuur, functie en dysfunctie van het zenuwstelsel. Derde druk. Bohn stafleu van loghum. 2004. Blz. 481. Geraadpleegd op 20-04-16

12.

Nederlandse vereniging voor psychiatrie. Richtlijn Dementie. Beschikbaar via: <http://www.nvvp.net/cms/showpage.aspx?id=1464>. Geraadpleegd op 21-03-16

13.

Jonker C, Verhey FRJ, Slaets JPJ. Handboek dementie: Laatste inzichten in diagnostiek en behandeling. Bohn Stafleu van Loghum 2009. Geraadpleegd op 27-04-16

14.

Richtlijnendatabase. Diagnostiek dementie. Internetsite richtlijnendatabase. Beschikbaar via: http://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/dementie/diagnostiek_dementie.html. Geraadpleegd op 10-03-16

15.

Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2014;85(12):1426-34. Geraadpleegd op 10-05-16

16.

Ramachandran TS, et al. Alzheimer Disease Imaging. Medscape. 2016. Beschikbaar via: <http://emedicine.medscape.com/article/336281-overview>. Geraadpleegd op 25-05-16

17.

Alzheimer Nederland. Eiwitneerslagen oorzaak van Alzheimer. 2013. [http://www.alzheimer-nederland.nl/nieuws/onderzoek/2013/februari/we\(e\)tenschap-eiwitneerslagen-oorzaak-van-alzheimer.aspx](http://www.alzheimer-nederland.nl/nieuws/onderzoek/2013/februari/we(e)tenschap-eiwitneerslagen-oorzaak-van-alzheimer.aspx). Geraadpleegd op 22-04-16

18.

Hersenstichting. Alzheimer. Beschikbaar via: <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/alzheimer>. Geraadpleegd op 17-03-16

19.

Btsg bibliotheek. Plaques en tangles. Beschikbaar via: <http://www.btsg.nl/infobulletin/dementie/plaques-en-tangles.html>. Geraadpleegd op 07-05-16

20.

Gardeniers M, et al. Beeldvormende diagnostiek bij dementie: inventarisatie van de praktijk binnen de Nederlandse geheugenklinieken. Springer februari 2016. Geraadpleegd op 26-04-16

21.

Manuscript A. Functional Brain Connectivity Using fMRI in Aging and Alzheimer's Disease. 2014;24(1):49–62. Beschikbaar via: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11065-014-9249-6> \npapers3://publication/doi/10.1007/s11065-014-9249-6. Geraadpleegd op 22-03-16

22.

PubMed [Internet]. Beschikbaar via: <http://fontys.nl/HOME-MEDIATHEEK-1/Zoeken-en-vinden/Databanken-1/PubMed.htm>. Geraadpleegd op 15-03-16

23.

PubMed Health. About Pubmedhealth. Beschikbaar via: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/about/>. Geraadpleegd op 24-02-16

24.

Cochrane Netherlands. Beoordelingsformulieren en andere downloads. Beschikbaar via: <http://netherlands.cochrane.org/beoordelingsformulieren-en-andere-downloads>. Geraadpleegd op 01-03-16

25.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Annals of internal medicine. 2003;138(1):W1-12. Geraadpleegd op 26-03-16

26.

<http://netherlands.cochrane.org/sites/netherlands.cochrane.org/files/uploads/4.4%20Checklist%20Beoordeling%20randomised%20controlled%20trial%20%28RCT%29.pdf>. Geraadpleegd op 23-04-16

27.

Centrale Commissie Mens gebonden Onderzoek. Uw onderzoek WMO_plichtig of niet. Beschikbaar via: http://www.ccmo.nl/nl/uw_onderzoek_wmo_plichtig_of_niet. Geraadpleegd op 25-03-16

28. Beach TG, et al. Theoretical impact of Florbetapir (18F) amyloid imaging on diagnosis of alzheimer dementia and detection of preclinical cortical amyloid. PMC. 2015. 73(10):948-953. Geraadpleegd op 24-05-16

29.

Alzheimer Nederland. Pet scan bij alzheimer. Beschikbaar via: <http://www.alzheimer-nederland.nl/onderzoek/investeringen/pet-scan-bij-alzheimer.aspx>. geraadpleegd op 24-05-16

30.

Eskildsen SF, Coupe P, Fonov VS, Pruessner JC, Collins DL. Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: predicting disease progression. *Neurobiology of aging*. 2015;36 Suppl 1:S23-31. geraadpleegd op 02-06-16

31.

Monge Argiles JA, Blanco Canto MA, Leiva Salinas C, Flors L, Munoz Ruiz C, Sanchez Paya J, et al. A comparison of early diagnostic utility of Alzheimer disease biomarkers in brain magnetic resonance and cerebrospinal fluid. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2014;29(7):397-401. geraadpleegd op 02-06-16

32.

Peters F, Villeneuve S, Belleville S. Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment using both cognitive and neuroimaging predictors. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;38(2):307-18. geraadpleegd op 02-06-16

33.

Zhong X, Shi H, Shen Z, Hou L, Luo X, Chen X, et al. 1H-proton magnetic resonance spectroscopy differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;40(4):953-66. geraadpleegd op 02-06-16

34.

de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2013;36(1):57-66. geraadpleegd op 02-06-16

35.

Grydeland H, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. Improved prediction of Alzheimer's disease with longitudinal white matter/gray matter contrast changes. *Human brain mapping*. 2013;34(11):2775-85. geraadpleegd op 02-06-16

36.

Liu F, Wee CY, Chen H, Shen D. Inter-modality relationship constrained multi-modality multi-task feature selection for Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment identification. *NeuroImage*. 2014;84:466-75. geraadpleegd op 02-06-16

37.

Aguilar C, Westman E, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, et al. Different multivariate techniques for automated classification of MRI data in Alzheimer's disease and

mild cognitive impairment. *Psychiatry research*. 2013;212(2):89-98. geraadpleegd op 02-06-16

38.

Koch W, Teipel S, Mueller S, Benninghoff J, Wagner M, Bokde AL, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2012;33(3):466-78. geraadpleegd op 02-06-16

39.

Westman E, Muehlboeck JS, Simmons A. Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment conversion. *NeuroImage*. 2012;62(1):229-38. geraadpleegd op 02-06-16

40.

Chiotis K, Carter SF, Farid K, Savitcheva I, Nordberg A. Amyloid PET in European and North American cohorts; and exploring age as a limit to clinical use of amyloid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(10):1492-506. geraadpleegd op 02-06-16

41.

Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(8):964-74. geraadpleegd op 02-06-16

42.

Hatashita S, Yamasaki H, Suzuki Y, Tanaka K, Wakebe D, Hayakawa H. [18F]Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [11C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):290-300. geraadpleegd op 02-06-16

43.

Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with PET biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction. *PloS one*. 2013;8(6):e66877. geraadpleegd op 02-06-16

44.

Newberg AB, Arnold SE, Wintering N, Rovner BW, Alavi A. Initial clinical comparison of 18F-florbetapir and 18F-FDG PET in patients with Alzheimer disease and controls. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(6):902-7. geraadpleegd op 02-06-16

45.

Toussaint PJ, Perlberg V, Bellec P, Desarnaud S, Lacomblez L, Doyon J, et al. Resting state FDG-PET functional connectivity as an early biomarker of Alzheimer's disease using conjoint univariate and independent component analyses. *NeuroImage*. 2012;63(2):936-46. geraadpleegd op 02-06-16

46.

Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology*. 2011;77(23):2034-42.

geraadpleegd op 02-06-16

47.

Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, Holl G, Pejoska S, Jones G, et al. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011;52(8):1210-7.

geraadpleegd op 02-06-16

48.

Teipel SJ, Kurth J, Krause B, Grothe MJ. The relative importance of imaging markers for the prediction of Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment - Beyond classical regression. *NeuroImage Clinical*. 2015;8:583-93.

49.

Trzepacz PT, Yu P, Sun J, Schuh K, Case M, Witte MM, et al. Comparison of neuroimaging modalities for the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia. *Neurobiology of aging*. 2014;35(1):143-51.

50.

Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE, et al. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology*. 2013;266(2):583-91.

geraadpleegd op 02-06-16

51.

Bruck A, Virta JR, Koivunen J, Koikkalainen J, Scheinin NM, Helenius H, et al. [11C]PIB, [18F]FDG and MR imaging in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(10):1567-72.

52.

Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, Saboury B, Martinez PM, Reddin JS, et al. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):51-9.

geraadpleegd op 02-06-16

53.

Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V, Raichle ME. Default-Mode Network Activity Distinguishes Alzheimer's Disease from Healthy Aging: Evidence from Functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

2004;101(13):4637-42. geraadpleegd op 04-06-16

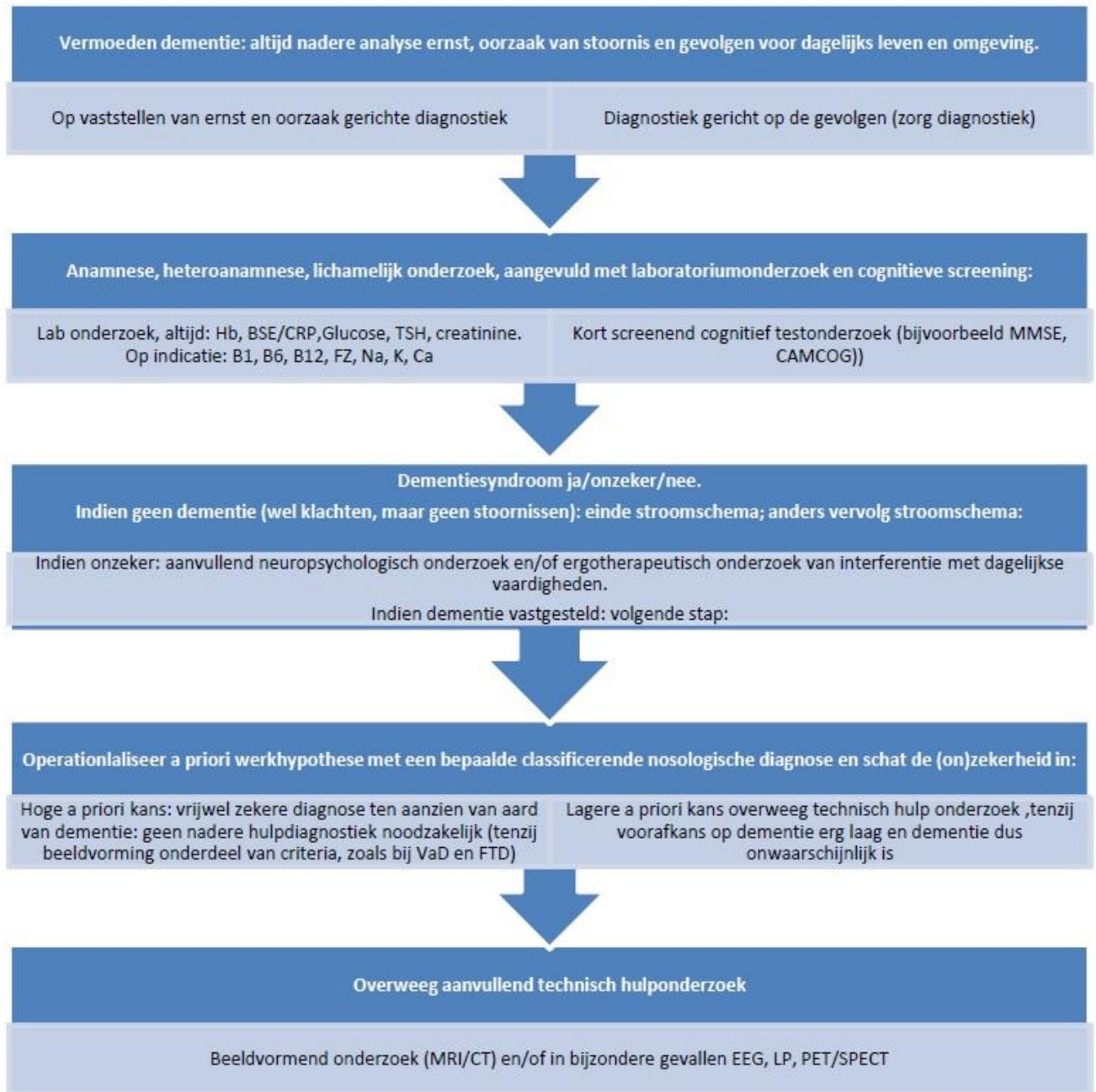
54.

van den Broek WJM, Barneveld PC, Lemstra C, van Urk P. Nucleaire geneeskunde. Elsevier gezondheidszorg. 2008. Blz.133. Geraadpleegd op 04-06-16

Bijlage

Bijlage I

flowchart(4)



Figuur 1, deze bijlage laat nog eens kort de procedure van de diagnose van Dementie zien.

Bijlage II STARD checklist(14) tabel 4

Section & Topic	No	Item
TITLE OR ABSTRACT		
	1	Identification as a study of diagnostic accuracy using at least one measure of accuracy (such as sensitivity, specificity, predictive values, or AUC)
ABSTRACT		
	2	Structured summary of study design, methods, results, and conclusions (for specific guidance, see STARD for Abstracts)
INTRODUCTION		
	3	Scientific and clinical background, including the intended use and clinical role of the index test
	4	Study objectives and hypotheses
METHODS		
<i>Study design</i>	5	Whether data collection was planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)
<i>Participants</i>	6	Eligibility criteria
	7	On what basis potentially eligible participants were identified (such as symptoms, results from previous tests, inclusion in registry)
	8	Where and when potentially eligible participants were identified (setting, location and dates)
	9	Whether participants formed a consecutive, random or convenience series
<i>Test methods</i>	10a	Index test, in sufficient detail to allow replication
	10b	Reference standard, in sufficient detail to allow replication
	11	Rationale for choosing the reference standard (if alternatives exist)
	12a	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the index test, distinguishing pre-specified from exploratory
	12b	Definition of and rationale for test positivity cut-offs or result categories of the reference standard, distinguishing pre-specified from exploratory
	13a	Whether clinical information and reference standard results were available to the performers/readers of the index test
	13b	Whether clinical information and index test results were available to the assessors of the reference standard
<i>Analysis</i>	14	Methods for estimating or comparing measures of diagnostic accuracy
	15	How indeterminate index test or reference standard results were handled
	16	How missing data on the index test and reference standard were handled
	17	Any analyses of variability in diagnostic accuracy, distinguishing pre-specified from exploratory
	18	Intended sample size and how it was determined
RESULTS		
<i>Participants</i>	19	Flow of participants, using a diagram
	20	Baseline demographic and clinical characteristics of participants
	21a	Distribution of severity of disease in those with the target condition
	21b	Distribution of alternative diagnoses in those without the target condition
	22	Time interval and any clinical interventions between index test and reference standard

<i>Test results</i>	23	Cross tabulation of the index test results (or their distribution) by the results of the reference standard
	24	Estimates of diagnostic accuracy and their precision (such as 95% confidence intervals)
	25	Any adverse events from performing the index test or the reference standard
DISCUSSION		
	26	Study limitations, including sources of potential bias, statistical uncertainty, and generalisability
	27	Implications for practice, including the intended use and clinical role of the index test
OTHER INFORMATION		
	28	Registration number and name of registry
	29	Where the full study protocol can be accessed
	30	Sources of funding and other support; role of funders



STARD 2015

Bijlage III de beoordeling van de STARD checklist tabel 5

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	totaal	kwaliteit
Trzepacz PT, et al(49).	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j	j	n	j	n	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j	j	j	j	26,5	zeer goed
Chiotis K, et al(40).	j	j	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j	n	n	j	j	j	j	26	zeer goed
Peters F, et al (32).	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j	j	j	j	j	j	n	j	n	j	j	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	25,5	zeer goed
Westman E, et al (39).	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j	j	j/n	n	j	n	n	j	j	j	j	j	j/n	j	j	n	j	j	j	j	j	24,5	zeer goed
Sabri O, et al (41).	j	j	j	j	j	j	n	j	j	j	n	j	n	j	j	n	j	j/n	j	j	j	j/n	j	j	n	j	j	j	j	j	24	zeer goed
Musiek ES, et al (52).	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j	j	n	j	j	j	j	j	n	n	j	n	n	j	j	n	j	j	j	j	j	23,5	voldoende
de Souza LC, et al (34).	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	n	n	j/n	j	n	n	j	n	j	j	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	23,5	voldoende
Aguilar C, et al (37).	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j/n	n	n	j/n	j	n	j	j	n	j	j	j	n	j	j	n	n	j	j	j	j	23	voldoende
Hatashita S, et al. (2014)(42)	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j	j	n	j/n	j	n	n	j	n	j	j	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	23	voldoende
Schaffer JL, et al (50).	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j	?	?	n	j	n	n	j	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j	j	j	j	23	voldoende
Beach TG, et al (28).	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j	n	n	j/n	j	j	j	j	n	j	j	n	j/n	j	j	n	n	j	j	j	j	22,5	voldoende
Teipel SJ, et al (48).	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	n	j/n	?	j	j	j	j	j	j	n	n	n	j	n	n	j	j	j	j	j	22,5	voldoende
Newberg AB, et al (44).	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j	j	n	j	j	n	n	j	n	n	n	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	22	voldoende
Zhong X, et al (33).	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	j/n	n	j/n	n	j	j	n	j	n	j	j	j/n	n	j	j	n	j	j	j	j	j	22	voldoende
Bruck A, et al (51).	j	j	j/n	j	j	j	j	n	j	j	n	n	n	j	n	n	j	j	j	j	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	21,5	voldoende
Eskildsen SF, et al (30).	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	?	j	j	j	j	j	j	n	?	n	n	j	j	n	n	j	j	j	j	21,5	voldoende
Hatashita S., et al. (2013)(43)	j	j	j	j	j	j	n	j/n	j	j	n	j	n	j	n	j	j	n	j	j	j	n	j	j	n	j	n	j	j	j	21,5	voldoende
Liu F, et al (36).	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j/n	n	n	n	j	n	n	j	n	j	j	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	21,5	voldoende
Rabinovici GD, et al (46).	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j/n	j	n	n	n	j	j	n	j/n	j	n	j/n	n	j	j	n	j	j	j	j	j	21,5	voldoende
Koch A, et al (38).	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j/n	n	n	j/n	j	n	n	j	j	n	j	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	21	voldoende
Villemagne VL, et al (47).	j	j	j	j	j	j	j	n	j	j/n	n	j/n	n	j	n	n	j	n	j	j	j	n	j	j	n	j	j	j	j	j	21	voldoende
Grydeland H, et al (35).	j	j	j	j	j	n	n	j/n	j	j/n	n	n	?	j	j/n	j	j	j	j	j	n	n	j	n	n	j	j	j	j	j	20	voldoende
Monge Argile JA, et al (31).	j	j	j	j/n	j	j	j	j	n	j	n	j/n	j/n	j	j	n	n	j	n	j	j	n	n	j	n	j	n	j	j	j	19,5	voldoende
Toussaint, PJ, et al (45).	j	j	j	j	j	j	n	n	j	j/n	n	n	n	j	j	n	j	j/n	n	n	j	n	j	j	n	n	j	j	j	j	18	voldoende
Greicius MD, et al(53).	j	j	j	j	j	j	n	j/n	j	j/n	n	n	n	n	n	n	n	j/n	n	j	j	n	n	j	n	n	j	j	j	j	15,5	matig

in totaal zijn 27 items aanwezig om ja/ nee/ ? bij te scoren. Van 0-6 is een slechte kwaliteit, 7-13 is een matige kwaliteit, 14-20 is voldoende kwaliteit en 21-27 is een zeer goede kwaliteit

