

---

## Vroegdiagnostiek van de ziekte van Alzheimer: de rol van Positron Emissie Tomografie (PET)

**Auteurs:** Wiesje M. van der Flier, Rik Ossenkoppele, Bart N. M. van Berckel, Philip Scheltens

**Kernwoorden:**

---

### Aanpak VUmc Alzheimercentrum

VUmc Alzheimercentrum staat voor onderscheidende patiëntenzorg en hoogwaardig wetenschappelijk onderzoek. Wij hebben een unieke, innovatieve aanpak waarbij patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek hand in hand gaan. De diagnostiek is georganiseerd volgens een "one-stop-shop-model", waarbij alle onderzoeken in één dag, tijdens de zogenaamde dagscreening, worden verricht. Na een week komt de patiënt terug voor uitslag en behandeladvies. Wanneer patiënten daar toestemming voor geven, proberen we de beschikbare, klinische gegevens tevens te gebruiken voor het beantwoorden van wetenschappelijke vraagstellingen.

### Speerpunten

VUmc Alzheimercentrum heeft vier speerpunten van onderzoek:

1. Vroegdiagnostiek. Deze onderzoekslijn is gericht op het vinden van nieuwe methoden voor een vroege en accurate diagnose van de verschillende vormen van dementie.
2. Verschillen in verschijningsvorm. De ziekte van Alzheimer is een heterogene aandoening. Deze onderzoekslijn richt zich op het vinden van biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de heterogeniteit in klinische manifestatie.
3. Vasculaire factoren. Deze onderzoekslijn bestudeert de relatie tussen neurodegeneratieve en cerebrovasculaire schade bij het veroorzaken van dementie.
4. Interventies. Deze onderzoekslijn is gericht op het vinden van behandelmogelijkheden. Het onderzoek naar farmacologische therapie vindt grotendeels plaats in de vorm van contractresearch met grote farmaceutische bedrijven en vindt plaats bij het Alzheimer Research Center ([www.arc-onderzoek.nl](http://www.arc-onderzoek.nl)). Daarnaast doen we eigen, *investigator-initiated* onderzoek naar niet-farmacologische interventies met bijvoorbeeld licht, voeding en bewegen.

Binnen VUmc en VU (Neuroscience Campus Amsterdam) is een keur aan *state-of-the-art* methoden, zoals beeldvormende technieken, voor het bestuderen van de hersenen beschikbaar om de verschillende onderzoeksvragen optimaal te beantwoorden. Op 8 mei jongstleden promoveerde Rik Ossenkoppele op zijn proefschrift getiteld *Alzheimer PETology*. In het proefschrift maakte hij gebruik van de beeldvormende techniek Positron Emissie Tomografie (PET). Met behulp van een relatief nieuwe tracer, [<sup>11</sup>C]Pittsburgh Compound-B (kortweg: PIB) is het nu mogelijk om stapeling van het eiwit amyloid in de hersenen van levende patiënten in beeld te brengen. Eén van de vragen die hij in zijn proefschrift probeerde te beantwoorden, was hoe gebruik van de PET-scan het diagnostische proces op de geheugenkliniek kan beïnvloeden.

### Achtergrond van het onderzoek

De diagnose van patiënten met cognitieve stoornissen en/of gedragsproblematiek is ingewikkeld omdat de klinische presentatie bij verschillende soorten neurodegeneratieve aandoeningen erg op elkaar kan lijken. Dit is met name het geval bij patiënten met dementie op jonge leeftijd (<65 jaar), waarbij de structurele MRI vaak geen uitsluitel geeft. In deze studie stonden twee moleculair beeldvormende technieken centraal: [<sup>11</sup>C]Pittsburgh Compound-B (PIB) en [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG) PET.

FDG-PET is een goed gevalideerde methode om de mate en het patroon van glucosemetabolisme van de hersenen te meten. Sinds 2004 is PIB-PET beschikbaar om amyloïde plaques, één van de neuropathologische kenmerken van de ziekte van Alzheimer, te visualiseren en kwantificeren. Dit betekende een enorme stap voorwaarts voor het veld; nu is het eindelijk mogelijk om al gedurende het leven uitspraken te doen over de aanwezigheid van het belangrijkste pathologische kenmerk van de ziekte van Alzheimer.

In deze studie hebben we de invloed van PIB- en FDG-PET op het diagnostisch proces onderzocht in een geheugenpolikliniekpopulatie met een grote diversiteit aan symptomen.

## Methodie

Aan het onderzoek deden 154 patiënten mee die een uitgebreide dementiescreening bij het VUmc Alzheimercentrum ondergingen. De screening bestond onder andere uit neurologisch en neuropsychologisch onderzoek en een MRI-hersenscan. Een multidisciplinair team stelde een consensusdiagnose en de behandelend arts gaf tevens de mate van vertrouwen in deze diagnose aan op een schaal van 0–100%. Vervolgens ondergingen de patiënten PIB- en FDG-PET-scans. De uitslag hiervan werd besproken met de neurologen in een maandelijks bespreking. Een PIB-PET-scan is positief of negatief voor de aanwezigheid van amyloïd. FDG-PET-scans zijn normaal of afwijkend, en indien afwijkend gaf de nucleair geneeskundige aan bij welke diagnose het patroon van glucoseopname het beste past. Hierna werd de behandelend arts gevraagd om opnieuw een diagnose (en de mate van vertrouwen daarin) te stellen, nu met inachtneming van de PET-uitkomsten. De uitkomstmaten waren het percentage veranderde diagnoses en de verandering in vertrouwen in de diagnose voor en na de PET-scans.

## Resultaten

Sixty-one percent van de patiënten met een klinische diagnose ziekte van Alzheimer had een positieve PIB-PET-scan en in 57% paste de FDG-PET-scan het beste bij de ziekte van Alzheimer. Er bestond dus relatief vaak incongruentie tussen de klinische beoordeling en de PET-scans, hetgeen leidde tot een verandering van de diagnose in 23% van alle patiënten. Deze verandering was toe te schrijven aan patiënten waarover de neuroloog bij voorbaat al twijfelde: wanneer de neuroloog zeker was van de diagnose (vertrouwen  $\geq 90\%$ ), veranderde de diagnose nooit. Het vertrouwen in de diagnose nam significant toe van 71% voor PET tot 87% na PET. Klinische follow-up gedurende twee jaar liet zien dat PIB-PET en FDG-PET beiden progressie van milde cognitieve stoornissen (MCI) naar de ziekte van Alzheimer voorspelden.

## Discussie

Diverse factoren hebben een invloed gehad op de frequente discrepantie tussen arts en beeldvorming in deze studie. De patiënten waren relatief jong (gemiddeld 64 jaar) en hadden vaak een atypische presentatie en daardoor een uitgebreide differentiaaldiagnose. Tevens moesten de artsen voor deze studie geforceerd een diagnose kiezen na de screening terwijl ze in de praktijk eerst aanvullend onderzoek af hadden willen wachten. De toegevoegde waarde van moleculaire beeldvorming in de geheugenpolikliniek is het grootst bij 1) jonge patiënten, 2) atypische presentatie, en 3) lage mate van zekerheid over de diagnose van de arts. In een recent artikel dat verscheen in *Alzheimer's & Dementia* (Lingler & Klunk 2012) werd betoogd dat het terugkoppelen van de resultaten van amyloïd-imaging aan patiënten relevant kan zijn voor patiënten met MCI en voor patiënten met een amyloïd-negatieve scan, maar niet voor cognitief normale individuen.

## Hoe verder

Ten gevolge van de korte halfwaardetijd is [<sup>11</sup>C] PIB slechts op enkele plekken beschikbaar (in Nederland alleen in UMC Groningen en VUmc in Amsterdam). [<sup>18</sup>F]-tracers hebben een veel langere halfwaardetijd en kunnen daardoor breder worden ingezet. De nieuwe generatie [<sup>18</sup>F]-tracers voor amyloïd komen nu op de markt, nadat recent Amyvid (florbetapir) is

goedgekeurd door FDA en EMA. Toelating in Nederland zal afhangen van de vergoeding. Dan zal het van bijzonder belang worden om de juiste plaatsbepaling van een amyloidscaan te kennen. In het VUmc Alzheimercentrum loopt momenteel onderzoek naar de toegevoegde waarde van één van deze nieuwe tracers, boven het klinisch oordeel, de liquordiagnostiek en de MRI-scan.

---

## **Auteurs**

### ***Wiesje M. van der Flier***

Alzheimercentrum en Neurologie, VU medisch centrum, Epidemiologie & Biostatistiek, VU medisch centrum, VUmc Alzheimercentrum PK -1 Z 44

Alzheimercentrum en Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Epidemiologie & Biostatistiek, VU medisch centrum, Amsterdam

Hoogleraar

Determinants of cognitive decline and dementia, Pasman leerstoel.

### ***Rik Ossenkoppele***

Alzheimercentrum en Neurologie, VU medisch centrum

Alzheimercentrum en Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam

### ***Bart N. M. van Berckel***

Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, VU medisch centrum

Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, VU medisch centrum, Amsterdam

### ***Philip Scheltens***

Alzheimercentrum en Neurologie, VU medisch centrum

Alzheimercentrum en Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam

Hoogleraar neurologie en directeur van het Alzheimercentrum Amsterdam

---