
De rol van de 18-FDG PET-scan bij de diagnose dementie

Auteurs: Gerti A.M. Golüke-Willemse, Reka Csepán-Magyar, A.J.M. (Ton) Rijnders, F.O.H.W. Kesselring

Samenvatting

De CBO-richtlijn dementie uit 2005 acht de Positron Emissie Tomografie (PET) -scan niet geschikt als eerste keus voor beeldvorming met het oog op de extra belasting voor de patiënt, de beperkte beschikbaarheid van het onderzoek en het feit dat hiermee chirurgisch behandelbare oorzaken niet zijn uit te sluiten. Differentiële diagnose tussen Ziekte van Alzheimer (ZvA) en andere oorzaken van dementie is belangrijk omdat het natuurlijke beloop en de behandeling verschillen. Wij presenteren drie patiënten van 62, 68 en 71 jaar die verwezen werden naar de geheugenpolikliniek vanwege de verdenking van een dementiesyndroom. Na afronding van de gebruikelijke analyse inclusief MRI van het cerebrum bleef de etiologie van de dementie bij deze patiënten onduidelijk. Bij deze patiënten werd de analyse uitgebreid met een 18 FDG PET-scan van de hersenen, waarna de etiologie van de dementie kon worden vastgesteld. In geval van ontbreken van cerebrale atrofie bij patiënten met een hoge klinische verdenking op ZvA en Frontotemporale dementie (FTD) heeft onderzoek met 18 FDG PET-scan een toegevoegde waarde. Ons inziens heeft de 18 FDG PET-scan van de hersenen in de geheugenpoliklinieken een plaats in de analyse van een dementiesyndroom met onduidelijke etiologie.

18 FDG PET imaging of the brain in the analysis of a dementia syndrome

Abstract

According to current dementia guidelines from 2005 (CBO) functional brain imaging by PET-scan of the brain has no place in the analysis of a dementia syndrome. Differential diagnosis between Alzheimer disease and other causes of dementia remains important because there are differences in natural course and treatment. Here we present three patients aged 62, 71 and 68 years with dementia syndrome who were assessed at an outpatient memory clinic. After geriatric assessment and subsequent brain MRI the etiology of the dementia remained unclear. In all three patients the etiology became clear after using a 18 FDG PET-scan of the brain. We conclude that 18 FDG PET imaging of the brain has added value in the analysis of dementia syndrome with an unclear etiology after initial analysis.

Kernwoorden: 18-FDG PET-scan, dementie, diagnostiek

Inleiding

De CBO richtlijn dementie uit 2005 adviseert cerebrale beeldvorming bij de diagnostiek van een dementie. Beeldvorming kan mogelijk behandelbare aandoeningen opsporen en kan ook pathologie aantonen die kenmerkend is voor een bepaalde etiologie.¹ Te denken valt aan corticale atrofie bij de ziekte van Alzheimer (ZvA) of ischemische afwijkingen bij een vasculaire dementie.² In principe volstaat een CT-scan van het cerebrum voor het uitsluiten van relevante behandelbare pathologie. De meerwaarde van een MRI-scan van het cerebrum is dat ook relevante kleinere afwijkingen kunnen worden aangetoond zoals kleine ischemische afwijkingen.¹

Een belangrijke beperking van de CT en MRI scan is dat deze enkel structurele veranderingen tonen en soms geen afwijkingen laten zien bij patiënten met een dementie. 18 FDG Positron Emissie Tomografie (PET-scan) is een vorm van functionele diagnostiek die het glucosemetabolisme in de hersenen middels 18 FDG ligand in beeld brengt.

Het lijkt aannemelijk dat de PET-scan een meerwaarde heeft in de vroegdiagnostiek van dementie omdat de metabole veranderingen voorafgaan aan structureel weefselverlies bij de ZvA.^{3, 4} Deze meerwaarde werd reeds aangetoond voor de fronto-temporale dementie (FTD).³ Met name van de 18 FDG PET-scan is al veel over diagnostische waarde bekend. Met een veelbelovend ander ligand het Pittsburgh Compound-B (PIB), dat zich bindt aan amyloid, wordt veel onderzoek gedaan als bijdragende beeldvorming bij de ZvA, maar is onvoldoende bekend voor gebruik in de gewone praktijkvoering.^{5, 6}

De toegevoegde waarde van de 18-FDG PETscan wordt met name gezien in gevallen met sterke klinische verdenking op de ZvA of op FTD zonder evidente atrofie op CT/MRI en waarbij andere behandelbare oorzaken niet zijn aangetoond.¹

Wij presenteren hier drie patiënten van onze geheugenkliniek met klinische aanwijzingen voor de aanwezigheid van een dementieel syndroom. Na aanvullend onderzoek kon geen etiologische diagnose worden gesteld. Met behulp van een 18-FDG PET-scan van het cerebrum kon een etiologische diagnose gesteld worden.

Casuïstiek

Patiënte A

Patiënte A, 62 jaar oud, werd naar de geheugenpolikliniek verwezen vanwege een progressieve cognitieve functiestoornis. Er was sinds enkele jaren sprake van een sluipende achteruitgang van het geheugen. Sinds een jaar had patiënte ook moeite met overzicht en planning en was er sprake van concentratiestoornissen. De cognitieve stoornissen waren van dien aard dat patiënte met haar bloemenbedrijf moest stoppen. Er was incidenteel sprake van visuele hallucinaties en gedragsveranderingen gekenmerkt door agitatie. Patiënte had besef van haar problemen. De echtgenoot van patiënte bevestigt de symptomen. Tijdens het psychiatrische onderzoek viel op dat patiënte regelmatig de draad van haar verhaal kwijt raakte en dat er frequent pauzes vallen tijdens het gesprek. Voorts was sprake van persevereren. Er werden stoornissen van korte termijn geheugen en het vermogen tot abstract denken waargenomen. Somatische anamnese en internistisch en neurologisch onderzoek waren zonder afwijkingen, met name waren er geen parkinsonistische verschijnselen. Het laboratorium onderzoek toonde een subklinische hypothyreoïdie (TSH 4, 92MU/L en FT4 16 PMOL/L) en een geringe hypercalciëmie (Ca 2, 74MMOL/L met albumine 39, 4 G/L), bij inname van vitaminepreparaten van onbekende soort. De score op de Mini Mental State Examination (MMSE) is 24 van de maximaal 30 punten, waarbij inprenting en visueel ruimtelijke vaardigheden gestoord waren. Het aanvullend neuropsychologisch onderzoek (NPO) toont trage informatieverwerking bij een geheugenprestatie conform het uitgangsniveau en een zwak abstractievermogen. Taalvaardigheden en ruimtelijke planningsstesten waren normaal. Selectieve aandacht was aangedaan, evenals de volgehouden aandacht. Tevens werden er klachten van moeheid, emotionaliteit en affectlabiliteit gerapporteerd. Differentiaal diagnostisch was dit neuropsychologisch profiel het meest passend bij een vasculaire of fronto-temporale dementie.

Beeldvormend onderzoek middelsMRI hersenen toonde geen afwijkingen. Bij patiënte was sprake van een discrepantie tussen de ernst van het klinische beeld met forse beperkingen in het dagelijks leven en de uitslagen van de aanvullende onderzoeken. Hierop werd aanvullend een 18-FDG PET-scan van de hersenen verricht. Deze toonde afname van het glucose metabolisme in de parieto-occipitale schors links.

Naar aanleiding van deze uitslag werd de diagnose vastgesteld op dementie in het kader van de ziekte van Alzheimer. De visuele hallucinaties en gedragsveranderingen werden geduid in het kader van dezelfde aandoening.⁴

Patiënte B

Patiënte B, 71 jaar oud, werd door de huisarts op aandringen van haar zoon verwezen naar geheugenpolikliniek in verband met cognitieve achteruitgang. Patiënte gaf aan zelf geen klachten of problemen te ervaren van haar geheugen. Uit de heteroanamnese met de zoon bleek dat in de loop van enkele jaren korte termijn geheugenstoornissen, verminderd tijdsbesef en tijdsdesoriëntatie waren opgetreden. Voorts was er sprake van verminderd overzicht en inzicht bij patiënte. Ook worden door de zoon veranderingen in karakter en gedrag beschreven, in het bijzonder achterdocht, verbale agressie bij confrontatie, somberheid en emotionele labiliteit. Tijdens psychiatrisch onderzoek was er sprake van euforie en façade gedrag. Daarnaast was er sprake van verminderde concentratie, desoriëntatie in tijd, inprenting en korte termijn geheugenstoornissen. Ook werden er stoornissen vastgesteld van rekenen, spellen en schrijven, alsmede een lichte

begripstoornis en gestoorde visuoconstructie. Er was geen ziektebesef en -inzicht en een gestoord oordeelsvermogen. DeMMSE score was 18/30 punten waarbij de inprenting, oriëntatie in tijd en visuoconstructieve vaardigheden gestoord waren. Noch de somatische anamnese, intern en neurologisch onderzoek, noch laboratoriumonderzoek was afwijkend. Het verrichte NPO toonde stoornissen van inprenting en anterograde amnesie, alsmede desoriëntatie in tijd. Ook werden fatische stoornissen vastgesteld in de zin van woordvind-, begrip- en benoemingsstoornissen. De visuoconstructie was ernstig gestoord en er was een gestoorde aandacht en mentale shifting. Tevens werden neuropsychiatrische kenmerken waargenomen, te weten achterdocht en een snel wisselende stemming. Differentiaal diagnostisch was dit neuropsychologisch profiel meest passend bij een debuterende dementie van het frontotemporale dan wel Alzheimerstype. De verrichteMRIhersenen toonde geen afwijkingen (zie figuur 1 in de digitale versie van dit artikel). In verband met de onduidelijkheid van de typering van de dementie werd een 18-FDG PET-scan cerebrum verricht. De beelden toonden een afgenomen metabole activiteit frontotemporale links en frontaal rechts, passend bij FTD (zie figuur 2 in de digitale versie van dit artikel). Concluderend werd hiermee de klinische diagnose FTD bevestigd.

Patiënte C

Patiënte C, een 68-jarige vrouw, werd opgenomen op de afdeling klinische geriatrie in verband met volgens de heteroanamnese van de dochter sinds drie weken bestaande cognitieve achteruitgang, gekenmerkt door initiatiefloosheid, verminderde spontane spraak, stoornissen van het korte en lange termijngeheugen en gestoorde praxis. Voorts was er sprake van desoriëntatie in tijd en plaats, gestoorde planning en visuele hallucinaties. De achteruitgang van patiënte was van dien aard dat er binnen enkele weken volledig afhankelijkheid bij de dagelijkse levensverrichtingen was ontstaan. Verder was er sinds een half jaar sprake van progressieve loopstoornissen. Tijdens het psychiatrisch onderzoek geeft patiënte geen antwoord op open vragen, kijkt onderzoeker 'leeg' aan en reageert kort op gesloten vragen. Er is een helder bewustzijn maar slechte aandacht en concentratie. Er zijn ernstige korte termijn geheugenstoornissen en desoriëntatie in tijd en plaats. Interesse en initiatief zijn duidelijk verminderd en ze lijkt veel opdrachten niet te begrijpen. Er is geen spontane spraak en visueel ruimtelijke vaardigheden zijn gestoord. Er is verminderd ziektebesef en –inzicht. Somatische anamnese en internistisch onderzoek levert verder geen afwijkingen op. Het neurologisch onderzoek levert lichte dysmetrie en intentietremor beiderzijds en een dubieuze Babinski rechts op. DeMMSE en het Neuropsychologisch onderzoek zijn niet echt mogelijk omdat patiënte niet kan meewerken. Het laboratoriumonderzoek toont geen afwijkingen. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan Creutzfeldt Jacob disease (CJD) Progressive non fluent afasia, delier e.c.i. en psychotische depressie. DeMRI-cerebrum laat geen afwijkingen zien. Het EEG laat in eerste instantie enkele een licht vertraagd beeld zien. Een PET-scan van het cerebrum laat diffuse hypofunctie zien van alle schorsgebieden (zie Figuur 3 in de digitale versie van dit artikel). Gezien deze bevinding werd ondanks de normaleMRI en aspecifieke EEG bevindingen een organisch beeld verondersteld. Pas later toont het EEG trifasische complexen bij een vertraagd achtergrond patroon. Het kenmerkende beeld voor CJD. Het liquoronderzoek toont 14.3.3 eiwitten aan, wat een ondersteuning is voor de diagnose CJD. Een maand na de opname is patiënte overleden. Bij obductie werd de diagnose Creutzfeldt- Jakob Disease bevestigd.

De ziektegeschiedenissen van deze patiënten illustreren dat ondanks een klinisch beeld van dementie de oorzaak van de dementie onduidelijk kan blijven. Zoals de casuïstiek heeft geïllustreerd kan 18-FDG PET-scan helpen in het diagnostisch proces. Er zijn meerdere studies bekend die de bijdrage van de 18-FDG PET-scan bij het onderscheid van verschillende types van dementie illustreren. Hieronder volgt hiervan de beschrijving.

Bijdrage 18-FDG PET-scan bij verdenking Ziekte van Alzheimer

Bij de beginstadië van ZvA is deMRI hersenen vaak zonder afwijkingen.⁴ Bij patiënten met waarschijnlijk of mogelijk ZvA, volgens National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) en de Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) criteria, toont de PET-scan in een vroeg stadium van de ziekte een dominante eenzijdige temporo-parietaal, eenzijdige frontale, of posterior cingulate perfusie defect. Later is er sprake van bilaterale temporo-parietale hypometabolisme.^{3, 4} De meeste onderzoeken laten een redelijk tot goed scintigrafisch onderscheid zien tussen gezonde controlepersonen en personen met de ZvA met de 18-FDG PET-scan. Bijvoorbeeld Silverman et al hebben beeldvorming van de hersenen en autopsiegegevens van 138 patiënten vergeleken waarbij blijkt dat de 18-FDG PET-scan een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 78% heeft voor de diagnose van dementie.⁷ In de studie van Hoffman et al die de

autopsiegegevens van 22 patiënten als gouden standaard vergeleek met de PET-scan beelden van de hersenen bedroeg de sensitiviteit 93% en de specificiteit van 63%.⁴ Volgens de studie van Mosconi et al maakt de 18-FDG PET-scan een goed onderscheid tussen de ZvA en andere vormen van dementie, zoals LBD en FTD. In deze studie is de sensitiviteit van de 18-FDG PET-scan hoog namelijk boven de 90%. De specificiteit is echter duidelijk lager, 71% voor LBD en 65% voor FTD. Bij deze studie was de klinische diagnose de gouden standaard.⁸

Bijdrage 18-FDG PET-scan bij verdenking fronto-temporale dementie

Bij een fronto-temporale dementie wordt een verminderde FDG uptake in de frontale-, anterotemporale en mesotemporale cortex waargenomen met PET-scan. Bij de beginstadia van FTD is de MRI hersenen vaak zonder afwijkingen.⁴ In vroege stadia van FTD beperkt het neurodegeneratieve proces zich meestal tot de frontaal kwab. Later breidt het pathologische proces zich uit naar de pariëtale en temporale cortex. Bij het beeld van een preseniele dementie met frontale kenmerken en afwezigheid van parietotemporale-afwijkingen zijn eerdergenoemde afwijkingen op de PET-scan zeer suggestief voor FTD.^{11, 12, 13}

Bijdrage 18-FDG PET-scan bij verdenking Creutzfeldt-Jakob disease

Een PET-scan bij CJD patiënten met dementie toont irregulair patroon over alle hersengebieden. Soms wordt in de beginfase van de ziekte op de PET-scan een typisch ZvA patroon gezien. (3) Bij variant CJD, waarbij aantasting van de thalamus op de voorgrond staat, zal de PET-scan van het cerebrum een waardevolle bijdrage kunnen leveren in de vroege fase van het ziekteproces. Op de PET-scan is bij die variant CJD in een vroeg stadium hypometabolisme op de thalamus niveau zichtbaar.¹⁴

Bijdrage 18-FDG PET-scan bij verdenking andere vormen van dementie

De afwijkingen op de PET-scan bij Lewy body dementie (LBD) kunnen lijken op de ZvA. Alhoewel pariëtale en temporale reducties zowel optreden bij dementie met klinische verdenking op LBD als bij de ZvA, zijn occipitale reducties typerender voor dementie met klinische verdenking op Lewy-lichaampjes.^{6, 8, 15, 16}

De waarde van de PET-scan is voor differentiatie tussen ZvA en vasculaire dementie beperkt. Bij patiënten met een typische vasculaire dementie worden diffuus verspreide gebieden van hypoperfusie over de volledige cerebrale cortex gevonden. In het diagnostisch proces van vasculaire dementie hebben neuropsychologisch onderzoek en structurele beeldvorming de voorkeur.¹⁸

Conclusie

Met deze klinische les hebben we u willen laten zien dat de 18-FDG PET-scan van het cerebrum een bijdrage kan leveren bij het diagnostisch proces van patiënten met een dementiesyndroom bij wie na initiële analyse een etiologische diagnose ontbreekt.

Auteurs

G.A.M. Golüke-Willemse

Rijnstate ziekenhuis

Klinisch geriater, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem

E-mail: ggoluke@rijnstate.nl

R. Csepán-Magyar

Viecuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg

Klinisch geriater, Viecuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, Venlo

A.J.M. Rijnders

Rijnstate ziekenhuis

Nucleair geneeskundige

Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

F.O.H.W. Kesselring

Rijnstate ziekenhuis

Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

Literatuurlijst

1. CBO richtlijnen dementie 1997 en 2005.
2. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813-7. 10.1001/jama.1997.03540340047031
3. Salmon E, Sadzot B, Maquet P. Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease with PET. *J Nucl Med*. 1994;35:391-398.
4. Mosconi L, De Santi S, Li Y. Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:210-221. 10.1007/s00259-005-1956-z
5. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-319. 10.1002/ana.20009
6. Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S. Visual assessment versus quantitative assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J. Nucl Med*. 2007;48(4):547-552. 10.2967/jnumed.106.037762
7. Silverman DHS, Small GW, Chang CY. Positron emission tomography in evaluation of dementia. Regional brain metabolism and longterm outcome. *JAMA*. 2001;286:2120-2127. 10.1001/jama.286.17.2120
8. Mosconi L, Tsui W.A., Herholz K.. Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *The J. Nucl. Med*. 2008;49(3):390-398. 10.2967/jnumed.107.045385
9. Aalten P, de Vught ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FRJ. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the twoyear longitudinal Maasbed study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:523-530. 10.1002/gps.1316
10. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*. 2000;41:1929-1932.
11. Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A. Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG PET study. *Neurobiology of Aging*. 2007;28:42-50. 10.1016/j.neurobiolaging.2005.11.002
12. Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M. Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med*. 1998;39:1875-1878.
13. Poljansky S, Ibach B, Vogel M, Männer P, Marienhagen J, Hajak G. Differences in cerebral glucose metabolism between frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Psychiatr Prax*. 2004;31:S73-S75.
14. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt- Jakob disease. *Neurology*. 2005;64:643-648. 10.1212/01.WNL.0000151847.57956.FA
15. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T. Glucose metabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Experimental Neurology*. 2000;162:247-256.
16. Gilman S, Koeppe RA, Little R. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Experimental Neurology*. 2005;191:S95-S103. 10.1016/j.expneurol.2004.06.017
17. Mirzaei S, Knoll P, Koehn H, Bruecke T. Assessment of diffuse Lewy body disease by 2-[18F]fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography (FDG PET). *BMC Nucl Med*. 2003;3(1):1-10.1186/1471-2385-3-1
18. Duara R, Barker W, Loewenstein D, Pascal S, Bowen B. Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol*. 1989;29(suppl 3):9-15. 10.1159/000116474