

Kliiniline küsimus nr 6:

Kas kõikidele dementsussündroomiga patsientidele teha Alzheimeri tõve diferentsiaaldiagnostikaks funktsionaalsed ja/või molekulaarsed visualiseerivad uuringud (PET või SPEKT perfusiooniuuring, funktsionaalne magnetresonantstomograafia, amüloidvalgu visualiseerimine jt) vs mitte?

Kriitilised tulemusnäitajad: Alzheimeri tõve varajane diagnoosimine, haiguskahjustuse raskusastme hindamine

Otsingustrategia:

Otsitud PubMedi MeSH andmebaasist:

1. ("Alzheimer Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Alzheimer differential diagnosis" OR "Alzheimer Disease/radiography"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/radionuclide imaging"[Mesh]), kitsendused: aastatel 2006-2016 avaldatud süstemaatilised ülevaated ja meta-analüüsid: 335 tulemust; peale pealkirjade ja abstractide skriinimist 1 uuring, 2 soovitus/raporti (EFNS ja Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association). Meta-analüüsides oli täisversioon kättesaadav 3-l juhul (2009.aasta oma SPEKTist jätsin praegu välja, kuna kaetud EFNSi 2012a task force soovitustes, aga vajadusel võin lisada); süstemaatilistest ülevaadetest 2-l juhul.

Mõisted:

uuringu sensitiivsus: % haigetest inimestest, mida uuring õigesti tuvastab

uuringu spetsiifilisus: % tervetest inimestest, mida uuring tuvastab õigesti ehk tervetena

PET - positronemissioon-tomograafia; uurimismeetod, kus piltkujutise saamiseks süstitakse patsiendile radioaktiivset märklaudainet (18F-FDG, mis on glükoositaoline aine ja mis koguneb kudedesse, kus on suurenenud glükoositarbimine). Võimaldab hinnata kudede tasemel ainevahetust. Tehakse diagnostiline KT-uuring, millele liidetakse PET kujutis.

- PIB-PET – PET-uuring, kus kasutatakse märklaudainena radioaktiivset Pittsburgh compound B-d, mis on tioflaviin T analoog ning mis seondub amüloid-beeta 40 ning amüloid-beeta 42 fibrillidega ning neid amüloidi peptiide sisaldavate naastudega. Sel viisil saab visualiseerida fibrillaarse amüloidi kuhjumist ajus. „ It should be noted that PIB does not bind with great affinity to soluble or nonfibrillar A β plaques until plaques have reached a crucial magnitude, which has yet to be determined.^[3] Furthermore, this radiotracer does not bind to neurofibrillary tangles(NFTs) in the neuronal regions of the brain during postmortem autopsies“

- Florbetapir (¹⁸F): PET-uuringul kasutatav radionukliid, mis sarnaselt PiB-ile seostub beeta-amüloidiga. PiB-ist eristab florbetapiri pikem poolväärtusaeg – 109,75minutit (PiB-il on 20 minutit), mis võimaldab ainel kuhjuda suuremal määral beeta-amüloidiga. Sama funktsiooniga aine on ka [18F]flutemetamol (PiB-i derivaat) ning [18F]florbetaben.

Several F-18-labeled A β PET radiopharmaceuticals have been developed, including [F-18]3'-F-PiB (Flutemetamol) [48],[F-18]AV-45 (Florbetapir) [15], [F-18]-AV-1 or [F-18]-BAY94-9172 (Florbetaben) [49, 50], and [F-18]-AZD4694 or NAV4694 [51-53]. Postmortem histopathology to PET correlations have been published for Florbetapir [15] and biopsy histopathology to PET correlations have been published for Flutemetamol [54]

Amyloid Positivity/Negativity: the determination by an imaging expert that the amyloid PET scan indicates the presence or absence of A β plaque. The imaging expert is a nuclear medicine specialist or radiologist with specific training in the interpretation of amyloid PET. The amyloid PET data must be technically adequate and be acquired at a fully qualified and certified facility (See Image Quality and Reporting, below). The protocol for the qualitative read that determines positivity or negativity must be standardized (e.g., [6]) and conform to a specific guideline provided by the manufacture if it is available.

SPEKT = *single photon emission* kompuutertomograafia. Nuklearmeditsiiniline uurimismeetod, kus piltkujutise saamiseks süstitakse patsiendile gamma-kiirgust eritavat radioisotoopi. Isotoobi külge

[Type text]

saab lisada koe/molekulispetsiifilise ligandi. Märklaudaine koguneb spetsiifilisse koesse ning seda saab detekteerida gammakaameraga. Võimaldab luua 3D kujutisi.

MCI – *mild cognitive impairment*; kerge kognitiivne häire

Ravijuhendid:

Küsimust puudutab AGREE-ga hinnatud ravijuhenditest 6: 1. Rec_NIAAA; 3. EFNS 2010; 5. APA Watch2007; 8. CCCDTD_2012; 8.1. CanCCCDTD_2014; 13. Alz_NICE.

Ravijuhendites leidub soovitusi nii SPEKT perfusiooniuringu, FDG-PET kui amüloidi kuvamisuringu (PET) kasutamise kohta. Tüüpilistel Alzheimeri tõve vm dementsuse juhtudel ei ole SPEKT ega PET uuringust kasu (kuna tulemus on väga suure tõenäosusega tegelikult ette teada ega muuda sel juhul patsiendi käsitlust). Mitmed ravijuhendid mainivad, et PET-uuring võib teatud juhtudel Alzheimeri elupuhuse diagnoosimise spetsiifilisust suurendada (näiteks diferentseerimisel frontotemporaalsest dementsusest; varase alguse ja atüüpilise kliinilise pildiga juhtudel, kui peale põhjalikke uuringuid on kognitiivset häiret põhjustav patoloogiline protsess ebaselge ning selle tuvastamine mõjutab patsiendi käsitlust). Alzheimeri tõve korral kujuneb juba varases staadiumis FDG-PET-il ja SPEKT-il küllaltki spetsiifiline muster. FDG-PET paistab olevat seejuures informatiivsem kui perfusiooni SPEKT, kuid on halvemini kättesaadavam ning kallim. Amüloidi visualiseerimist praegu veel kliinilises praktikas rutiinselt kasutada ei soovitata – amüloidi kuhjumine ajus on vanusest sõltuv, ning täpselt ei teata veel piiri, mida lugeda normaalseks ja mida patoloogiliseks; standardiseeritud protokollid on veel väljatöötamisel. Positiivne amüloidi kuvamise tulemus MCI-ga patsientidel suurendab küll Alzheimeri tõve kujunemise riski, kuid on ka neid normaalse kognitsiooniga inimesi, kellel vaatamata amüloid-positiivsusest ei kujune Alzheimeri tõbi. Lisaks, kuigi negatiivne amüloidi kuvamise tulemus viitab kõrge täpsusega Alzheimeri tõve patoloogia puudumisele, on väike % neid inimesi, kellel sellegipoolest kujuneb Alzheimeri tõbi. Seega ei ole isoleeritud amüloidi-kuvamise väärtus teada, ning vajab veel täpsustamist. Uuring tuleks kõne alla vaid spetsialiseerunud keskustes teatud atüüpilistel juhtudel (täpsemad selgitused allpool); asümptomaatilistele patsientidele ei soovitata amüloidi kuvamisuringut teha.

4-s ravijuhendis (NICE, APA 2007, CCCDTD4, CanCCCDTD_2014) mainitakse, et fMRT-d on veel vähe uuritud ning ei soovitata kasutada seda meetodit kognitiivset häiret kaebava patsiendi uurimisel. Ei ole veel piisavalt standardiseeritud protokolle ega piisavalt uuringuid; ülejäänud uuringutes neid meetodeid ei mainita.

1. NICE Guideline. 2007.

Soovitatakse kasutada (*should be used*) perfusiooni *hexamethylpropyleneamine oxime* (HMPAO) *single-photon emission* kompuutertomograafia (SPEKT) uuringut diagnostiliste raskuste korral, diferentseerimaks Alzheimeri tõbe vaskulaarsest ja frontotemporaalsest dementsusest. Downi sündroomiga inimestel võivad olla Alzheimeri tõvega sarnased muutused SPEKT-uuringul kogu nende eluaja vältel, mistõttu sellel patsientide alagrupil ei ole soovitatav SPEKT uuringut teha.

Kui HMPAO-SPEKT ei ole kättesaadav, peaks kaaluma FDG-PET uuringut, diferentseerimaks Alzheimeri tõbe vaskulaarsest ja frontotemporaalsest dementsusest.

Viidatakse Dougall et al., 2004. aasta süstemaatilisele uuringule, mis leidis, et HMPAO SPEKT sensitiivsus oli 77,1% ja spetsiifilisus 89% Alzheimeri tõve haigete eristamisel normaalse kognitsiooniga inimestest. Alzheimeri tõvega patsientide eristamisel vaskulaarse dementsusega patsientidest oli SPEKT-i sensitiivsus 71% ja spetsiifilisus 76% ning frontotemporaalsest dementsusest eristamisel oli sensitiivsus samuti 71% ja spetsiifilisus 78%. Kliinilised kriteeriumid olid küll tundlikumad kui SPEKT Alzheimeri tõvega patsientide tuvastamisel (81% vs 74%), kuid SPEKT oli kliinilistest kriteeriumitest spetsiifilisem (91% vs 70%) Alzheimeri tuvastamisel teiste dementsussündroomide seast. „*This supports the view that SPECT can be helpful in selected cases in the differentiation of AD, in particular from FTD and VaD.*“

Samuti viidatakse Jagust et al., 2001.a uuringule: kliinilis-patoloogiline uuring, kus uuriti, kas SPEKT-uuring annab kliinilisele läbivaatusele lisaks olulist informatsiooni Alzheimeri tõve diagnoosimisel. Uuringus osales 70 patsienti dementsussündroomiga, keda jälgiti kuni lahangu; kontrollrühma kuulus 14 inimest, keda jälgiti kuni lahangu ning 71 inimest, kellele lahangu ei tehtud. SPEKT-i leid hinnati „positiivseks“, kui esines temporoparietaalne hüpoperfusioon, ning „negatiivseks“, kui seda ei esinenud. Leiti, et kliiniline diagnoos „tõenäoline Alzheimeri tõbi“ oli 84% tõenäosusega seotud

[Type text]

positiivse SPEKT-leiuga ning positiivne SPEKT-leid omakorda suurendas Alzheimeri tõve tõenäosust kuni 92%-ni. Negatiivne SPEKT-leid vähendas Alzheimeri tõve tõenäosust 70%-ni. SPEKT oli informatiivsem, kui kliiniliselt oli diagnoositud „võimalik Alzheimeri tõbi“: ilma SPEKT-ita diagnoositud juhtudel oli patohistoloogiliselt tegemist Alzheimeri tõvega 67%-l patsientidest; positiivse SPEKT-leiuga juhtudel 84% patsientidest ning negatiivse SPEKT-leiuga 52% juhtudel.

PET-uuring parandab kliiniste kriteeriumite sensitiivsust ja spetsiifilisust vastavalt 90% ja 70% - sarnaselt SPEKT-ile (patohistoloogilise kinnitusega juhtudega uuringud: Mosconi, 2005; Patwardhan et al., 2004). FDG PET paistab olevat parem kui perfusiooni SPEKT Alzheimeri tõve diagnoosimisel, kuid PET ei ole praegu laialt kättesaadav, on kallid ning invasiivsed. fMRI, MRS, diffusion weighted MR jt on selle ravijuhendi seisuga veel vähe uuritud, mistõttu ei saa soovitusi anda.

2. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias. APA 2007.

PET-uuring võib teatud juhtudel Alzheimeri diagnoosimisel spetsiifilisust suurendada; Medicare on heaks kiitnud uuringu kasutamise Alzheimeri tõve diferentsiaaldiagnoosimisel frontotemporaalsest dementsusest.

Kvantitatiivset MRI-d, funktsionaalset MRI-d ning spetsiifilisi PET-uuringuid alles uuritakse.

3. EFNS Guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease (2010)

Funktsionaalne neurokuvamine (FDG-PET ja SPEKT) võib olla abiks dementsuse diagnoosimisel.

Ravijuhend viitab 2001. a Jagust W et al., uuringule.

Dopaminergiline SPEKT (FP-CIT või DATScan) aitab eristada Alzheimeri tõbe Lewy kehakeste dementsusest 85%-lise spetsiifilisusega (klass I tõenduspõhisus). Kuna DATScani tõlgendus võib varieeruda, tuleb kasutada standardiseeritud analüüsimeetodeid tulemuste hindamisel.

FDG-PET on muutunud praktiliselt kasutatavaks vahendiks: selle abil võib visualiseerida Alzheimeri tõvele iseloomulikke häireid – vähenenud glükoosi metabolism parietaalsel ja superioorsel/posterioorsel temporaalsagara piirkondades, tagumises *cingulate cortex* ja *precuneus*'es. Alzheimeri tõve hilisemas staadiumis on näha ka frontaalsagara häireid. On leitud, et FDG-PET sensitiivsus on 93% ja spetsiifilisus 63% Alzheimeri tõve histopatoloogilise diagnoosi ennustamisel (Silverman DH, Alavi A. PET imaging in the assessment of normal and impaired cognitive function. Radiol Clin North Am 2005; 43: 67–77.) (II klassi tõenduspõhisus). FDG-PET on iseäranis kasulik varase algusega dementsuse diagnostikas, olles üle 95% spetsiifilisusega Alzheimeri tõve diagnoosimisel.

USA-s rahastatakse FDG-PET kasutamist vaid Alzheimeri tõve diferentseerimisel frontotemporaalse dementsuse juhtudest.

Amüloidi visualiseerimisuurinud on paljulubavad, kuid hetkel veel rutiinseks kasutamiseks kättesaadamatud.

4. The Diagnosis of Dementia due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Ageing and the Alzheimer's Association Workgroup (2011); (Rec_NIAAA)

Ravijuhendis mainitakse, et kuigi keerukad kvantitatiivsed ja objektiviseerivad kuvamistulemuste analüüsid Alzheimeri tõvega seotud patoloogia hindamiseks on olemas, ei ole veel olemas aktsepteeritud standardeid. On vaja rohkem uuringuid, et prioritseerida erinevaid biomarkereid, ja et hinnata nende väärtust ja tõele vastavust nii kliinilises praktikas kui teadustöös.

5. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and treatment of Dementia (CCCDTD4). 2012.

Kui PET-FDG või PET amüloidi kuvamine on kättesaadav, võib neid uuringuid atüüpistel juhtudel kasutada diagnoosi täpsustamiseks. Osalise konsensusega soovitatakse dementsusega tegelevatel spetsialistidel kasutada kerge kognitiivse häirega patsientidel FDG-PET või selle mitte kättesaadavuse korral SPECT perfusiooniurikut sel juhul, kui dementsussündroomi neuropatoloogilise protsessi

[Type text]

täpsustamine mõjutab patsiendi käsitlust.

Soovitus kasutada PET-amüloidi kuvamismeetodit tertsiaalsetes dementsusega tegelevates keskustes ei saavutanud konsensust.

18F-FDG-PET

- soovitatakse kasutada 18F-FDG-PET uuringut diferentsiaaldiagnostikaks juhtudel, kui dementsussündroomiga patsiendil on peale baasuuringute tegemist ning dementsusega tegeleva spetsialisti konsultatsiooni dementsust põhjustav patoloogiline protsess ebaselge (Grade 1B)
- kui sellist patsienti ei saa praktilistel põhjustel FDG-PET uuringule suunata, soovitatakse diferentsiaaldiagnostilistel kaalutlustel teha SPEKT perfusiooniuuringu (Grade 2C)

fMRT

- ei soovitata kasutada fMRT-uuringut kognitiivset häiret kaebava patsiendi uurimisel (Grade 1B)
- Future studies should use standardized acquisition of images protocol and experimental paradigm to allow pooling of data (Grade 1C;R)
- on vaja suure valimi ning pikema jälgimisperioodiga uuringuid, et saaks kinnitada fMRI väärtust dementsuse varase tuvastamise ning kerge kognitiivse häire Alzheimeri tõveks progresseerumise ennustamisel (Grade 1B; R)
- on vaja suure valimi ning pikema jälgimisperioodiga uuringuid, et saaks kinnitada fMRI väärtust Alzheimeri tõve ja mitte-Alzheimeri tõve dementsuse nagu frontotemporaalse degeneratsiooni ning Lewy kehakeste dementsuse diferentseerimisel (Grade 1B; R)
- on vaja suure valimi ning pikema jälgimisperioodiga uuringuid, et saaks kinnitada fMRT väärtust aju aktivatsiooni hindamisel kognitiivse treeningu ja farmakoloogilise ravi efekti hindamisel (Grade 1C; R)
- on vaja suure valimi ning pikema jälgimisperioodiga uuringuid, et saaks kinnitada fMRTväärtust aju aktivatsiooni kaardistamisel prekliinilise ja kliinilise dementsusega patsientidel erinevate käitumis- ja psüühikahäirete esinemisel, eesmärgiga leida spetsiifilisi ravimeetodeid nende sümptomite käsitlemisel (Grade 2C)

PET amüloidi kuvamine

- soovitatakse kasutada vaid teadustöös, kuna ei ole veel täpselt teada erinevaid nüansse, mis võiksid uuringu diagnostilist väärtust mõjutada. (Level 1C; R)
- hetkel ei ole amüloidi kuvamisuuring Kanadas heaks kiidetud. Kui uuring peaks Kanadas klinitsistidele kättesaadavaks muutuma, ei tohi see olla rutiinne uuring, vaid võiks olla üheks lisauuringuks komplekssete atüüpiliste dementsussündroomi juhtudel tertsiaalsetes mäluksinikutes, kui on vaja täpsemat kliinilist diagnoosi (Grade 1B)
- kui uuring peaks Kanadas muutuma kliinilises praktikas kättesaadavaks, ei ole soovitatav seda uuringut kasutada normaalse kognitiivse funktsiooniga inimestel ega subjektiivsete kognitiivsete kaebustega inimestel (Grade 1B)
- uuringutulemuste tõlgendamisel tuleb olla väga ettevaatlik järelduste tegemisel, ning arvestama, et ainult amüloidi kuvamisuuringu põhjal ei saa diagnoosida Alzheimeri tõbe, kerget kognitiivset defitsiiti ega diferentseerida normaalset vananemist ebanormaalsest. Uuringu tulemuste tõlgendamisel on soovitatav konsulteerida dementsusega tegeleva spetsialistiga, kel on uuringuga kogemusi.
- hetkel ei ole näidustust PET-amüloid kuvamismeetodi kasutamiseks normaalse kognitiivse funktsiooniga inimestel; esmaseks uuringuks subjektiivsete kognitiivsete kaebustega inimestel, ega Alzheimeri tõve kliiniliste variantide (klassikaline amnestiline AT vs PCA või lvPPA) diferentseerimisel ega ka mitte-AT dementsuste diferentseerimisel (nt frontotemporaalsagara degeneratsioonide molekulaarsete alatüüpide eristamisel)
- asümptomaatiliste patsientide, kerge kognitiivse häire kriteeriumitele mittevastavate subjektiivsete kognitiivsete kaebustega inimeste ega kõrge riskiga asümptomaatiliste patsientide (nt geenimutatsiooni kandjad, AT positiivne perekonnaanamnees, ApoE e3 kandjad) testimine ning jälgimine amüloid-PET-uuringu abil peaks jääma vaid teadustöö tingimustesse

6. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and treatment of Dementia. Recommendations for family physicians. 2014.

[Type text]

PET amüloidi kuvamine ja fMRT on mõeldud kasutamiseks vaid spetsialiseerunud keskustes ning teadustöös. On soovitatav patsientide nõustamisel neile nimetatud uuringute tegemist mittesoovitada.

2012 EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia.

Soovitused:

- **SPEKT ega PET** uuringust ei ole tüüpiliste dementsuse juhtumite puhul kasu, kuid need uurimismeetodid on soovitatavad sel juhul, kui diagnoos jääb peale põhjalikke uuringuid ebaselgeks (klass II, level A)
- aju funktsionaalne kuvamine võib olla diagnostilise (või haigust välistava) väärtusega neil kognitiivse häirega inimestel, kel on kaasuvalt raske psühhiaatriline häire (sealhulgas depressioon ja agitatsioon) ja juhtudel, kui kognitsiooni testimine on raskendatud (näiteks keelebarjääri puhul) (*good practice point*)
- FDG-PET normaalne tulemus dementsuse kahtlusega patsiendil vähendab neurodegeneratiivse haiguse esinemise tõenäosust (klass II, level A) (aga ei välista seda).
- Alzheimeri tõve metaboolsele fenotübile on iseloomulik metabolismihäire teatud piirkondades: posterior cingulate/precuneus ja lateraalne temporoparietaalne koor on haaratud rohkem kui frontaalne koor, ning suhteliselt säilinud on primaarne sensomotoorne ning nägemiskoor, basaalganglionid ning väikeaju. (klass II, level A)
- Alzheimeri tõvele sarnane metabolismihäire muster kerge kognitiivse häirega patsiendil prognoosib Alzheimeri tõve kujunemist paari aasta jooksul (klass II, level A)
- kuklasagara hüpometabolism, eeskätt primaarses nägemiskoores, võib olla sagedasem Lewy kehakeste dementsuse kui Alzheimeri tõve korral. Kuigi võib juhtuda, et Lewy kehakeste dementsuse ja Alzheimeri tõve leid on identsed. Kuklasagara hüpometabolism ei ole Lewy kehakeste dementsuse spetsiifiline marker ning võib esineda ka Alzheimeri tõve korral. (*good practice point*)
- kuigi funktsionaalsed/metaboolsed häired frontotemporaalse dementsuse ning Alzheimeri tõve korral võivad kattuda, on leitud, et tagumise temporaal- ja parietaalagara hüpoperfusioon või hüpometabolism prognoosib Alzheimeri tõve histopatoloogilist diagnoosi ning ebaproportsionaalselt suurt frontaalset hüpoperfusioon/metabolismi esineb rohkem frontotemporaalse dementsuse juhtudel (klass II, level A)
- primaarse progresseeruva afaasiaga patsientidel ennustab bilateraalne tagumine temporoparietaalne hüpometabolism (PET) või hüpoperfusioon (SPEKT) Alzheimeri tõve patoloogiat. Normaalne bilateraalne tagumine temporoparietaalne funktsioon on spetsiifiline frontotemporaalsagara degeneratsioonile (FTDL). (klass III, level C)
- **Amüloidi kuvamine** ei ole soovitatav uuring rutiinses kliinilises praktikas kasutamiseks; eriti tüüpilise kliinilise leiuga Alzheimeri tõvega patsientidel, kuna neil on väga suure tõenäosusega uuringu tulemus amüloidile positiivne (klass III, level B)
- negatiivne amüloidi kuvamise tulemus viitab kõrge täpsusega Alzheimeri tõve patoloogia puudumisele (klass III, level B), kuid tervetel eakatel võib olla kuvamise tulemus amüloidiile positiivne – seega ei ole isoleeritud positiivse tulemuse prognostiline väärtus veel selge (*good practice point*)
- amüloidi kuvamine leiab tõenäoliselt kasutust:
 - kerge kognitiivse häirega patsientide jaotamisel Alzheimeri patoloogiaga ja ilma selleta juhtudeks (klass III, level B)
 - varase algusega Alzheimeri tõvega patsientide uurimisel, kuna sageli avaldub haigus sellistel juhtudel atüüpiliselt; või atüüpilise leiuga patsientidel (näiteks primaarselt progresseeruv afaasia), kuna need on histopatoloogiliselt heterogeensed sündroomid, mis on varieeruvul määral seotud Alzheimeri tõve patoloogiaga (klass III, level C). Samuti on alla 70-aastaste tervete inimeste ajudes amüloidi ladestust väga vähe (alla 20%-l inimestest).
 - frontotemporaalse dementsuse ning Alzheimeri tõve diferentsiaaldiagnostikas, kuna FTLD-le ei ole iseloomulik amüloid naastude esinemine (klass III, level C)

[Type text]

-aju amüloidangiopaatia (CAA) ning väikeste veresoonte haiguse põhjustatud intrakraniaalse hemorraagia diferentsiaaldiagnostikas, kuna CAA patsientidel esineb amüloidi ladestust (veresoonte seintes), kuid väikeste veresoonte haigusega inimestel ei esine (klass III, level C).

Süstemaatilised ülevaated:

Leitud süstemaatilistest ülevaadetest ja metaanalüüsides enamik vaatasid küsimust, kas funktsionaalsete ja/või molekulaarsete visualiseerimismeetoditega saab eristada neid kerge kognitiivse häirega inimesi, kel kujuneb Alzheimeri tõbi – ehk siis Alzheimeri tõve varajaste diagnostikaga. Vähem oli uuringuid, mis hindasid nimetatud uurimismeetodite efektiivsust dementsuste diferentsiaaldiagnostikas. Leidus ka mitmeid uuringuid, mille fookuses oli Alzheimeri tõve korral kujunevad muutused, kuid need jätsin välja. Ma et al 11-l uuringul põhinev meta-analüüs leidis, et amüloidi kuvamine (11C-PiB-PET) MCI-ga patsientidel võib parandada neil patsientidel Alzheimeri tõve kujunemise prognoosimist, kui patsiente jälgida rohkem kui 2 aasta jooksul: sel juhul on 11C-PiB-PET uuringu tulemuse prognoostiline sensitiivsus 95,5% ning spetsiifilisus 72,4% (võrreldes vähem kui 2 aastase jälgimisega – sensitiivsus sisuliselt sama, 94,4%, kuid spetsiifilisus 51,0%).

Zhang et al Cochrane'i süstemaatiline ülevaade leidis 9 uuringut, mis uurisid 11C-PiB-PET uuringu diagnostilist täpsust MCI-ga patsientidel, keda jälgiti Alzheimeri tõve kujunemise osas: uuringud olid heterogeensed PIB skänni teostamise ja tõlgendamise osas, nagu ka tulemused (sensitiivsus varieerus 83...100% ning spetsiifilisus 46...88%), mistõttu summaarset sensitiivsust ega spetsiifilisust ei arvatud. Hinnanguline MCI -> Alzheimeri konverteerumise % on 34; seega iga 100 negatiivse amüloidi-uuringu tulemusega patsientidest 1-l kujuneb Alzheimer, ning 28-l positiivse tulemusega patsiendil ei kujune. Kokkuvõttes järeldati, et kuigi uuringu sensitiivsus on hea (mõnes uuringus) ja 11C-PIB-PET on paljulubav uuring, ei saa selle rutiinset kasutamist kliinilises praktikas soovitada uuringuprotokollide ja tulemuse tõlgendamise heterogeensuse tõttu.

Wahlster et al süstemaatiline ülevaade uuris amüloidi kuvamise kasu ja mõju kliinilises praktikas. Leiti, et amüloidi-kuvamise tulemuse ja kognitiivse funktsiooni parameetrite vahel olid nõrgad; Alzheimeri tõve patoloogia diagnoosimisel olid uuringu sensitiivsus ja spetsiifilisus võrreldavad Cochrane'i süstemaatilise ülevaate tulemustega. Leiti, et amüloid-negatiivsetel patsientidel oli Alzheimeri kujunemise risk 0...19% ning amüloid-positiivsetel 38...86%.

Yeo et al 2013a süstemaatiline ülevaade uuris perfusiooni-SPEKT-i diagnostilist väärtust Alzheimeri tõve diferentsiaaldiagnostikas ning järeldas, SPEKT-uuringul on diagnostiline väärtus Alzheimeri tõve eristamisel frontotemporaalsest dementsusest ja tervetes inimestest. Rõhutatakse olulisust kasutada SPEKT-i mitte isoleeritult, vaid abistava uuringuna ning tõlgendada tulemusi kliinilise leiu ja teiste uuringute tulemuste kontekstis.

2013a on avaldatud ka ekspertarvamus amüloidi visualiseerimismeetodi kasutamise kohta, milles tuuakse, et uuring võiks olla näidustatud ebaselgetel, atüüpilistel, diferentsiaaldiagnostiliselt keerukatel juhtudel, ning tuuakse välja ka 6 olukorda, mil uuring ei ole asjakohane (nt tüüpiline Alzheimeri tõve juhtum; dementsuse raskusastme määramise eesmärgil; asümptomaatilistel patsientidel; subjektiivsete kaebustega patsientidel, kellel objektiivselt kognitiivset häiret ei esine).

Viited

Kokkuvõtte (abstract või kokkuvõtlikum info)	Viide kirjandusallikale
Eesmärk: hinnata süstemaatiliselt 11C-PIB-PET diagnostilist efektiivsust MCI-ga patsientidel Alzheimeri tõve kujunemise prognoosimisel. Samuti, kas pikemal jälgimisajal võrreldes lühemaga on suurem prognoostiline efekt. Arvud: 11 uuringut; 378 patsienti MCI-ga, kellest 352 kohta oli analüüsiks piisavalt andmeid. Neist 151-l kujunes Alzheimeri tõbi ning 9-l muu dementsus. 26 patsienti kadus <i>follow-up</i>il ära. Uuringud jaotati kahte alarühma: lühike <i>follow-up</i> (alla 2 aasta) ja pikk <i>follow up</i> (üle 2 aasta) – period of delay in verifying the diagnosis (ie, the time between the last assessment at which a diagnosis of MCI was made and the assessment at which the diagnosis of AD dementia was made). Uuringute alguses tehti patsientidele baseline 11C-PiB-PET uuring, ning tulemused jaotati kahte –	Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. [Corrected]. Ma et al., Medicine (Baltimore). 2014 Dec;93(27):e150 AMSTAR 9/11

amüloid-positiivne ning amüloid-negatiivne. Tulemused: The sensitivity and specificity of 11C-PIB-PET for predicting conversion to AD ranged from 83.3% to 100% and 41.1% to 100%, respectively, with pooled estimates of 94.7% (95% confidence interval [CI]: 89.8%–97.7%) and 57.2% (95% CI: 50.1%–64.2%), respectively. Moderate heterogeneity was observed for specificity between the included studies (I²42.1%). The pooled estimates for the long-term follow-up subgroup were 95.5% sensitivity (95% CI:84.5%–99.4%) and 72.4% specificity (95% CI: 59.1%–83.3.8%), whereas the pooled estimates for the short-term follow-up subgroup were 94.4% sensitivity (95% CI: 88.2%–97.9%) and 51.0% specificity (95% CI: 42.6%–59.5%). Homogeneity in each subgroup was significantly higher than that of the included studies, and most diagnostic indicators in the long-term follow-up subgroup were far superior to those in the short-term follow-up subgroup or the entire group. Järeldused: Current evidence suggests that prolongation of the follow-up duration tended to yield greater accuracy of 11C-PIB-PET for predicting the progression from MCI to AD. In particular, the specificity, which reflects the exploratory nature of the use of amyloid imaging to identify the process of MCI to AD, was improved with a longer followup period.	
BACKGROUND: According to the latest revised National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (now known as the Alzheimer's Association) (NINCDS-ADRDA) diagnostic criteria for Alzheimer's disease dementia, the confidence in diagnosing mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease dementia is raised with the application of imaging biomarkers. These tests, added to core clinical criteria, might increase the sensitivity or specificity of a testing strategy. However, the accuracy of biomarkers in the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias has not yet been systematically evaluated. A formal systematic evaluation of the sensitivity, specificity, and other properties of positron emission tomography (PET) imaging with the (11)C-labelled Pittsburgh Compound-B ((11)C-PIB) ligand was performed. OBJECTIVES: To determine the diagnostic accuracy of the (11)C- PIB-PET scan for detecting participants with MCI at baseline who will clinically convert to Alzheimer's disease dementia or other forms of dementia over a period of time. MAIN RESULTS: Conversion from MCI to Alzheimer's disease dementia was evaluated in nine studies. The quality of the evidence was limited. Of the 274 participants included in the meta-analysis, 112 developed Alzheimer's dementia. Based on the nine included studies, the median proportion converting was 34%. The studies varied markedly in how the PIB scans were done and interpreted.The sensitivities were between 83% and 100% while the specificities were between 46% and 88%. Because of the variation in thresholds and measures of (11)C-PIB amyloid retention, we did not calculate summary sensitivity and specificity. Although subject to considerable uncertainty, to illustrate the potential strengths and weaknesses of (11)C-PIB-PET scans we estimated from the fitted summary ROC curve that the sensitivity was 96% (95% confidence interval (CI) 87 to 99) at the included study median specificity of 58%. This equated to a positive likelihood ratio of 2.3 and a negative likelihood ratio of 0.07. Assuming a typical conversion rate of MCI to Alzheimer's dementia of 34%, for every 100 PIB scans one person with a negative scan would progress and 28 with a positive scan would not actually progress to Alzheimer's dementia.There were limited data for formal investigation of heterogeneity. We performed two sensitivity analyses to	(11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). Cochrane systematic review. Zhang S et al., 2014 AMSTAR 8/11

assess the influence of type of reference standard and the use of a pre-specified threshold. There was no effect on our findings. AUTHORS' CONCLUSIONS: Although the good sensitivity achieved in some included studies is promising for the value of (11)C-PIB-PET, given the heterogeneity in the conduct and interpretation of the test and the lack of defined thresholds for determination of test positivity, we cannot recommend its routine use in clinical practice.(11)C-PIB-PET biomarker is a high cost investigation, therefore it is important to clearly demonstrate its accuracy and standardise the process of the (11)C-PIB diagnostic modality prior to it being widely used.	
The objective of this study was to assess amyloid imaging regarding clinical utility and impact. 33 uuringut, milles 5 uuris amüloidi kuvamist diagnostilisel eesmärgil, 9 prognostilist väärtust, 22 amüloidi kuhjumise ja kognitiivse funktsiooni vahelist seost. Tulemused: <u>1. Kognitiivse funktsiooni parameetrid:</u> üldiselt on seosed amüloidi hulga ja kognitiivsete testide sooritamise vahel nõrgad. 5 uuringut kasutas Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) testi, millest 2-s leiti oluline korrelatsioon (ühes väga nõrk, ja teises keskmine) amüloidiga; Episodic Memory (EM) composite score – ei leitud olulist seost 3- kuni 5-aastase jälgimise järel. MMSE: uuriti 12-s uuringus. Sõltuvalt uuritavast valimist (terved, MCI-ga ning Alzheimeri tõvega patsiendid), oli korrelatsioon MMSE skoori ja amüloidi retensiooni vahel -0,45 kuni -0,75. MMSE oli madalam amüloid-positiivsetel patsientidel (18,6) kui amüloid-negatiivsetel (22,6). <i>Followup</i>’il ennustas amüloidi retensioon muutust MMSE skooris (korrelatsioonid - 0,27 kuni 0,42). Ühes uuringus järel dati, et kõrge amüloidi ladestusega patsientidel langeb MMSE skoor 0,13 punkti võrra aastas (adjusted for age and education). Samas on uuringuid, kus seost amüloidi ladestuse ja MMSE vahel ei leitud. Amüloidi ladestus korreleerus ka IADL-iga (instrumental activities of daily living). <u>Diagnoos:</u> 5 uuringut. Amüloidi kuvamise sensitiivsus ja spetsiifilisus olid vahemikus 62..100%, sõltuvalt valimist ning andmete tõlgendusest. Täpsus varieerus 70...97%. <u>„Konverteerumise“ prognoosimine:</u> 4 uuringut. Uuriti amüloid-negatiivseid MCI-patsiente. Alzheimeri kujunemise risk neil oli 0%..19% (2 aasta jooksul. 20-kuuse jälgimise jooksul oli patsientidel 98% tõenäosus püsida stabiilse kognitiivse funktsiooniga. Tervetel amüloid-positiivsetel patsientidel oli MCI-ks või Alzheimeri tõveks konverteerumise % 38...86% 2 aasta jooksul. MCI-ga patsiendid, kel kujunes Alzheimeri tõbi, oli oluliselt suurem PiB kuhjumine erinevates ajupiirkondades võrreldes stabiilsete MCI-patsientidega (2-aastane jälgimis periood). Järeldused: The evidence shows a potential benefit of amyloid imaging in terms of predictive information and diagnosis. Overall, the predictive value of amyloid imaging for cognitive performance was weak and even non-existing regarding CDR. – tõenäoliselt seetõttu, et amüloidi ladestumine algab enne kognitiivse häire kujunemist. Amüloidi kuvamine näib parandavat diagnoosimisvõimalusi 98% sensitiivsuse (või 89-90%) ja 66% spetsiifilisusega (või 82-84%). PET-uuringu tulemusi peab tõlgendama kontekstis teiste diagnostiliste testide tulemustega. Standardseid kvantitatiivseid analüüsimeetodeid veel ei ole. Oluline ka, et kõik Alzheimeri tõvega patsiendid ei ole amüloid-positiivsed (vaid nt neurofibrillaarsed kämbud domineerivaks patoloogiaks). Mitmed uuringud on kinnitanud, et amüloid-positiivsetel MCI-	Clinical assessment of amyloid imaging in Alzheimer's disease: a systematic review of the literature. Dement Geriatr Cogn Disord. Wahlster P et al., 2013;36(5-6):263-78 AMSTAR 5/11 (metoodika halvasti dokumenteeritud)

patsientidel on kõrgem risk Alzheimeri tõve kujunemiseks. Biomarkers of neuronal injury are not specific for AD, but can provide information about progression of disease from the MCI to the AD state. In a hypothetical framework for structural and amyloid information, the likelihood for amyloid-positive patients without positive indicators of neuronal injury is only intermediate. Patients who had positive results for both biomarkers had the highest likelihood of progression from MCI to AD [56]. Genetic tests like the one for apolipoprotein E (ApoE) can help select patients for imaging. Amüloidi kuvamise roll suureneb juhul, kui anti-amüloid teraapia saab kättesaadavaks – sel juhul saab kasutada ravi efektiivsuse hindamisel; kuigi amüloidi vastase antikeha bapineuzumabiga uuringutes vähenes küll PiB kuhjumise kiirus, aga kognitiivse düsfunktsiooni süvenemisele sel mõju ei olnud. Samas on uuringuid tehtud ka teise amüloidi-vastase antikehaga – solanezumab – millel leiti olevat oluline positiivne efekt kognitiivsele funktsioonile ning 18% aeglasem kognitiivse häire süvenemine. Uuringuid amüloidi kuvamise kuluefektiivsuse kohta hetkel veel ei ole tehtud.	
This systematic review aims to establish the diagnostic utility of ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine (^{99m}Tc-HMPAO) and ^{99m}Tc-ethylcysteine dimer SPECT in distinguishing between Alzheimer’s disease (AD) and frontotemporal dementia (FTD), AD and vascular dementia (VD), AD and dementia with Lewy bodies (DLB), and AD and normal controls (NC). We searched MEDLINE and Embase databases via OVID for articles from January 1985 to May 2012 and identified additional studies from reviews and references. Of 755 studies, 49 studies met the inclusion and exclusion criteria for this systematic review: - AD versus FTD (<i>n</i> = 13) - AD versus VD (<i>n</i> = 18) - AD versus DLB (<i>n</i> = 5) - AD versus NC (<i>n</i> = 18) We compiled relevant data and graded the studies with an internal and external validity criteria checklist. We pooled the studies with a clinical diagnosis and those using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in a meta-analysis, calculating the pooled weighted sensitivity, specificity, likelihood ratios, and diagnostic odds ratios using DerSimonian–Laird random-effects model. <u>Tulemused:</u> The pooled weighted sensitivity and specificity of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in distinguishing - clinically diagnosed AD from FTD are 79.7 and 79.9 %, respectively; - AD from VD are 74.5 and 72.4 %, - AD from DLB are 70.2 and 76.2 % - AD from NC are 76.1 and 85.4 %. <u>Järeldus:</u> SPECT does have diagnostic value, particularly in differentiating Alzheimer’s disease from frontotemporal dementia and normal controls; however, it should not be used in isolation, rather as an adjunct, and interpreted in the context of clinical information and paraclinical test results.	Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Oct;263(7):539-52 Täistekst ei ole kättesaadav.
Tuuakse välja konkreetsed situatsioonid, mil <u>amüloidi visualiseerimine PET-meetodil on asjakohane:</u> Patsientidel, kel on kõik järgnevatest tunnustest: a) a cognitive complaint with objectively confirmed impairment (The objective evidence may be acquired and interpreted directly by the dementia expert in a detailed mental status examination or obtained	Expert opinion: Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer’s Association.2013.

from a separate neuropsychological assessment) b) Alzheimer's disease as a possible diagnosis, but when the diagnosis is uncertain after a comprehensive evaluation by a dementia expert; (peale põhjalikke uuringuid – neuroloogilist, laboratoorset, pildidiagnostilist, kaasuvaid haiguseid ja ravimite koos- ning kõrvaltoimeid arvestades – on kognitiivse häire põhjus ebaselge, ja kliiniliselt on kahtlus Alzheimeri tõvele. Seejuures pidades meeles, et amüloidi patoloogia isoleeritult ei põhjusta kognitiivset häiret) c) when knowledge of the presence or absence of amyloid-beta pathology is expected to increase diagnostic certainty and alter management – säästab patsienti mõttetutest uuringutest ning vajadusel suunab uuringud mitte-amüloidi patoloogia otsingutele; võimaldab varem ravi alustada ning säästa valediagnoosi tõttu mitteefektiivse ravi proovimisest. 1. Patients with persistent or progressive unexplained mild cognitive impairment Positiivne PET amüloid-visualiseerimisuuringu tulemus suurendab tõenäosust, et patsiendi MCI põhineb Alzheimeri-tüüpi patoloogial ning tegemist on varase Alzheimeri tõvega. Siiski ei peaks kõikile MCI-ga patsientidele PET-i tegema, vaid ainult neile, kes dementsusega tegeleva spetsialisti arvates saab patoloogia tuvastamisest kõige suuremat kasu ning kelle kliiniline käsitlus PET-i tulemusest sõltuvalt kõige rohkem muutub. Eksperdid rõhutavad, et üle 75-aastastel inimestel esineb asümptomaatilist amüloidi ladestust ajus ning amüloid-patoloogia ei pruugi olla ainus põhjus kognitiivsele häirele. Eksperdisoovituste avaldamise ajaks on teada, et positiivse PET-uuringuga MCI patsientidel enamikul kujuneb Alzheimeri tõbi ning negatiivne PET-uuring vähendab oluliselt tõenäosust Alzheimeri tõve kujunemiseks. Amüloid-negatiivse PET-uuringu korral saab komplitseeritud MCI patsientidel, kel kliinilist leidu mõjutavad vaskulaarsed, traumaatilised ja muud kaasuvatest haigustest tingitud põhjused, välistada Alzheimeri patoloogia kognitiivse häire põhjusena. 2. Patients satisfying core clinical criteria for possible Alzheimer's disease because of unclear clinical presentation, either atypical clinical course or etiologically mixed presentation 3. Patients with progressive dementia and atypically early age of onset (usually defined as 65 years or less in age) „In the scenario covered by this Indication, the dementia specialist is often called upon to identify the cause of a devastating illness in such a patient, and to manage a complex and comprehensive evaluation. The purpose of the evaluation is to rationally manage the symptomatic treatment, make appropriate employment, driving and lifestyle decisions, possibly refer to clinical trials of candidate disease modifying therapies, and to provide a basis for prognosis and planning for care. The presence or absence of AD pathology in this circumstance is frequently a critical component of the initial differential diagnosis, and it is well known from postmortem studies that clinical diagnosis based upon history and examination is often wrong as to the presence of AD pathology“. <u>Amüloidi visualiseerimine ei ole asjakohane:</u> 4. Patients with core clinical criteria for probable Alzheimer's disease with typical age of onset „the potential benefit from added information and the potential for altered management would be correspondingly low.“	AMSTAR ei ole kohaldatav
--	---------------------------------

5. To determine dementia severity

Amüloidi hulk ajus ei korreleeru kognitiivse defitsiidiga.

6. Solely based on a positive family history of dementia or presence of APOE4

Ei ole andmeid, et sellistel patsientidel amüloidi-uuring aitaks hinnata prognoosi, kognitiivse häire põhjust ega selle kulgu.

7. Patients with a cognitive complaint that is unconfirmed on clinical examination

Amüloidi-kuvamine ei anna prognostilist informatsiooni; amüloid-negatiivne tulemus ei välista võimalust, et inimesel kujuneb Alzheimeri tõbi.

8. In lieu of genotyping for suspected autosomal mutation carriers

Autosomaatse mutatsiooni kandmise kahtlusel ei ole sobilik teha genotüpeerimise asemel amüloidi kuvamise uuringut; tulevikus võib-olla näidustatud mutatsioonikandjatele, et hinnata, kas nende haigus on juba alanud või mitte.

9. In asymptomatic individuals

Amüloid-positiivse uuringu prognostiline väärtus ei ole veel teada. On oht, et patsiendid ja nende sugulased teevad valesid otsuseid uuringutulemustest lähtuvalt. *“At present, the potential harms outweigh the current minimal benefits. The availability of proven preventative therapies undoubtedly would alter this judgment.”*

10. Non-medical usage (e.g. legal, insurance coverage, or employment screening)

Amüloid-visualiseerimisuuringu peamised piirangud:

- amüloid-positiivsuse kõrge levimus normaalsetel eakatel inimestel:

„age-specific positivity rates for amyloid PET are <5% in those 50-60 years old, 10% in 60-70, 25% in 70-80, and >50% in persons aged 80-90 years“

-amüloidi esinemine ka teiste haigusseisundite korral: näiteks Lewy kehakeste dementsus; aju amüloidangiopaatia