



Disclaimer. 1 januari 2015
 De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

Toelichting flowchart:

1. Bloedonderzoek dementieprotocol: Hb, Ht, MCV, BSE, glucose, en nierfuncties, TSH. Op indicatie: natrium, kalium, vit. B1, B6, B12, foliumzuur (bij gastro-intestinale co-morbiditeit, alcoholabusus, of afwijkend voedingspatroon), natrium en kalium (bij diuretica- of SSRI-gebruik), albumine en calcium (bij verdenking stoornissen in calciummetabolisme: o.a. ossale metastasen, hyperparathyreoidie).
2. Denk aan: alcoholabusus, angst- en stemmingsstoornissen, slaapstoornissen, medicatiegebruik (o.a. benzodiazepines, anticholinergica)
3. Overleg z.n. vooraf met de neuropsycholoog t.a.v. de indicatie van het NPO; een concrete verwijsvraag verhoogt de waarde van het NPO (bij taalstoornissen aanvullende niet-verbale geheugentaken, bij vermoeden frontotemporale dementie aanvullende sociale cognitietaken, bij stemmingsstoornissen depressieschalen, bij angststoornissen of verdenking onderpresteren afname van symptoomvaliditeitsstests etc). Overleg ook bij twijfel over de testbaarheid van patiënt (bij taalstoornissen, taalbarrière, mentale retardatie, psychiatrische comorbiditeit).
4. Bij subjectieve geheugenklachten (subjective memory complaints, SMC) zonder andere afwijkingen bij NPO als angst- of stemmingsstoornissen: einde behandeling. Als de (hetero)-anamnese suspect is voor een beginnende dementie is het zinvol patiënten na een jaar nogmaals ter controle retour te zien; denk bijvoorbeeld aan cognitieve reserve bij hoger opgeleiden.
5. Bij contra-indicaties volstaat een CT met adequate coronale en sagittale reconstructies ter uitsluiting van structurele afwijkingen en ter beoordeling van atrofie.
6. Cognitief profiel dementie: (hetero)anamnestische informatie samen met profiel van stoornissen bij psychometrisch onderzoek is passend bij een dementieel syndroom.
7. Het NPO kan cognitieve stoornissen aantonen, maar deze mogen (nog) niet leiden tot (i)ADL interferentie. Bij afwijkende scores op angst- en depressieschalen en langer bestaande klachten wordt verwijzing naar de psychiater geadviseerd en nog eenmaal controle na 6 maanden (cave depressie bij beginnende dementie); hiervoor is een gezamenlijk neuropsychiatrie spreekuur. Bij milde cognitieve stoornissen op het NPO (mild cognitive impairment (MCI)) of bij verdenking zich ontwikkelende cognitieve stoornis zonder dat er wordt voldaan aan criteria MCI controle na 9 maanden ter beoordeling van progressie van de klachten. In geval van progressie of bij twijfel diagnose herhaling van het NPO na minimaal 1 jaar en verdere follow-up.
8. Psychiatrische differentiaaldiagnose is o.a. late-onset schizofrenie, ernstige (geagiteerde of psychotische) depressie, persoonlijkheidsstoornissen. Indien er twijfel bestaat over een onderliggende psychiatrische aandoening als verklaring voor het klinisch beeld kan ter differentiatie tussen psychiatrie en neurodegeneratie beeldvormend onderzoek (MRI) worden overwogen. Bij een normale MRI of als atrofie geen richting aan diagnose geeft kan een FDG-PET worden overwogen.
9. Afwijkend NPO in combinatie met specifiek atrofiepatroon of ischemie op MRI passend bij nosologische diagnose. Overleg met staf lid Alzheimercentrum voor behandelmogelijkheden, trialdeelname of aanvullende diagnostiek, denk bij positieve familieanamnese en/of jonge debuutleeftijd (< 65 jaar) aan genetische counseling.
10. - Bij klinische diagnose MCI; in principe patiënt klinisch vervolgen. Bij sterke wens patiënt om wel een LP te ondergaan benadrukken dat dit geen direct therapeutische consequenties heeft en geen zekerheid over mate van progressie klachten of onset van functioneren op het niveau van een dementie geeft.
- Bij klinische diagnose dementie; boven 75 jaar zijn liquor-afwijkingen onvoldoende specifiek/sensitief. Liquorprofiel passend bij AD indien: A β 1-42: < 1000, totaal Tau: > 235, p-Tau: > 19 en ratio p-Tau/A β 1-42 > 0,020 (VUmc) of A β 1-42: < 659, totaal Tau: > 400, p-Tau: > 64, ratio totaal-Tau/p-Tau > 9,0 en ratio totaal-Tau/A β 1-42 > 0,84 (Radboud UMC).

Gebruik A β 42 / A β 40 ratio voor inter-individu variatie in overall A β -productie waarbij \leq 0,065 passend is bij AD.¹

11. In de leeftijdscategorie 65 tot 75 jaar waarbij kliniek, beeldvorming én liquorprofiel passend is bij de ziekte van Alzheimer is de ziekte van Alzheimer de meest waarschijnlijke diagnose. Aangezien een andere vorm van dementie niet is uitgesloten dient patiënt vervolgd te worden om het klinisch beloop te evalueren.
12. Bij primair progressieve afasie (PPA) met bijkomende cognitieve stoornissen of dementie met prominent frontaal syndroom en conflicterende bevindingen bij NPO en beeldvorming.
13. Volg de patiënt bij twijfel tussen DLB, CBS, PSP 3 tot 6 maanden poliklinisch, vaak wordt in het beloop de nosologie duidelijk. Bij aanhoudende twijfel DAT (DLB) overwegen: m.n. bij uitblijven progressie of ontstaan van evident parkinsonisme. Een DAT scan is gevoeliger (20% van de DLB patiënten heeft een initieel negatieve DAT) en specifiekere dan liquordiagnostiek (de helft van de DLB patiënten heeft een liquorprofiel passend bij AD; alleen bij een volledig normaal liquorprofiel is AD uitgesloten).

Inhoudsopgave

1 Inleiding

2 Algemene aspecten dementiediagnostiek

3 Diagnostische criteria

3.1 Ziekte van Alzheimer

3.2 Vasculaire dementie

3.3 Gedragsvariant frontotemporale dementie

3.4 Primair progressieve afasie

3.5 Dementie met Lewy Bodies

3.6 Mild Cognitive Impairment

3.7 Subjectieve geheugenklachten

3.8 Veel voorkomende mimics

4 Aanvullend onderzoek

4.1. Verpleegkundig specialist: ziekte- en zorgdiagnostiek

4.2 Neuropsychologisch onderzoek

4.3 Laboratoriumonderzoek

4.4 Beeldvormend onderzoek

4.5 Liquoronderzoek

4.6 Genetische diagnostiek

5 Multidisciplinair cognitief overleg en uitslaggesprek

6 Medebehandeling psychiatrie

Referenties

Multidisciplinaire richtlijn diagnostiek dementie

Revisie van richtlijn van maart 2013

Auteurs:

Afdeling neurologie:	J.P.M.A. Rood (coördinator richtlijn), H. Seelaar, F.J. de Jong, J.C. van Swieten, P. van der Toorn
Afdeling klinische genetica:	J.A. Kievit, L. Donker Kaat
Afdeling klinische geriatrie:	R.L. Van Bruchem-Visser, F.U.S. Mattace Raso
Afdeling neuropsychologie:	E. van den Berg, L.C. Jiskoot, S. Franzen
Afdeling nucleaire geneeskunde:	R. Valkema
Afdeling radiologie:	M.W. Vernooij
Afdeling psychiatrie:	M. Coesmans

1 Inleiding

Dementie is een generieke term die verwijst naar een spectrum van klinische syndromen. Deze syndromen worden veroorzaakt door verschillende hersenziekten en worden alle gekenmerkt door combinaties van meervoudige stoornissen in cognitie, stemming of gedrag, die interfereren met het dagelijks functioneren. De specifieke kenmerken van de verschillende combinaties worden bepaald door de aard, distributie en ernst van de afwijkingen in de hersenen. De diagnostiek van dementie dient gericht te zijn op het stellen van een nosologische diagnose en het brede ‘dementiesyndroom’ dient dus eerder als startpunt dan als eindpunt van de diagnostiek.² Deze richtlijn dient als hulpmiddel voor het diagnosticeren van de volgende hersenziekten: de ziekte van Alzheimer (AD), vasculaire dementie (VaD), frontotemporale dementie (FTD), primair progressieve afasie (PPA) en dementie met Lewy Bodies (DLB) inclusief Parkinsondementie (PDD). Ook een aantal veel voorkomende ‘mimics’ komen aan bod. De differentiaal diagnose en diagnostiek bij snel progressieve dementie (zoals paraneoplastische syndromen en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob) wordt in een aparte richtlijn behandeld. Naast ziektediagnostiek wordt ook de zorgdiagnostiek besproken. Voor de behandeling van cognitieve en niet-cognitieve symptomen wordt naar de lokale multidisciplinaire richtlijn behandeling dementie verwezen.

2 Algemene aspecten dementiediagnostiek

In het streven naar een nosologische diagnose worden alleen die ziektediagnostische activiteiten uitgevoerd die voor het medisch handelen van belang zijn. Hierbij dient zowel onder- als overdiagnostiek te worden vermeden.³ Bij onderdiagnostiek worden de geldende standaarden voor dementiediagnostiek onvoldoende gevolgd of wordt door inadequate signalering van symptomen vroegdiagnostiek te laat ingezet. In geval van overdiagnostiek leidt de ingezette diagnostiek niet tot een betere behandeling of betere zorg. In het algemeen geldt dat vergevorderde dementie, hoge leeftijd of ernstige comorbiditeit argumenten kunnen zijn om af te zien van uitgebreide aanvullende diagnostiek.³

De verpleegkundig specialist verricht tijdens het diagnostisch traject de zorgdiagnostiek waarmee de zorgbehoefte van de patiënt en de draaglast en draagkracht van het mantelzorgsysteem in kaart wordt gebracht. Met vroege ziekte- en zorgdiagnostiek wordt gestreefd naar verkorten van de fase van onzekerheid voor patiënt en mantelzorgers. De intentie is overmatige consumptie van zorg te voorkomen, de belasting van de mantelzorger te verlagen en de belastbaarheid te verhogen, waardoor de kwetsbare oudere met dementie langer thuis kan wonen en minder crisisinterventies inclusief crisisopnames nodig zullen zijn.⁴

3 Diagnostische criteria

Het verdient aanbeveling om bij het stellen van een ziektediagnose de criteria die hiervoor worden gebruikt expliciet te noemen.²

Disclaimer. 1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten en kennis voortdurend aanveranderen zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentie op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

3.1 Ziekte van Alzheimer

Het is aangetoond dat de diagnostische criteria van de NINCDS-ADRDA voor AD (zie tabel 3.1) met gebruik van zowel de criteria voor *waarschijnlijk* als *mogelijk* AD een goede betrouwbaarheid en validiteit hebben.⁵

Tabel 3.1. NINCDS-ADRDA criteria AD⁵

Inclusiecriteria diagnose AD: algemene voorwaarden voor diagnose dementiesyndroom		
<p><i>Diagnostische criteria waarschijnlijk AD:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> geleidelijk ontstaan (in maanden tot jaren, niet in dagen of weken) progressieve cognitieve stoornis (niet als bij delier) cognitieve stoornissen: <ol style="list-style-type: none"> amnestiche presentatie; prominente geheugenstoornis (m.n. verminderd leervermogen) non-amnestiche presentatie; <ul style="list-style-type: none"> Taal; meest prominente stoornissen in taal-domein: woordvind-problemen Visuospatiële presentatie; prominente stoornissen in spatiële cognitie inclusief object agnosie, prosopagnosie, simultaanagnosie en alexie Executief dysfunctioneren; prominente stoornissen in oordeels- en probleemoplossend vermogen bijkomende cognitieve dysfunctie in ten minste één van de volgende domeinen: afasie, apraxie, gnosie, stoornis in uitvoerende functies <p><i>Exclusiecriteria:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> substantiële bijdragende cerebrovasculaire ziekte. Dit is het geval bij een doorgemaakt herseninfarct of –bloeding welke gerelateerd is aan het begin of toename van de cognitieve stoornissen. Of bij beeldvorming aanwezige meerdere (grote) herseninfarcten of ernstige leukoaraïosis. kernsymptomen van een DLB (buiten het dementiesyndroom zelf) prominente kenmerken van de gedragsvariant FTD prominente kenmerken van een semantische variant PPA (svPPA) of non-fluent variant PPA (nfvPPA)) aanwijzingen voor een andere bijdragende actieve neurologische aandoening, comorbiditeit of medicatiegebruik met een mogelijk substantieel effect op het cognitief functioneren <p><i>Toegenomen zekerheid waarschijnlijke AD:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> progressieve cognitieve stoornissen vastgesteld middels heteroanamnese en herhaald NPO aangetoonde genetische mutatie in <i>APP</i>, <i>PSEN1</i> of <i>PSEN2</i> 	<p><i>Diagnostische criteria mogelijk AD:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> als er sprake is van een voor AD atypisch beloop: bij acuut begin van de cognitieve stoornissen, of onvoldoende bewijs via anamnese of herhaald neuropsychologisch onderzoek voor progressieve cognitieve achteruitgang of als er een bijdragende cerebrovasculaire aandoening is, aanwezigheid van kernsymptomen van een Lewy-Body Dementie (buiten het dementiesyndroom) of andere bijdragende neurologische aandoening, comorbiditeit of medicatie met een mogelijk substantieel effect op het cognitief functioneren. 	<p><i>Zeker AD:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> klinisch dementiesyndroom passend bij AD pathologische bevestiging (volgens neuropathologische criteria AD)

Mogelijk of waarschijnlijke AD met aanwijzingen voor onderliggende AD pathofysiologie:

1. positieve biomarkers voor cerebrale amyloïd-beta depositie: verlaagd Aβ1-42 in de liquor of positieve amyloïd-PET,
2. positieve injury markers: verhoogd totaal of phospho-tau in de liquor, temporo-pariëtaal hypometabolisme op ¹⁸F-DG-PET, disproportionele mediale, basale en laterale temporale of mediaal pariëtale atrofie op MRI

3.2 Vasculaire dementie

Voor de diagnose VaD dienen de NINDS-AIREN criteria te worden gebruikt (zie tabel 3.2).⁶ De sensitiviteit van deze criteria voor de diagnose waarschijnlijk vasculaire dementie is redelijk (58%), de specificiteit goed (80%), waarbij vooral het onderscheid met AD goed is (91% AD geen diagnose VaD), maar voor gemengde dementie is het zoals te verwachten minder goed (29% misclassificatie gemengde AD/VaD als waarschijnlijk vasculaire dementie).⁷ De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van deze criteria is redelijk tot goed,⁸ maar hangt erg af van de ervarenheid van de radioloog met de radiologische criteria.⁹

Tabel 3.2. NINDS-AIREN criteria VaD

Inclusiecriteria diagnose vasculaire dementie: algemene voorwaarden voor diagnose dementiesyndroom		
Waarschijnlijk VaD	Mogelijk VaD	Zeker VaD
<ol style="list-style-type: none"> 1. Aanwezigheid van een cerebrovasculaire aandoening 2. Relatie in tijd tussen ontstaan van het dementiesyndroom en de cerebrovasculaire aandoening, of acuut begin van het dementiesyndroom bij aanwezigheid van een cerebrovasculaire aandoening, of stapsgewijze achteruitgang van het cognitief functioneren 3. Cerebrovasculaire afwijkingen op CT en/of MRI (zie onder) 	Criteria 1-3, bij afwezigheid van (cerebrovasculaire afwijkingen op) CT of MRI	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mogelijke of waarschijnlijke vasculaire dementie 2. Pathologische bevestiging van ischemische of hemorrhagische hersenschade 3. Neurofibrillary tangles en neuritic plaques binnen de norm voor de leeftijd 4. Uitsluiting van andere afwijkingen die tot dementie kunnen leiden
Radiologische criteria voor waarschijnlijk VaD	- Large vessel disease: er moet voldaan zijn aan beide criteria 'lokalisatie' en 'ernst', en een infarct moet onder tenminste 1 van beide groepen (dominante hemisfeer of bilateraal) vallen. - Small vessel disease: er moet voldaan zijn aan beide criteria 'lokalisatie' en 'ernst', en witte stof laesies moet onder de criteria van tenminste 1 van beide groepen vallen. In geval van meerdere lacunaire of bilaterale thalamus infarcten is alleen het criterium 'lokalisatie' voldoende.	
	Lokalisatie	Ernst
	- Large-vessel stroke: parenchym defect in een arterieel stroomgebied met inbegrip van de corticale grijze stof - Arteria cerebri anterior (ACA): inclusie alleen indien bilaterale ACA infarcten - Arteria cerebri media (ACM): inclusie als het infarct zowel de pariëtale als temporale kwab of zowel temporale als occipitale kwab betreft - Arteria cerebri posterior (ACP): inclusie alleen indien het infarct de corticale grijze stof van de temporaal en occipitaalkwab betreft doorlopend tot in de paramediane thalamus - Waterscheidingsinfarct: infarct in het waterscheidingsgebied van de ACA en ACM (superior frontaal) of ACM en ACP (pariëtaal) - Small vessel disease: lacunaire infarcten of witte stof laesies - Lacunaire infarcten: inclusie indien tenminste 2 lacunes in de basale ganglia (inclusief thalamus en capsula interna) en tenminste 2 lacunes in de frontale witte stof - Periventriculaire witte stof laesies: laesies in de witte stof rond de ventrikels, doorlopend tot in de diepe witte stof - Bilaterale thalamus laesies: tenminste 2 lacunes, tenminste 1 in de linker en 1 in de rechter thalamus	- Large vessel stroke in de dominante hemisfeer: voornoemde criteria gelden bij een infarct in de dominante hemisfeer (m.u.v. ACA; deze is bilateraal) - Bilaterale large vessel strokes: 1 infarct gemeld onder lokalisatie in de niet-dominante hemisfeer, in aanwezigheid van een bijkomend infarct in de dominante hemisfeer niet voldoende aan de lokalisatie criteria small vessel disease: tenminste ¼ van de witte stof moet zijn aangedaan

3.3 Gedragsvariant frontotemporale dementie

De diagnose (behavioural variant) frontotemporale dementie (bv-FTD) dient gesteld te worden met de Rascovsky criteria (zie tabel 3.3).¹⁰ De sensitiviteit voor mogelijke bv-FTD is zeer goed (86%) en voor waarschijnlijk bv-FTD goed (76%). Gegevens over specificiteit ontbreken nog.

Tabel 3.3. Rascovsky criteria voor bv-FTD

Neurodegeneratieve aandoening: er moet sprake zijn van progressieve cognitieve en/of gedragsstoornissen		
<p><i>Mogelijk</i> bv-FTD</p> <p>Tenminste 3 van de volgende groepen gedrags- en cognitieve symptomen (A-F) moeten aanwezig zijn. Bovendien moeten ze consistent/bij herhaling voorkomen, i.t.t. incidenteel of eenmalig.</p> <p>A. Vroege (< 3 jaar na debuut klachten) disinhibitie in gedrag (tenminste 1 van de volgende):</p> <p>A.1. sociaal inadequaat gedrag</p> <p>A.2. decorumverlies</p> <p>A.3. impulsief gedrag</p> <p>B. Vroege apathie of inertie (tenminste 1 van de volgende):</p> <p>B.1. apathie</p> <p>B.2. inertie</p> <p>C. Vroeg verlies van sympathie of empathie (tenminste 1 van de volgende):</p> <p>C.1. afname invoelbaarheid in behoeftes en gevoelens van anderen</p> <p>C.2. verminderde sociale interesse, of verminderde interesse in interpersoonlijke contacten</p> <p>D. Vroeg perseveratief, compulsief, ritualistisch gedrag (tenminste 1 van de volgende):</p> <p>D.1. eenvoudige repetitieve bewegingen</p> <p>D.2. complex, compulsief of ritualistisch gedrag</p> <p>D.3. stereotype spraak</p> <p>E. Hyperoraliteit en veranderde eetgewoonten (tenminste 1 van de volgende):</p> <p>E.1. veranderde voorkeur in voeding</p> <p>E.2. binge eating, toename alcohol- en nicotinegebruik</p> <p>E.3. orale exploratie of inname van niet eetbare objecten</p> <p>F. Neuropsychologisch profiel: executieve functiestoornissen bij relatief gespaarde geheugen- en visuospatiële functies (alle 3 moeten aanwezig zijn):</p> <p>F.1. executieve functiestoornissen</p> <p>F.2. relatief gespaard episodisch geheugen</p> <p>F.3. relatief gespaarde visuospatiële vaardigheden</p>	<p><i>Waarschijnlijk</i> bv-FTD</p> <p>Aan alle volgende criteria moet zijn voldaan:</p> <p>A. diagnose possible bv-FTD</p> <p>B. significante functionele achteruitgang in cognitie of gedrag</p> <p>C. beeldvormend onderzoek consistent met bv-FTD (tenminste 1 van de volgende):</p> <p>C.1. frontale en/of anterieur temporale atrofie op CT of MRI</p> <p>C.2. frontaal en/of anterieur temporaal hypometabolisme op FDG-PET of SPECT</p>	<p><i>Zeker</i> bv-FTD</p> <p>Criterium A + 1 van B of C:</p> <p>A. diagnose possible of probable FTD</p> <p>B. histopathologisch bewijs voor FTD bij biopsie of autopsie</p> <p>C. aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie</p>
<p>Exclusiecriteria voor bv-FTD</p> <p>Criteria A en B moeten negatief zijn voor zowel een diagnose possible als probable bv-FTD. Criterium C mag positief zijn bij een diagnose possible bv-FTD, niet bij probable bv-FTD.</p> <p>A. De symptomen zijn beter te verklaren door andere niet-neurodegeneratieve aandoeningen</p> <p>B. De gedragsproblemen zijn beter te verklaren door een psychiatrische stoornis</p> <p>C. Biomarkers suggestief voor AD of andere neurodegeneratieve aandoening</p>		

3.4 Primair progressieve afasie

PPA is een progressieve taalstoornis in het kader van een neurodegeneratieve ziekte waarbij de andere cognitieve domeinen relatief gespaard zijn in de eerste jaren van het ziektebeloop. Er worden drie varianten onderscheiden: semantische variant (svPPA), non-fluent variant (nfvPPA) en logopenische variant (lvPPA). In 2011 zijn door Gorno-Tempini et al diagnostische criteria opgesteld

(zie tabel 3.4).¹¹

PPA is een klinisch syndroom waaraan verschillende neurodegeneratieve aandoeningen ten grondslag kunnen liggen. Meestal is sprake van onderliggende FTD of Alzheimer pathologie. Onder de FTD met tau-positieve inclusies vallen ook corticobasaal syndroom (CBS) en progressieve supranucleaire palsy (PSP). De drie PPA-varianten kunnen zich in het kader van alle voornoemde aandoeningen ontwikkelen. SvPPA en nfvPPA worden meestal gezien in het kader van onderliggende FTD pathologie, lvPPA in het kader van AD.

Tabel 3.4 Gorno-Tempini criteria voor PPA en de drie varianten

Stap 1: Stellen van de diagnose PPA		
Inclusiecriteria; op item 1-3 moet positief geantwoord worden:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Het meest prominente klinische kenmerk is een taalprobleem 2. De taalproblemen zijn de primaire oorzaak van beperkingen in het dagelijks functioneren 3. De afasie is het meest prominente kenmerk bij de start- en beginfase van de ziekte 		
Exclusiecriteria; op item 1-4 moet negatief geantwoord worden:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. De taalproblemen kunnen beter worden verklaard door een niet-neurodegeneratieve neurologische aandoening aan het centraal zenuwstelsel of andere medische aandoening 2. De taalproblemen kunnen beter verklaard worden door een psychiatrische aandoening 3. De aanwezigheid van een episodische of visuele geheugenstoornis en/of visuospatiële stoornis vroeg in het ziektebeloop 4. Prominente gedragsmatige stoornissen vroeg in het ziektebeloop 		
Stap 2: Classificatie naar subtype		
Semantische variant PPA (svPPA)	Niet-vloeiende variant PPA (nfvPPA)	Logopenische variant PPA (lvPPA)
Klinische diagnose	Klinische diagnose	Klinische diagnose
2/2 moeten aanwezig zijn:	≥1 moet aanwezig zijn:	2/2 moeten aanwezig zijn:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Benoemstoornis 2. Aangedaan woordbegrip 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agrammatisme in taalproductie 2. Moeizame en hakkende spraak (spraakapraxie) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Woordvindproblemen in de spontane taal en benoemen 2. Gestoorde zinsherhaling
Ondersteunende kenmerken	Ondersteunende kenmerken	Ondersteunende kenmerken
≥3 moeten aanwezig zijn:	≥2 moeten aanwezig zijn:	≥3 moeten aanwezig zijn:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Gestoorde objectkennis 2. Oppervlaktedyslexie of -grafie 3. Gespaarde woordherhaling 4. Gespaarde taalproductie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gestoord begrip van syntactisch complexe zinnen 2. Gespaard woordbegrip* 3. Gespaarde objectherkenning* 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fonologische fouten in spontane taal en benoemen 2. Gespaard woordbegrip en objectkennis 3. Gespaarde spraakmotoriek 4. Geen evident agrammatisme
Beeldvorming ondersteunende diagnose	Beeldvorming ondersteunende diagnose	Beeldvorming ondersteunende diagnose
Beide criteria moeten aanwezig zijn:	Beide criteria moeten aanwezig zijn:	Beide criteria moeten aanwezig zijn:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinische diagnose svPPA 2. Eén van de volgende bevindingen bij beeldvorming: <ol style="list-style-type: none"> a. Atrofie meest uitgesproken anterieur temporaal op MRI b. Hypoperfusie of hypometabolisme meest uitgesproken anterieur temporaal op SPECT of PET 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinische diagnose nfvPPA 2. Eén van de volgende bevindingen bij beeldvorming: <ol style="list-style-type: none"> a. Atrofie meest uitgesproken links posterieur fronto-insulair op MRI b. Hypoperfusie of hypometabolisme meest uitgesproken links posterieur fronto-insulair op SPECT of PET 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinische diagnose LPA 2. Eén van de volgende bevindingen bij beeldvorming: <ol style="list-style-type: none"> a. Atrofie meest uitgesproken links posterieur perisylvian of pariëtaal op MRI b. Hypoperfusie of hypometabolisme meest uitgesproken links posterieur perisylvian of pariëtaal op SPECT of PET
Zekere diagnose	Zekere diagnose	Zekere diagnose
Criterium 1, en 2 of 3 moeten aanwezig zijn:	Criterium 1, en 2 of 3 moeten aanwezig zijn:	Criterium 1, en 2 of 3 moeten aanwezig zijn:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinische diagnose svPPA 2. Histopathologisch bewijs van een specifieke neurodegeneratieve pathologie 3. Aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinische diagnose nfvPPA 2. Histopathologisch bewijs van een specifieke neurodegeneratieve pathologie 3. Aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinische diagnose lvPPA 2. Histopathologisch bewijs van een specifieke neurodegeneratieve pathologie 3. Aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie
* Binnen de groep patiënten met nfvPPA blijkt in de praktijk een subgroep te bestaan mét gestoord woordbegrip en in mindere mate objectkennis, waardoor er een discussie bestaat of hierbij van een vierde of gemengde variant PPA gesproken kan worden. ¹²		

3.5 Dementie met Lewy Bodies

DLB is waarschijnlijk geen zelfstandige ziekte-entiteit naast AD en PD. PD en DLB maken deel uit van een spectrum van Lewy-pathologie, waarbij DLB als een corticale variant kan worden beschouwd van PD. Voor het stellen van de diagnose DLB dienen de criteria van de *Dementia with Lewy Body Consortium* te worden gebruikt (zie tabel 3.5).¹³ De sensitiviteit van deze criteria is redelijk (54%) de specificiteit zeer goed (90%). Denk bij parkinsonisme en cognitieve stoornissen m.n. als niet voldaan wordt aan de DLB/PDD criteria ook aan o.a. PSP, CBS en MSA.

Tabel 3.5 Dementia with Lewy Body Consortium criteria¹³

<i>Centraal kenmerk</i> (essentieel voor diagnose mogelijk of waarschijnlijk DLB): Aanwezigheid dementie. Geheugenstoornissen kunnen aanvankelijk mild zijn, maar worden evident bij progressie. Mengbeeld van corticale/subcorticale dementie met tevens stoornissen in aandacht, executieve en visuospatiële functies.	
<i>Waarschijnlijke DLB</i>	<i>Mogelijke DLB</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Twee of meer kernsymptomen aanwezig met of zonder aanwezigheid van indicatieve biomarkers, of - Één kernsymptoom aanwezig, maar ook een of meer indicatieve biomarkers. 	<ul style="list-style-type: none"> - Slechts één kernsymptoom aanwezig en geen indicatieve biomarker, of - Één of meer indicatieve biomarkers aanwezig, maar geen kernsymptomen.
<p><i>Kernsymptomen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wisselende cognitie met variatie in aandacht en alertheid - Gedetailleerde visuele hallucinaties. - REM-slaap-gedragsstoornis - Parkinsonisme (bradykinesie, rigiditeit of rusttremor) <p><i>Ondersteunende kenmerken:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ernstige overgevoeligheid voor antipsychotica - gestoorde houdingsreflexen - herhaald vallen - syncope of voorbijgaand onverklaard bewustzijnsverlies - autonome dysfunctie (orthostatische hypotensie, urine incontinentie, obstipatie) - hypersomnie - hyposmie - hallucinaties anders dan visueel (auditief, haptisch, tactiel, gustatoir) - wanen - neuropsychiatrische verschijnselen (angst, apathie en depressie) <p><i>Indicatieve biomarkers</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - verlaagde dopamine-transporter-binding in de basale ganglia bij SPECT/PET-onderzoek; - verlaagde opname bij ¹²³Iodine-MIBG-myocardscintigrafie; - polysomnografische bevestiging van REM-slaap zonder atonie. <p><i>Ondersteunende biomarkers</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - relatieve preservatie van mediotemporale structuren op CT/MRI-scan; - gegeneraliseerde verminderde uptake bij SPECT/PET-perfusie/metabolismescan met gereduceerde occipitale activiteit en/of cingulate island sign op FDG-PET-scans; - uitgesproken trage-golfactiviteit op EEG met periodieke fluctuaties in de pre-alpha/theta-band. 	
<p>Volgorde van symptomen: DLB vv PDD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DLB indien de dementie optreedt vooraf aan of binnen het eerste jaar met parkinsonisme - De term Parkinson-dementie (PDD) dient gebruikt te worden bij het ontstaan van dementie bij langer bestaande Parkinson (tenminste een jaar) 	
<p>DLB is minder waarschijnlijk indien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - er sprake is van cerebrovasculaire schade 	

- parkinsonisme het enige kernsymptoom is en pas optreedt bij reeds ernstige dementie

3.6 Mild Cognitive Impairment

Van milde geheugenstoornissen of Mild Cognitive Impairment (MCI) is sprake als het NPO lichte cognitieve stoornissen toont die ernstiger zijn dan wordt verwacht o.b.v. leeftijd en opleidingsniveau, maar die nog niet interfereren met het dagelijks functioneren. De jaarlijkse progressie van MCI naar een dementiesyndroom ligt rond de 10-15%, vooral in de eerste jaren van follow-up (cumulatieve progressie naar dementie na 5 jaar 31%).¹⁴ – waardoor MCI vaak wordt gezien als een prodromale variant van dementie waarbij verschillende amnestische en non-amnestische varianten worden onderscheiden.¹⁵⁻¹⁷ Dit is echter sterk leeftijdsafhankelijk (progressie naar dementie na 5 jaar bij 0% van de 45-55 jarigen, 25% van de 55-69 jarigen en 85% van de 70-85 jarigen met MCI).¹⁸ Leg de patiënt en diens partner bij MCI uit dat er nog geen sprake is van dementie, maar dat de kans daarop boven 70 jaar 15-20% (1 op 6) per jaar is, gedurende de eerstvolgende 5 jaar. Deze patiënten moeten daarom poliklinisch worden gevolgd en bij progressie van de klachten het NPO na een jaar worden herhaald.

3.7 Subjectieve geheugenklachten

Bij geheugenklachten die niet zijn geobjectiveerd middels NPO wordt gesproken van subjectieve geheugenklachten (subjective memory complaints; SMC). Deze patiënten worden i.p. uit controle ontslagen. Het is raadzaam te benadrukken bij patiënt en verwijzer dat bij toename van cognitieve klachten, zonder aanwijzingen voor onderliggende angst- of stemmingsstoornissen, patiënten laagdrempelig terug te laten komen ter evaluatie. Vooral hoogopgeleide ouderen hebben bij SMC een verhoogd risico op het ontwikkelen van dementie, m.n. AD.¹⁹ Als de (hetero)-anamnese suspect is voor een beginnende dementie is het zinvol in voorkomende gevallen patiënten na een jaar nogmaals ter controle retour te zien.

3.8 Veel voorkomende mimics

Belangrijke oorzaken voor een reversibele ‘niet-neurodegeneratieve’ dementie of cognitieve stoornissen op oudere leeftijd zijn²⁰:

- psychiatrische aandoeningen, m.n. depressie en angststoornissen
- toxisch-metabole oorzaken, waaronder alcohol-abusus
- medicatie-gebruik (m.n. anticholinerge, antihistaminerge, GABAerge medicamenten en opiaten, zie tabel 3.6).
- slaapstoornissen.
- pijn

Aangezien gedrags- en psychologische problemen veel voorkomen, is het van belang deze in kaart te brengen,²¹ zie hiervoor ook de multidisciplinaire richtlijn behandeling dementie. In alle gevallen is het de vraag of er sprake is van volledig reversibele cognitieve stoornissen, of dat de betreffende factor tot progressie heeft geleid van een eerder nog subklinische dementie. De onderliggende factoren moeten worden behandeld en patiënt dient poliklinisch tenminste een half jaar te worden gevolgd om het effect van de behandeling te monitoren.

Bij ernstige gedrags- en psychologische problemen moet worden verwezen naar de psychiater. Hiervoor is een gezamenlijk neuropsychiatrie spreekuur. Bij co-morbiditeit met mogelijk negatief effect op het cognitief functioneren (o.a. schildklierdysfunctie, ontregelde diabetes mellitus, hartfalen) moet worden verwezen naar de geriater. Bij polyfarmacie moet worden overlegd met de behandelend specialist of worden verwezen naar de geriater.

Tabel 3.6 Medicamenteuze oorzaken cognitieve stoornissen (> 65 jaar, zonder dementie)²²

Mechanisme	Medicament	Cognitieve stoornissen
GABA-erg	benzodiazepines	amnestisch en non-amnestisch

	non-benzodiazepines (zopiclon, zolpidem)	amnestisch en non-amnestisch
Anti-histaminerg	H1-antihistaminica, 1 ^e generatie (oa hydroxine, promethazine)	non-amnestisch: aandacht, informatie- verwerking
	H1-antihistaminica, 2 ^e generatie (oa (levo)- cetirizine, (des)loratadine, ebastine)	Geen duidelijk effect
Anticholinerg	Tricyclische antidepressiva (mn amitriptyline, imipramine)	non-amnestisch: aandacht, informatie- verwerking
	Blaasrelaxantia	amnestisch en non-amnestisch
Opioid-receptor bindend	Opiaten (mn oxycodon, morfine)	amnestisch en non-amnestisch
Meerdere mechanismen - antipsychotica	Haldol	amnestisch en non-amnestisch
	Risperdal	non-amnestisch

4 Aanvullend onderzoek

4.1 Verpleegkundig specialist: ziekte- en zorgdiagnostiek

De verpleegkundig specialist (VS) voert taken in zowel het medisch domein als het verpleegkundig domein uit. Hij/zij werkt zelfstandig met supervisie van een neuroloog en maakt onderdeel uit van een multidisciplinair team. De VS richt zich in zijn/haar behandeling op zorg die bijdraagt aan de gezondheid, het functioneren, de kwaliteit van leven en de waardigheid van het leven van de zorgvrager, waar die ook nodig is, zowel thuis als in instellingen.

De VS kan de iADL en Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in een separaat gesprek met de partner in kaart brengen. Dit levert meer betrouwbare informatie op dan in het bijzijn van de patiënt. Daarnaast brengt de VS de zorgbehoefte van de patiënt en de draaglast en draagkracht van de mantelzorgers systematisch in kaart. Hierbij worden twaalf zorgdimensies onderscheiden³:

- Patiënt gerelateerd: aard en ernst dementie, gedrag en beleving, persoon en coping-stijl, preferenties en aversies, lichamelijke gezondheid, zelfredzaamheid, dagstructuur en bezigheden.
- Zorgverlener gerelateerd: mantelzorg, professionele hulpverlening
- Situatie/systeem gerelateerd: familie en sociaal netwerk, woonomstandigheden, juridische aspecten.

4.2 Neuropsychologisch onderzoek

Er zijn verschillende indicaties voor het neuropsychologisch onderzoek (NPO) in de diagnostiek en follow-up van patiënten met cognitieve stoornissen:

1. Vaststellen ernst cognitieve stoornissen: NPO is zeer sensitief (92-100%) en specifiek (96-99%) als het gaat om het vaststellen van de aan- of afwezigheid van cognitieve functiestoornissen.^{1,21,23} De sensitiviteit en validiteit van een uitgebreid NPO is hoger dan die van diverse dementie screeningsinstrumenten (zoals de MMSE). NPO is niet geïndiceerd bij een duidelijk afwijkende score op een dementie-screeningsinstrument, samen met een heteroanamnese die met voldoende mate van zekerheid een dementie diagnose oplevert - wanneer althans het doel van het onderzoek zich beperkt tot het vaststellen van de aan- danwel afwezigheid van een dementiesyndroom. Voor het stellen van een nosologische diagnose blijft het NPO echter vaak nodig. Voor het neuropsychologisch onderzoek bij mensen met een cultureel diverse achtergrond gelden specifieke aanbevelingen (richtlijnen verkrijgbaar via migrantenpoli@erasmusmc.nl).

2. Differentiaaldiagnose: het NPO geeft ook informatie over het profiel van de cognitieve functiestoornissen.^{21, 23} Op basis daarvan kunnen aandoeningen uit de differentiaal diagnose meer of minder waarschijnlijk worden gemaakt, of zelfs worden uitgesloten (sensitiviteit en specificiteit tot 80% bij AD, VaD, DLB en FTD).² Aanvullende informatie uit angst- en stemmingschalen is van belang in de differentiatie tussen dementie en psychiatrische stoornissen. Prestatievaliditeitstests kunnen worden afgenomen bij twijfel over de mate van coöperatie van patiënt in het kader van bewust of onbewust suboptimaal presteren. Men moet erop bedacht zijn dat bij (gevorderde) dementie prestatievaliditeitstesten ook afwijkend kunnen zijn.

3. Vroegdiagnostiek: het NPO is eveneens zeer sensitief (76-90%) en specifiek (94-95%) in het voorspellen van dementie op korte termijn, d.w.z. binnen 2 jaar.² De positief voorspellende waarde van NPO is daarbij hoger dan die van ander aanvullend onderzoek, inclusief liquor en MRI.²⁴

4. Beloop: herhalen van het NPO is zinvol bij aanhoudende twijfel over de nosologische diagnose of bij progressie van de klachten in het kader van een MCI en na tenminste 1 jaar follow-up. Hoewel er van veel tests zogenaamde parallelversies bestaan, is vanwege leereffecten en test- hertest effecten het herhalen van het NPO binnen een jaar tijd meestal niet zinvol.

5. Begeleiding: het NPO levert behoudens informatie over de cognitieve stoornissen ook informatie op over de relatief gespaarde cognitieve domeinen, hetgeen van belang zou kunnen zijn voor o.a. zorgverleners, ter inschatting van het inzicht in het eigen functioneren, de zelfredzaamheid en het vaststellen van doelen bij o.a. dagbehandeling.

4.3 Laboratoriumonderzoek

In het kader van dementiediagnostiek dient het volgende bloedonderzoek te worden verricht:

- Standaard: Hb, Ht, MCV, BSE, glucose, nierfuncties en TSH.²
- Op indicatie:
 - o bij gastro-intestinale comorbiditeit, alcoholabusus, of afwijkend voedingspatroon: natrium, kalium, vit. B1, B6, B12, foliumzuur,
 - o bij diuretica- of SSRI-gebruik: natrium en kalium,
 - o bij verdenking stoornissen calciummetabolisme (zoals ossale metastasen, hyperparathyreoïdie): albumine en calcium.
 - o Routinematige bepaling van lues is niet noodzakelijk, alleen indien afkomstig uit voor lues endemische gebieden zoals zuidoost Azië², of op indicatie na ondanks aanvullende diagnostiek onduidelijke nosologische diagnose en atypisch beloop. Hetzelfde geldt voor HIV en Borrelia serologie.²⁵
 - o Neurofilamenteuze lichte keten (NfL); algemene biomarker voor axonale schade, met name verhoogd bij FTD /ALS en (familiaire) AD, waarbij de uitslag geïnterpreteerd kan worden middels de website <https://techlabs.shinyapps.io/NfLapp/>²⁶. NfL in serum of liquor kan worden ingezet als eventueel bijkomend instrument voor differentiatie tussen neurodegeneratief en non-neurodegeneratief (psychiatrische aandoeningen of SMC), maar vervangt niet de standaard work-up bij verdenking dementie.

Behandeling van de onderliggende oorzaak bij gevonden afwijkingen kan het cognitief functioneren verbeteren en verdient aanbeveling alhoewel de dementie meestal slechts ten dele reversibel is.²⁵

4.4 Beeldvormend onderzoek

Beeldvorming is geïndiceerd bij alle patiënten met een waarschijnlijksheidsdiagnose van een met dementie gepaard gaande hersenziekte.²⁷ MRI heeft de voorkeur bij het stellen van een nosologische diagnose; hiermee kan de uitgebreidheid van vasculaire laesies of de mate van atrofie en het patroon van atrofie worden vastgesteld.²⁷ Indien dit niet mogelijk is (o.a. pacemaker) volstaat een CT, uit te voeren met coronale reconstructies ter beoordeling van hippocampus-atrofie. In de

standaarddiagnostiek is geen plaats voor FDG-PET onderzoek. In specifieke gevallen is er meerwaarde als na de klinische work-up en de MRI de nosologische diagnose onzeker blijft.²⁷

4.4.1 MRI

In het dementie-protocol dienen de volgende MRI sequenties te worden gebruikt: 3D T1w (atrofie), T2w en T2-FLAIR (ischemie, witte stof laesies), 2D of 3D (SWAN) T2*w-gradient echo (microbleeds), DWI (recente ischemie, gevoeliger voor focale afwijkingen dan T2w/T2-FLAIR bij CJD). Post-contrast T1w opnames zijn alleen in specifieke gevallen geïndiceerd (verdenking subcorticale dementie obv auto-immuun gemedieerde aandoeningen, infecties of vasculitiden).²⁸

Hippocampus- of mediotemporale atrofie (MTA): hiervoor wordt een semikwantitatieve visuele schaal gebruikt,²⁹ zie tabel 4.1. Normalwaarden zijn leeftijdsafhankelijk.³⁰ Atrfie wordt beoordeeld op T1w of T2-FLAIR sequenties.

- Min of meer symmetrische MTA op coronale MRI heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit (>85%) voor AD.³¹
- MTA is bij MCI een predictor voor progressie naar AD (sensitiviteit 73%, specificiteit van 81%);³² neocorticale temporale afwijkingen verhogen de specificiteit.³³

Atrofie patroon: atrofie wordt beoordeeld op T1w of T2-FLAIR sequenties, (globale) corticale atrofie wordt semikwantitief gescoord, zie tabel 4.2.

- Bij early-onset AD (<65 jaar) differentieert temporo-pariëtale atrofie beter dan MTA tussen AD en controles en AD en FTD (sensitiviteit 81% vs 74%).³⁴
- Ernstige frontale atrofie of asymmetrie zijn sensitief (71%) en specifiek (93%) voor het onderscheid tussen FTD en AD.³⁵
- Eenzelfde patroon wordt gezien bij de verschillende vormen van PPA; links frontale perisylvische atrofie i.k.v. nvPPA, links anterieure temporale atrofie bij svPPA zijn predictief voor FTD pathologie, terwijl posterieur temporo-pariëtale atrofie bij lvPPA predictief is voor AD pathologie. De specificiteit van deze bevindingen is hoog (tot 99% bij svPPA), echter de sensitiviteit is laag (bij slechts 40% van de patiënten aanwezig).³⁶
- Bij DLB is geen sprake van een typisch atrofie patroon.³⁷ In de DD AD-DLB pleit de afwezigheid van MTA echter met hoge mate van zekerheid voor een diagnose DLB (sensitiviteit 91% en specificiteit 94%).³⁸

Ischemie: beeldvorming is essentieel voor de diagnose vasculaire dementie (zie NINDS-AIREN criteria). MRI (T2w en FLAIR) zijn sensitiever dan CT voor het vaststellen van de uitgebreidheid van witte stof laesies, lacunaire en strategische infarcten. De ernst van witte stof laesies wordt semikwantitatief gescoord m.b.v. de Fazekas-schaal (tabel 4.3).³⁹

- Vasculaire afwijkingen sluiten een neurodegeneratieve oorzaak voor de cognitieve klachten echter niet uit, m.n. op oude leeftijd.
- De diagnose vasculaire dementie moet alleen worden gesteld als de vasculaire laesies de cognitieve klachten kunnen verklaren.⁹

Overig:

- Lobaire microbloedingen zijn suggestief voor een cerebrale amyloïd angiopathie, dieper gelegen microbleeds zijn vaker het gevolg van hypertensieve vasculopathie.

Tabel 4.1 Mesiotemporale atrofie (MTA) schaal.

Score	Wijdte fissura choroidea	Wijdte temporaalhoorn	Hoogte hippocampus	Afkappunten leeftijd
0	N	N	N	normaal ongeacht lft
1	↑	N	N	normaal boven 65 jaar
2	↑↑	↑	↓	normaal boven 70 jaar
3	↑↑↑	↑↑	↓↓	normaal boven 80 jaar

4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	afwijkend ongeacht lft
---	-----	-----	-----	------------------------

N=normaal, ↑=verhoogd, ↓=verlaagd

Tabel 4.2 (globale) corticale atrofie schaal

Score	Atrofie	Afkappunten leeftijd
0	geen atrofie	normaal ongeacht lft
1	verwijde sulci	normaal boven 65 jaar
2	gyrale atrofie	afwijkend ongeacht lft
3	messcherpe gyri	afwijkend ongeacht lft

Tabel 4.3 Fazekas schaal

Score	Witte stof laesies	Afkappunten leeftijd
0	geen	
1	punctiforme laesies	> 65 jaar normaal
2	vroeg confluerende laesies	> 70 jaar normaal
3	confluerende laesies	Afwijkend ongeacht leeftijd

4.4.2 FDG-PET

Functionele imaging middels FDG-PET is van meerwaarde ter uitsluiting of aantoning van een neurodegeneratieve oorzaak bij patiënten met zowel cognitieve als psychiatrische stoornissen (inclusief depressie en agitatie). Bij een normale FDG-PET scan is een neurodegeneratieve ziekte minder waarschijnlijk.²⁷

De mogelijkheid om AD te onderscheiden van FTD middels ¹⁸F-FDG PET heeft een sensitiviteit tussen de 80 en 99% en een specificiteit tussen de 63 en 98%.⁴⁰

- Het regionaal patroon van hypometabolisme is redelijk specifiek voor
 - AD: posterior cingulate/precuneus en lateraal temporopariëtale cortices bij relatief gespaarde frontale cortex
 - FTD: overwegend frontaal, temporaal of frontotemporaal
 - DLB: overwegend occipitaal, m.n. in de primair visuele cortex en sparen van posterior cingulate (cingulate island sign)
 maar overlap tussen de verschillende ziektebeelden komt voor.²⁷
- Indien een structurele MRI geen ondersteuning geeft bij een klinische verdenking FTD kan een ¹⁸F-FDG PET van toegevoegde waarde zijn (sensitiviteit van 47% en een specificiteit van 92%)⁴¹

Een amyloïd-PET-scan heeft geen toegevoegde waarde als een patiënt met klinische verdenking AD een klassiek AD profiel in liquor heeft; verlaagd Aβ42 en verhoogd P-tau en T-tau⁴². In specifieke gevallen heeft de amyloïd-PET-scan wel aanvullende waarde boven FDG-PET voor de diagnostiek van AD,^{43,44}. Bij patiënten waarbij twijfel is tussen de ziekte van Alzheimer of een andere vorm van dementie kan worden overwogen een amyloïd-PET-scan te verrichten. Aangezien de amyloïd-PET-scan ook positief kan zijn bij cognitief gezonde ouderen wordt geadviseerd deze voornamelijk in te zetten bij verdenking op young-onset AD. Daarnaast kan er sprake zijn van co-pathologie zoals een afwijkende amyloïd-PET-scan bij FTD.

4.4.3 ¹²³I-FP-CIT-SPECT (DaTSCAN™)

Een DAT scan heeft een hogere mate van sensitiviteit en specificiteit in het onderscheid met non-DLB dementieën dan de klinische diagnose.⁴⁵ Verlaagde dopamine transporter uptake in de basale ganglia is derhalve toegevoegd als suggestief kenmerk voor DLB (bij tenminste 1 kernkenmerk is er dan sprake van een waarschijnlijke DLB). Een DAT scan heeft vooral meerwaarde bij patiënten bij wie op basis van de klinische criteria geen diagnose waarschijnlijke DLB kan worden gesteld. Een negatieve DAT scan sluit de diagnose DLB niet uit, echter is vaak in de prodromale fase van DLB een DAT SPECT scan vaak al afwijkend.⁴⁶

4.5 Liquoronderzoek

Er zijn drie biomarkers in liquor relevant bij neurodegeneratie; amyloïd- β 42 (A β 42), gefosforyleerd tau 181 (P-tau) en totaal tau (T-tau) (zie tabel 4.4 voor referentiewaarden). A β 42 is een teken van corticale amyloïd plaques, ten gevolge van splitsing van het amyloïd precursor protein (APP) in A β met 42 aminozuren; dit is meer toxisch door misfolding en aggregatie dan A β 40, welk wel oplosbaar blijft. P-tau is betrokken bij aggregatie van neurofibrillaire tangles in het cytoplasma en is neurotoxisch. T-tau is een teken van neuronaal verlies⁴⁷.

Het klassieke AD profiel is verlaagd A β 42 en verhoogd P-tau en T-tau. Bij FTD is over het algemeen sprake van een normaal A β 42 en P-tau met een normaal of verhoogd T-tau ten teken van neuronaal verlies. Derhalve kan met liquordiagnostiek een onderliggende AD wel worden aangetoond danwel uitgesloten, echter geldt dit niet voor FTD.

Ter differentiatie van AD en FTD is de sensitiviteit van liquoronderzoek 87-89% en de specificiteit 79-80%. Dit is met name relevant bij een differentiaal diagnose bv-FTD versus frontale variant AD of PPA in het kader van FTD of AD. Een juist onderliggende diagnose is van belang aangezien behandeling met cholinesteraseremmers geïndiceerd is bij AD maar de symptomen juist kunnen verergeren bij FTD.

Bij subjectieve cognitieve klachten is het advies geen liquoronderzoek te verrichten, aangezien er een lange tijd kan bestaan tussen afwijkende liquorwaarden en een bijpassend klinisch beeld. Ter differentiatie tussen AD en FTD is liquoronderzoek zeer behulpzaam, met name in de leeftijdscategorie < 66 jaar.

Boven de leeftijd van 75 jaar wordt in toenemende mate ook bij gezonde controles een afwijkend liquorprofiel gevonden.^{48, 49} De specificiteit is beperkt, variërend per dementie (AD vs FTD: redelijk-goed, AD vs DLB en VaD: matig-redelijk).⁵⁰ Een afwijkend liquorprofiel differentieert derhalve onvoldoende tussen AD en VaD en AD en DLB; in bijna de helft van de DLB patiënten wordt een liquorprofiel passend bij AD gevonden.⁵⁰ Een negatief liquorprofiel (normaal A β 42 en tau) sluit AD met voldoende zekerheid uit. De sensitiviteit en specificiteit van een DAT scan is echter hoger.

Gebaseerd op het voorgaande zijn er de volgende indicaties voor liquordiagnostiek:⁵¹

- Aanhoudende twijfel aan de diagnose AD ondanks NPO en MRI, mits patiënt jonger is dan 75 jaar. Bij MCI wordt vooralsnog geadviseerd geen liquoronderzoek te verrichten omdat het vaststellen van onderliggende AD pathologie bij prodromale AD nog geen behandelconsequenties heeft.
- Bij jongdementerenden (< 65 jaar), vanwege de uitgebreide differentiaaldiagnose en m.n. ter differentiatie tussen AD en FTD.

Tabel 4.4 Referentiewaarden liquordiagnostiek^{52, 53}

	A β 42 (pg/ml)	T-tau (pg/ml)	P-tau (pg/ml)	Ratio PTau/A β 42	Ratio TTau/PTau	Ratio TTau/A β 42	Ratio A β 42/A β 40
VUmc	> 1000	< 235	< 19	< 0,020			
Radboud UMC	> 659	< 400	< 64		< 9,0	< 0,84	

							>= 0.065*
--	--	--	--	--	--	--	-----------

* Gebruik A β 42 / A β 40 ratio voor inter-individu variatie in overall A β -productie¹

4.6 Genetische diagnostiek

Indicatie en aanvullende waarde van genetische diagnostiek is zowel afhankelijk van klinische diagnose als positieve familieanamnese. Zo is er bij bvFTD sprake van een onderliggend genetische oorzaak tot 30% van de patiënten terwijl dit bij AD veel zeldzamer is (< 5%). Het valt te overwegen om bij elke patiënt met FTD genetisch onderzoek aan te bieden. Voor de ziekte van Alzheimer is dit bijvoorbeeld pas geïndiceerd bij een jonge beginleeftijd (< 60 jaar) of bij een sterk autosomaal dominant patroon. Ook als er (onbegrepen) uitgebreide witte stof afwijkingen zijn bij relatief jonge leeftijd is genetisch onderzoek zinvol.

Familiaire betrokkenheid wordt gedefinieerd als tenminste één eerste- of tweedegraads familielid is aangedaan, en autosomale dominantie als tenminste 3 familieleden zijn aangedaan in 2 of meer opeenvolgende generaties.⁵⁴ Er dient te worden gevraagd naar familieleden met dementie, parkinsonisme, spierziekten (ALS) en psychiatrische aandoeningen (let hierbij ook op leeftijd onset en overlijden). De meeste erfelijke vormen hebben een jonge debuutleeftijd (40-60 jaar), echter een aanvangsleeftijd > 65 jaar sluit een genetische oorzaak niet uit. Zowel voor bevestiging van een klinische diagnose bij de patiënt als vaststellen van asymptomatisch dragerschap bij nog niet aangedane familieleden geldt dat verwijzing naar een klinisch geneticus voor counseling is geïndiceerd. Alhoewel DNA diagnostiek vaak wordt aangevraagd ter bevestiging van een klinische diagnose bij de patiënt heeft de uitslag vooral implicaties voor de familieleden. Als een genetisch defect is aangetoond, is presymptomatisch onderzoek bij familieleden mogelijk en zal de familie hierover geïnformeerd dienen te worden. Een informatief gesprek bij een klinisch geneticus waarbij de voor- en nadelen besproken worden, kan familieleden helpen om hun keuze hierin te maken. Ook opties bij kinderwens (zoals pre implantatie genetische test) komen hierbij aan bod.

Bij familiale of early-onset dementie (AD, FTD) dient indien er een wens bestaat voor genetische diagnostiek direct een next generation sequencing (NGS) neurodegeneratie ingezet te worden, tenzij zowel FTD als ALS is gediagnosticeerd bij één patiënt of binnen een familie; in dit geval dient eerst C9Orf72 los te worden getest.

De NGS neurodegeneratie is een zeer uitgebreid genpanel met genen die betrokken zijn bij neurodegeneratieve ziekten en is frequent aan verandering onderhevig. Genen die getest worden zijn o.a. *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*, (ziekte van Alzheimer) *MAPT*, *GRN*, *C9Orf72*, *TARDBP* (FTD) en *NOTCH3* (CADASIL), maar het bevat ook andere zeldzame oorzaken van witte stof aandoeningen, een aantal neurometabole ziekten, erfelijke prionziekten, etc. De inhoud van alle NGS panels staat op internet: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/laboratoriumspecialismen/klinische-genetica>. Het merendeel van de genen betrokken bij erfelijke vormen van dementie hebben een autosomaal dominant overervingspatroon met hoge penetrantie. Wanneer een uitgebreid genpanel wordt ingezet, dient altijd rekening gehouden te worden met een kleine kans op een nevenbevinding, of dragerschap van een recessieve aandoening. Bespreek dit van tevoren met de patiënt / familie. Ook wordt regelmatig een variant van nog onduidelijke betekenis (VUS) aangetoond.

In bepaalde situaties van familiale gevallen van de ziekte van Alzheimer kan het zinvol zijn, indien het genpanel niets oplevert, om het ApoE gen te testen. Overleg hierover altijd met een klinisch geneticus of een staflid cognitie, aangezien het ApoE4 allel een risicofactor is, en geen monogenetische oorzaak voor de ziekte van Alzheimer. Presymptomatische diagnostiek van ApoE4 wordt sterk afgeraden omdat de aanwezigheid onvoldoende voorspelt of iemand Alzheimer krijgt, en afwezigheid evenmin garantie geeft dat men de ziekte niet krijgt. Bovendien is het ermee gepaard gaand verhoogd risico op AD voor dragers vaak moeilijk te interpreteren.

5 Multidisciplinair cognitief overleg en uitslaggesprek

De diagnostiek wordt afgesloten in een multidisciplinair cognitief overleg waarin alle bij de diagnostiek betrokken specialismen participeren (neurologie, geriatrie, psychiatrie, verpleegkundig specialist, neuropsychologie, radiologie, nucleaire geneeskunde). In dit overleg wordt de (werk)diagnose besproken en een gezamenlijk behandel- en zorgplan opgesteld, welke wordt besproken in het uitslaggesprek. Indien nog niet betrokken volgt aansluitend een gesprek met een verpleegkundig specialist welke de zorgdiagnostiek verricht en begeleiding start aan de hand van een opgesteld zorgplan en waarna overdracht plaatsvindt naar een case-manager / zorgconsulent in de eigen regio. Ook dienen de consequenties van de diagnose dementie voor de rijvaardigheid besproken te worden (zie hiervoor ook paragraaf 1.3 in de richtlijn behandeling dementie).

6 Medebehandeling psychiatrie

Voor poliklinische medebeoordeling door de psychiatrie in het kader van de diagnostiek en behandeladvies is er een gezamenlijk neuropsychiatrie spreekuur, waarbij een order hiervoor via de polikliniek neurologie volstaat. Voor verdere begeleiding en behandeling bij psychiatrische aandoeningen kan na overleg met de psychiatrie verwezen worden naar de GGZ in de regio.

Referenties

1. Pouclet-Courtemanche e.a. 2019 Frontotemporal dementia is the leading cause of “true” A2/T1 profiles defined with Ab42/40 ratio Alzheimers and Dementia
2. Richtlijn Federatie Medisch Specialisten Dementie 2021
3. Alzheimer Nederland en Vilans. zorgstandaard dementie. 2020
4. Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Redzaam ouder - zorg voor niet-redzame ouderen vraagt om voorzorg door iedereen. 2012.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011
6. Roman G. Diagnosis of vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract Suppl* 2001 May;(120):9-13.
7. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao JC et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997 September;49(3):690-4.
8. Lopez OL, Larumbe MR, Becker JT et al. Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology* 1994 July;44(7):1240-5.
9. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 2003 August;34(8):1907-12.
10. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011 September;134(Pt 9):2456-77.
11. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011 March 15;76(11):1006-14.
12. Tippett Review Classification of primary progressive aphasia; challenges and complexities *F1000 Research* January 2020
13. McKeith et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies - Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017 July;89:88–100

14. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 December;79(12):1386-91.
15. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004 September;256(3):183-94.
16. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 May;7(3):270-9.
17. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 September;42(9):2672-713.
18. Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2006 October 10;67(7):1201-7.
19. van Oijen M, de Jong FJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007 April;3(2):92-7.
20. Kenfield MC, Arciniegas DB, Anderson CA, Howard KL, Filley CM. When cognitive evaluation does not disclose a neurologic disorder: experience of a university behavioral neurology clinic. *Cogn Behav Neurol* 2010 June;23(2):112-8.
21. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010 October;17(10):1236-48.
22. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging* 2012 August 1;29(8):639-58.
23. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012 September;19(9):1159-79.
24. Schmand B, Huizenga HM, van Gool WA. Meta-analysis of CSF and MRI biomarkers for detecting preclinical Alzheimer's disease. *Psychol Med* 2010 January;40(1):135-45.
25. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001 May 8;56(9):1143-53.
26. Willemsen e.a. A neurologist's perspective on serum neurofilament light in the memory clinic: a prospective implementation study *Alzheimer's Research & Therapy* 2021 13:101
27. Filippi M, Agosta F, Barkhof F et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 2012 December;19(12):e131-e501.
28. Barkhof F FNB-LASP. *Neuroimaging in dementia*. 1 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
29. Scheltens P, Leys D, Barkhof F et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 October;55(10):967-72.
30. Cavallin L, Bronge L, Zhang Y et al. Comparison between visual assessment of MTA and hippocampal volumes in an elderly, non-demented population. *Acta Radiol* 2012 June 1;53(5):573-9.
31. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De CC. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002 May;1(1):13-21.
32. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 February;30(2):404-10.
33. Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnestic mild cognitive impairment. *Neurology* 2008 February 12;70(7):512-20.

34. Whitwell JL, Jack CR, Jr., Przybelski SA et al. Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis. *Neurobiol Aging* 2011 September;32(9):1531-41.
35. Varma AR, Adams W, Lloyd JJ et al. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 2002 April;105(4):261-9.
36. Xiong L, Xuereb JH, Spillantini MG, Patterson K, Hodges JR, Nestor PJ. Clinical comparison of progressive aphasia associated with Alzheimer versus FTD-spectrum pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 March;82(3):254-60.
37. Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007 August 21;69(8):747-54.
38. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 2009 January;132(Pt 1):195-203.
39. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol* 1998;39(2):80-9.
40. Nestor e.a. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 Jul;45(9):1509-1525
41. Kerklaan, B.J., van Berckel, B.N.M., Herholz, K., Dols, A., van der Flier, W.M., Scheltens, P., et al. The added value of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the diagnosis of the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29:607-13.
42. Reimand e.a. Why Is Amyloid- β PET Requested After Performing CSF Biomarkers? *J Alzheimers Dis* 2020; 73(2):559-569
43. Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement* 2012 November 16.
44. Hellwig, S., Frings, L., Bormann, T., Vach, W., Buchert, R., & Meyer, P. T. Amyloid imaging for differential diagnosis of dementia: incremental value compared to clinical diagnosis and (18F) FDG PET. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2019 46(2), 312-323.
45. Walker Z, Jaros E, Walker RW et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 November;78(11):1176-81.
46. Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., ... & LLadó, A. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 2013 12(5), 443-453.
47. Zetterberg e.a. Biomarkers for Alzheimer's disease—preparing for a new era of disease-modifying therapies *Mol Psychiatry* 2021 Jan;26(1):296-308
48. Bouwman FH, Schoonenboom NS, Verwey NA et al. CSF biomarker levels in early and late onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009 December;30(12):1895-901.
49. Mattsson N, Rosen E, Hansson O et al. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology* 2012 February 14;78(7):468-76.
50. Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012 January 3;78(1):47-54.
51. Verbeek M.M, Schoonenboom NS. Liquordiagnostiek bij dementie. *Nederlands tijdschrift voor neurologie en neurochirurgie* 2005;106(2):54-62.
52. Boelaarts e.a; Diagnostic Impact of CSF Biomarkers in a Local Hospital Memory Clinic Revisited *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2020; Sep 49(1): 2-7

J.P.M.A. Rood (coördinator richtlijn), H. Seelaar, F.J. de Jong
2 december 2021

Ongewijzigd verlengd in 2024 tot 2026

53. Radboud UMC normaalwaarden; M. Verbeek
54. Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, van Swieten JC. Genetics of dementia: update and guidelines for the clinician. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012 September;159B(6):628-43.