


# Demensdiagnostikk – automatisert kvantifisering av hjernestrukturer

 Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Vi ville kartlegge den praktiske nytteverdien av automatisert kvantifisering av hjernestrukturer ved bruk av magnetisk resonanstomografi (MR) i diagnostikk av demens av Alzheimers type.

**Materiale og metode.** MR-opptak av hjernen til 122 pasienter, henvist til en hukommelsesklinikk, ble analysert med mykvareprogrammet Neuroquant, som gir volummål for ulike hjernestrukturer. Diagnosene ble satt av to leger uten kjennskap til MR-resultatene. Vi utførte ROC-analyser (receiver operating characteristic) og kalkulerte areal under kurven (AUK). Verdien 1 betyr at alle syke blir diagnostisert som syke og ingen som falskt syke.

**Resultater.** Gjennomsnittsalderen var 67,2 år (standardavvik 10,5 år), 60 % var menn, 63 hadde demens av Alzheimers type, 24 hadde annen demenstilstand, 25 hadde mild kognitiv svikt og ti subjektiv oppfatning av kognitiv svikt. I sammenlikningen mellom pasienter med demens av Alzheimers type versus pasienter med subjektiv opplevelse av kognitiv svikt eller mild kognitiv svikt var sju av 11 volummål signifikant større enn AUK 0,5. Positiv og negativ sannsynlighetsratio var hhv. under 5 og over 0,2 for beste grenseverdi av volummålene. Bortsett fra cerebellum (AUK 0,67) var ingen av hjernestrukturere signifikant forskjellig fra AUK 0,5 hos pasienter med andre demenstilstander sammenliknet med pasienter med demens av Alzheimers type.

**Fortolkning.** MR-undersøkelse med Neuroquant-analyser kan ikke brukes alene for å skille mellom personer med demens av Alzheimers type og personer uten demens.

### Knut Engedal

*k.a.engedal@medisin.uio.no*

Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse, geriatrisk avdeling  
Oslo universitetssykehus, Ullevål  
og  
Universitetet i Oslo

### Anne Brækhus

Geriatrisk og nevrologisk avdeling  
Oslo universitetssykehus, Ullevål

### Ole A. Andreassen

Senter for psykoseforskning  
Institutt for klinisk medisin  
Klinikk for psykisk helse og avhengighet  
Oslo universitetssykehus, Ullevål  
og  
Universitetet i Oslo

### Per Hj. Nakstad

Avdeling for radiologi og nukleærmedisin  
Klinikk for diagnostikk og intervensjon  
Oslo universitetssykehus, Ullevål  
og  
Universitetet i Oslo

Det finnes ulike årsaker til demens. Hyppigst er demens av Alzheimer-type (1). Mange pasienter med tegn til demens blir ikke utredet (2), på den annen side henvises pasienter til utredning ved hukommelsesklinikk på et tidligere tidspunkt i sykdomsutviklingen i dag enn for ti år siden (3). De er yngre, og halvparten oppfyller ikke kriteriene til demenssyndromet og får diagnosene «subjektiv opplevelse av kognitiv svikt» eller «mild kognitiv svikt». Det finnes ingen definisjon av begrepet «subjektiv opplevelse av kognitiv svikt». Det brukes der pasienten har en opplevelse av at de kognitive evner er redusert, men der man ved nevropsykologisk testing ikke kan påvise kognitiv svikt.

Det finnes ingen enkeltstående diagnostisk test som kan avgjøre om en spesifikk demenssykdom foreligger. Diagnosen bør stilles i henhold til standardiserte kriterier etter en grundig utredning som omfatter anamnese, testing av kognisjon, somatisk undersøkelse, bildediagnostikk og i mange tilfeller undersøkelse av spinalvæsken med bestemmelse av tauprotein og betaamyloid (4).

Det er forventet stor økning i nye tilfeller av demens i årene som kommer, og det er derfor viktig å utvikle gyldige og enkle diagnostiske prosedyrer. Det er dessuten foreslått nye kriterier for å kunne diagnostisere Alzheimers sykdom i en tidlig fase (før demensutvikling). Biomarkører har en mer sentral

plass i disse kriteriene enn i dagens ICD-10-kriterier (5).

Det har lenge vært kjent at nevrodegenerasjonen ved Alzheimers sykdom starter i entorhinale cortex og raskt omfatter de mediale temporallapper (6). I 1990-årene ble det påvist at medial temporallappatrofi dokumentert med cerebral computertomografi var typisk for pasienter med demens av Alzheimers type (7–9). Denne kunnskapen var vanskelig å anvende i klinisk praksis fordi kvaliteten av datidens apparatur varierte (10).

Fra studier med bruk av magnetisk resonanstomografi (MR) (11–13) er det rapportert sensitivitet og spesifisitet mellom 80 % og 90 % for å skille mellom pasienter med demens av Alzheimers type og friske eldre og mellom pasienter med demens av Alzheimers type og pasienter med mild kognitiv svikt (14, 15). Både visuell inspeksjon, lineær og volumetrisk måling brukes (8, 14, 16).

Visuell inspeksjon er en rask metode, men studier viser ulike resultater for samsvar mellom dem som anvender denne metoden (17, 18). Ikke-automatisert (manuell) volumetrisk måling er tidkrevende og av den grunn tungvint å anvende i klinisk praksis. Neuroquant er en av flere automatiserte metoder som er utviklet for bruk i klinisk praksis (11–13). Normdata er hentet fra The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (19). Med Neuroquant kan man beregne hjernens totalvolum og volumet av spesifikke områder. Alderskorrigerte mål for hippocampus, laterale og nedre laterale ventrikler angis.

Hensikten med denne studien var å kartlegge den kliniske nytteverdien av Neuroquant for å skille pasienter med diagnosen demens av Alzheimers type fra dem uten demens og om metoden kan anvendes til å skille demens av Alzheimers type fra andre demenstilstander.

## Hovedbudskap

- Automatisert kvantifisering av hjernestrukturer basert på MR-undersøkelse med Neuroquant skilte best pasienter med mild grad av kognitiv svikt/ingen svikt fra pasienter med demens av Alzheimers type
- Vi fant at Neuroquant-metoden skilte dårlig pasienter med demens av Alzheimers type fra dem med andre former for demens

**Tabell 1** Karakteristika for 122 pasienter utredet ved Hukommelsesklinikken ved Oslo universitetssykehus. Gjennomsnitt (standardavvik) når ikke annet er angitt. MMSE = Mini mental status-evaluering, CERAD = Consortium to establish a registry of Alzheimer's disease

Alder (år)	67,2 (10,5)
Kvinner, antall (%)	49 (40,3)
MMSE-skår (maksimum er 30)	25,1 (4,3)
Klokketestskår (maksimum er 5)	4,0 (3,2)
CERAD tiordstest, læring, (maksimum er 30)	14,1 (6,1)
CERAD tiordstest, hukommelse (maksimum er 10)	3,3 (1,5)

## Materiale og metode

### Pasientene

Dette er en prospektiv undersøkelse av 122 samtykkekompetente pasienter henvist fra fastleger til Hukommelsesklinikken ved Oslo universitetssykehus, Ullevål, for utredning av demens. MR-undersøkelse hører til standard prosedyre. Materialet er hentet fra pasienter henvist mellom september 2010 og juni 2011. I alt var 264 pasienter henvist i dette tidsrommet.

Utvelgelsen av pasienter til dette prosjektet ble avhengig av tilgjengeligheten på undersøkelse med 3 tesla-MR-maskinen ved Oslo universitetssykehus. Dersom behandlende lege anså at ventetiden ville bli for lang, ble pasientene henvist til en annen MR-undersøkelse (n = 142). Det forelå ingen kriterier for lang ventetid. Alle de 122 som ble forespurt samtykket.

### Undersøkelsene

Ifølge retningslinjer for validitetsstudier ble alle pasientene undersøkt på samme standardiserte måte. Resultatene fra Neuroquant-analysen var ikke tilgjengelig for legene som satte de kliniske diagnosene (20). Undersøkelsene besto av intervju med pasient og pårørende, testing av kognitiv funksjon, somatisk undersøkelse, blodprøveanalyser, MR-undersøkelse, enfotonstomografi ved mistanke om Parkinson pluss-sykdommer eller frontotemporal demens og spinalvæskeundersøkelse hos pasienter med vage symptomer (3, 4).

For å anskueliggjøre grad av kognitiv svikt blant pasientene viser vi resultater fra noen av de kognitive testene som ble utført. Mini mental status-evaluering (MMSE) skåres mellom 0 og 30, lavere skåre indikerer større kognitiv svikt (21, 22). Klokketesten skåres fra 0 til 5, lavere skåre indikerer større kognitiv svikt (23). Tiordstesten undersøker innlæringssevne og utsatt hukommelsesevne. Innlæringsdelen skåres mellom 0 og 30, lavere skåre indikerer større kognitiv svikt. Utsatt hukommelse skåres mellom 0 og 10, hvor 0 er dårligste resultat (24).

### Diagnostikk

En nevrolog (AB) og en psykiater (KE), begge med mer enn 20 års erfaring i demensdiagnostikk, var ikke til stede under konsultasjonen, men vurderte all tilgjengelig informasjon for hver pasient, inkludert de ordinære

MR-beskrivelsene, men ikke analysene gjort med Neuroquant. Diagnosene demens av Alzheimers type, vaskulær demens og Parkinson-demens ble satt i henhold til ICD-10-kriteriene. For diagnosen frontotemporal demens benyttet vi Manchester-Lund-kriteriene og for demens med lewylegemer de reviderte konsensuskriteriene (25, 26).

For pasienter med demens som ikke tilfredsstilte noen av kriteriene eller der det forelå blandingstilstander, ble ifølge ICD-10 diagnosen uspesifisert demens brukt. Winblads kriterier ble brukt for mild kognitiv svikt, og subjektiv opplevelse av kognitiv svikt ble brukt hos pasienter med opplevde hukommelsesproblemer som ikke tilfredsstilte kriteriene for mild kognitiv svikt (27). De to legene var uenige i diagnosen hos åtte pasienter (6,5 %). I disse tilfellene diskuterte de seg frem til en konsensusdiagnose.

### Magnetisk resonanstomografi, opptak og analyse

Magnetisk resonanstomografi (MR) ble gjennomført på en 3 tesla-maskin (General Electric, Sigma HDx, Milwaukee, Wisconsin, USA). T1-vektet 3D-opptak ble gjort med IRSPGR-pulssekvens med følgende variabler: inversjonstid ble fremstilt ved hjelp av sagittale opptak med repetisjonstid (TR) = 7,7 ms, ekotid (TE) = ms, billeddimensjon = 256 mm, flippvinkel = 12, snittykkelse = 1,2 mm, vinkelstørrelse = 1,2 × 1,0 × 1,3 mm, antall snitt = 170, baseoppløsning = 256.

Volumet av hjernestrukturer ble analysert med Neuroquant (CorTechs Labs Inc., San Diego, CA, USA), som utfører en automatisert anatomisk oppdeling og måler volumet av hjernestrukturer (11). I denne studien rapporterer vi volummål for fremre cortex, kortikal grå substans, cerebellum, hippocampus, amygdala, pallidum, putamen, caudatus, thalamus, laterale ventrikler og nedre laterale ventrikler. For hver struktur har vi angitt forholdet mellom hjernestrukturen (høyre + venstre)/intrakranielt volum uttrykt i prosent, i artikkelen kalt «volummål». Neuroquant angir også alderskorrigerte prosentiler for hippocampus, laterale ventrikler og nedre laterale ventrikler.

### Statistikk

Data ble lagret og analysert i SPSS, versjon 18. Kontinuerlige data var tilnærmet nor-

malfordelt og ble behandlet med parametriske analyser. Enkle tabellanalyser ble utført og t-test anvendt for å teste forskjeller i gjennomsnittlig volummål. I henhold til målsettingen og fordi vi hadde få pasienter med enkelte demenssykdommer slo vi sammen pasientene til tre grupper: ingen demens (subjektiv opplevelse av kognitiv svikt + mild kognitiv svikt) – n = 35, demens av Alzheimers type – n = 63, andre demenssykdommer – n = 24.

For å vise volummålenes diagnostiske styrke utførte vi ROC-analyser (receiver operating characteristic) og anga areal under kurven (AUC) samt grenseverdi for det volummål som klassifiserte flest pasienter riktig. ROC-analyse er en metode som kan anvendes for å gi et mål for en diagnostisk tests diskriminerende evne, det vil si den viser sammenhengen mellom sant positive og falskt positive rater. Areal under kurven ble kalkulert for å sammenlikne den diagnostiske diskriminerende styrken for de ulike hjernestørrelsene. Verdien 1 betyr at alle syke blir diagnostisert som syke og ingen som falskt syke, verdien 0,5 betyr at halvparten blir riktig klassifisert, det vil si samme resultat som fremkommer tilfeldig.

Sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ sannsynlighetsratio (likelihood ratio) for beregnet beste grenseverdi er angitt. Positiv sannsynlighetsratio angir forholdet mellom sant testpositive og falskt testpositive personer, mens negativ sannsynlighetsratio angir forholdet mellom falskt testnegative og sant testnegative personer. De to målene er uavhengige av sykdommens prevalens: positiv sannsynlighetsratio = sensitivitet/1-spesifisitet, negativ sannsynlighetsratio = 1-sensitivitet/spesifisitet. En god diagnostisk test bør ha en positiv sannsynlighetsratio over 5 og en negativ sannsynlighetsratio under 0,2 (28).

### Etikk

Alle pasienter som undersøkes ved Hukommelsesklinikken blir spurt om resultater fra utredningen kan lagres i et forskningsregister. Over 99 % av dem med samtykkekompetanse samtykker til dette. Alle som inkluderes har samtykkekompetanse og signerer samtykkeskjema. Registeret er godkjent av Datatilsynet, REK Helse Sør-Øst og Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus. Kliniske data i studien er hentet fra registeret, og det er godkjent av REK Helse Sør-Øst.

## Resultater

Pasientkarakteristika vises i tabell 1. De 122 pasientene hadde følgende diagnoser: subjektiv opplevelse av kognitiv svikt (n = 10), mild kognitiv svikt (n = 25), demens av Alzheimers type (n = 63), vaskulær demens (n = 1), demens med lewylegemer eller Parkinson-demens (n = 9), frontotemporal demens (n = 8) og uspesifisert demens (n = 6).

Tabell 2 viser volummål for pasientene i de tre pasientgruppene ingen demens, demens av Alzheimers type, andre demens-

**Tabell 2** Volum av hjernestrukturer bilateralt sett i forhold til intrakranielt volum uttrykt i prosent for pasienter uten demens, for pasienter med demens av Alzheimers type og for pasienter andre demenstilstander. Volummåler er gitt i prosent (standardavvik). For 20 pasienter hadde vi ikke mål for amygdala, caudatus, putamen, pallidum, thalamus, kortikal grå substans, fremre cortex og cerebellum

	Ingen demens (n = 35)	Demens av Alzheimers type (n = 63)	Annen demens (n = 24)	P verdi, t-test <sup>1</sup>	P verdi, t-test <sup>2</sup>
Hippocampus	0,52 (0,06)	0,44 (0,06)	0,47 (0,06)	< 0,001	0,098
Amygdala	0,23 (0,03)	0,19 (0,03)	0,20 (0,05)	< 0,001	0,448
Caudatus	0,50 (0,09)	0,53 (0,08)	0,51 (0,08)	0,087	0,316
Putamen	0,61 (0,07)	0,57 (0,08)	0,52 (1,00)	0,013	0,075
Pallidum	0,12 (0,02)	0,10 (0,03)	0,11 (0,03)	0,051	0,153
Thalamus	1,1 (0,08)	1,1 (0,10)	1,0 (0,16)	0,715	0,573
Fremre cortex	61,5 (2,80)	58,9 (2,90)	58,9 (4,30)	< 0,001	0,971
Kortikal grå substans	30,2 (2,10)	28,6 (2,20)	28,4 (3,00)	0,002	0,826
Cerebellum	8,8 (0,74)	8,6 (0,68)	8,1 (0,70)	0,185	0,027
Laterale ventrikler	2,24 (1,15)	3,34 (1,44)	4,0 (2,10)	< 0,001	0,195
Nedre laterale ventrikler	0,16 (0,07)	0,26 (0,10)	0,24 (0,11)	< 0,001	0,482

<sup>1</sup> Ingen demens versus demens av Alzheimers type

<sup>2</sup> Demens av Alzheimers type versus annen demens

sykdommer. Vi hadde komplette data for alle pasientene for volummåler av hippocampus, laterale ventrikler og nedre laterale ventrikler. For de øvrige hadde vi data fra 102 pasienter, 53 av disse hadde demens av Alzheimers type.

I sammenlikningen mellom pasienter med demens av Alzheimers type versus pasienter med subjektiv opplevelse av kognitiv svikt eller mild kognitiv svikt var volummålerne for fremre cortex, kortikal grå substans, hippocampus, amygdala, putamen, laterale ventrikler og nedre laterale ventrikler signifikant forskjellige fra AUK 0,5 (tab 3). I sammenlikningen mellom demens av Alzheimer type og andre demenssykdommer var cerebellum det eneste volummåler som var statistisk signifikant forskjellig fra AUK 0,5, med AUK = 0,67 (95 % konfidensintervall (KI) 0,53–0,81),  $p = 0,020$ . Den beste grenseverdien for dette volummålet var 8,3 %, med sensitivitet 72 %, spesifisitet 60 %, positiv sannsynlighetsratio = 1,8 og negativ sannsynlighetsratio = 0,63.

I ROC-analyser av pasienter med demens av Alzheimers type versus pasienter med subjektiv opplevelse av kognitiv svikt eller mild kognitiv svikt var de tre strukturene med alderskorrigerede prosentiler statistisk signifikant forskjellig fra 0,5: hippocampus – AUK 0,80 (95 % KI 0,71–0,89), sensitivitet 74 % og spesifisitet 70 % for 30-prosentilen (best), laterale ventrikler – AUK 0,73 (95 % KI 0,63–0,84), sensitivitet 73 % og spesifisitet 69 % for 80-prosentilen (best). De respektive resultater for nedre laterale ventrikler var AUK 0,76 (95 % KI 0,66–0,85), sensitivitet 71 % og spesifisitet 75 % for 75-prosentilen (best). I ROC-analyser av demens av Alzheimers type versus andre demenssykdommer var AUK ikke signifikant forskjellig fra 0,5 for noen av de alderskorrigerede prosentilmålerne.

## Diskusjon

Vi fant at Neuroquant-metoden skilte pasienter med demens av Alzheimers type fra dem uten demens som utredes i en hukommelsesklinikk. Metoden skilte ikke mellom pasienter med demens av Alzheimers type og pasienter med andre typer demens. Den diagnostiske styrken vurderes som middels sterk for å skille mellom pasienter med demens av Alzheimers type og pasienter uten demens fordi den positive sannsynlighetsratioen for de beste volummålerne var mellom 2 og 5 og den negative sannsynlighetsratioen var mellom 0,2 og 0,5.

Selv om volummålerne for putamen og kortikal grå substans var signifikant forskjellig fra AUK 0,5 i sammenlikningen mellom pasienter med demens av Alzheimers type versus dem uten demens (tab 3), bidrar denne forskjellen ikke i særlig grad i diagnostikken fordi positiv sannsynlighetsratio var < 2. Det samme gjelder for cerebellum, som var signifikant forskjellig fra AUK 0,5 i sammenlikningen mellom pasienter med andre former for demens versus pasienter med demens av Alzheimers type. Vi hadde forventet at resultatene i ROC-analysene av de aldersnormerte prosentilene ville vært bedre enn for strukturvolum (høyre + venstre)/intrakranielt volum av hippocampus, amygdala og de laterale ventrikler. Det var de ikke, og det kan tyde på at disse normene ikke er godt nok validert og at man i klinisk praksis må bruke dem med varsomhet.

Våre resultater er vanskelige å sammenlikne med tidligere studier av Neuroquant, ettersom det i disse ikke er angitt positiv og negativ sannsynlighetsratio (11–13, 15). Resultatene er i samsvar med resultatene fra studier der man har anvendt manuelle volumetriske metoder og indikerer at Neuroquant-analyser er like bra som langt mer tidkrevende volumetriske målinger (29, 30).

I noen studier der man har anvendt manuell

volumetriske målinger, er det rapportert bedre resultater enn våre. Dette er studier hvor man har sammenliknet pasienter med demens av Alzheimers type og friske kontrollpersoner (31, 32). Vi vil hevde at resultatene fra slike studier er mindre relevante enn våre, fordi en sammenlikning av en syk pasientgruppe med en frisk kontrollgruppe ikke gjenspeiler situasjonen i den kliniske hverdagen. I vår studie var ingen av deltakerne friske kontrollpersoner, alle var henvist av fastlege på grunn av mistanke om demenssykdom.

Om lag 50 % av dem med mild kognitiv svikt og 10–20 % av dem med subjektiv opplevelse av kognitiv svikt vil utvikle demens i løpet av en femårsperiode (33, 34). Typiske hjerneforandringer ved Alzheimers sykdom starter 10–15 år før debut av kliniske symptomer. Dette kan bety at flere av våre pasienter med mild kognitiv svikt og subjektiv opplevelse av kognitiv svikt har Alzheimers sykdom i en tidlig fase, selv om de ikke tilfredsstillende demenskriteriene. Dette kan være en forklaring på den relative lave spesifisiteten vi fant for hjernestrukturane (tab 3).

Noen av pasientene i gruppen uten demens kan være i ferd med å utvikle demens av Alzheimers type og har av den grunn atrofi av hippocampus og amygdala og utvidede laterale ventrikler. Det er vanskeligere å forklare hvorfor flere pasienter med diagnosen demens av Alzheimers type ikke har typiske MR-funn for denne sykdommen. En årsak kan være feildiagnostisering. Undersøkelser viser dog at samsvaret mellom en nevropatologisk diagnose av Alzheimers sykdom og klinisk diagnose – demens av Alzheimers type – er god, med en sensitivitet opp mot 90 % og en noe lavere spesifisitet (35).

Legene som diagnostiserte pasientene i denne studien er erfarne, noe som skulle tilsi at feildiagnostisering ikke er den viktigste årsaken til lav sensitivitet. En mer sannsyn-

**Tabell 3** Neuroquants evne til å skille pasienter med demens av Alzheimers type fra pasienter uten demens. For volummål av hippocampus, laterale ventrikler og nedre laterale ventrikler er 98 pasienter inkludert i analysene, av dem 63 med demens av Alzheimers type. For de øvrige volummålene er 78 pasienter inkludert, av dem 53 med demens av Alzheimers type. Grenseverdi for volummål er ikke angitt der AUK ikke var signifikant forskjellig fra 0,5 i ROC-analyse

Hjernestruktur	Demens av Alzheimers type versus ingen demens			Beste grenseverdi volum/intrakranielt volum				
	Areal under kurven	95 % KI	P-verdi	Grenseverdi (%)	Sensitivitet (%)	Spesifisitet (%)	Positiv sannsynlighetsratio	Negativ sannsynlighetsratio
Hippocampus	0,80	0,71–0,90	< 0,001	0,48	74	71	2,6	0,37
Amygdala	0,79	0,69–0,90	< 0,001	0,21	77	70	2,6	0,33
Caudatus	0,38	0,25–0,51	0,084	–	–	–	–	–
Putamen	0,65	0,53–0,78	0,022	0,56	76	49	1,5	0,47
Pallidum	0,63	0,51–0,76	0,051	–	–	–	–	–
Thalamus	0,57	0,44–0,69	0,343	–	–	–	–	–
Fremre cortex	0,77	0,66–0,88	< 0,001	60,72	79	75	3,2	0,28
Kortikal grå substans	0,69	0,58–0,81	0,004	28,60	72	52	1,5	0,58
Cerebellum	0,60	0,47–0,73	0,136	–	–	–	–	–
Laterale ventrikler	0,76	0,66–0,87	< 0,001	2,56	73	71	2,3	0,38
Nedre laterale ventrikler	0,78	0,68–0,87	< 0,001	0,18	73	74	2,7	0,36

lig forklaring er at Alzheimers sykdom ikke alltid starter i entorhinale cortex, men i bakre kortikale områder. Volummålene hos pasienter med slik atypisk utvikling vil ikke affiseres på samme måte som hos dem der sykdommen starter i entorhinale cortex.

Vårt andre hovedfunn var at Neuroquant-analysene ikke skilte pasienter med demens av Alzheimer type fra dem med andre demenssykdommer. Dette er ikke uventet. Ifølge neuropatologiske undersøkelser har mange med kliniske demenssymptomer en blanding av ulike demenssykdommer (36). Om lag 75 % av dem med diagnosen neuropatologisk demens med lewylegemer har samtidig neuropatologiske forandringer i hjernen som indikerer en samtidig Alzheimers sykdom (37). Kombinasjon av vaskulær demens, demens med lewylegemer og demens av Alzheimers type er heller ikke uvanlig (36). Det er mulig at en automatisert MR-analyse ville klart å skille demens av Alzheimers type fra frontotemporal demens, men gruppen med frontotemporal demens er for liten for å teste denne hypotesen. Hvorfor cerebellum var signifikant mer atrofiert i gruppen som hadde andre demenssykdommer enn i gruppen med demens av Alzheimers type, har vi ikke noe svar på. Det kan være et tilfeldig funn.

Studien har svakheter. Vi har brukt kliniske diagnoser som gullstandard. Det kan medføre feil fordi klinisk diagnostikk aldri samsvarer 100 % med neuropatologiske diagnoser. På den annen side er ikke neuropatologiske diagnoser heller gullstandard (38). Det kan hevdes at den kliniske diagnostikken hadde vært bedre dersom man hadde målt demensmarkører i spinalvæsken hos alle pasientene. Men spinalvæskebiomarkører er heller ikke fasit for demens av Alzheimers type eller for andre demenstilstander. Mange pasienter med normale verdier av tauprotein og/eller betaamyloid har sympto-

mer og en sykdomsutvikling forenlig med demens av Alzheimers type (4).

En annen svakhet er inklusjon av få pasienter med mild kognitiv svikt og andre demenssykdommer enn demens av Alzheimers type. For å få sikre svar på om Neuroquant kan brukes, bør langt flere pasienter med mild kognitiv svikt, subjektiv opplevelse av kognitiv svikt og ulike demenssykdommer inkluderes i en liknende studie.

Studiens styrke er forskningsdesignen. Samtykkekompetente pasienter henvist til demensutredning ble fortløpende inkludert, en standard undersøkelsesprosedyre ble benyttet hos alle, og resultatene fra MR-kvantifiseringen var ikke tilgjengelig for legene som satte diagnosene. Siden mer enn halvparten av pasientene henvist til hukommelsesklinikken i den tiden undersøkelsen foregikk ikke ble inkludert, kan man hevde at utvalget er selektert. Men dette var ingen systematisk seleksjon, kun avhengig av om behandlende lege syntes at ventetiden for Neuroquant-undersøkelse ble for lang.

### Konklusjon

Vår konklusjon er at automatisert kvantifisering av hjernestrukturer ikke kan brukes som enkeltundersøkelse i demensutredning, men den kan være en støtte til resultater av andre kliniske undersøkelser. Det er viktig å ta i bruk metoder med høy kostnad-nytte-verdi i dette arbeidet, da det er forventet en stor økning i antallet som ønsker en utredning av en mulig demenstilstand i årene fremover.

### Knut Engedal (f. 1946)

er fag- og forskningssjef ved Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse og professor i psykiatri.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Anne Brækhus (f. 1961)

er dr.med. og overlege ved nevrologisk og geriatrisk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Ole A. Andreassen (f. 1966)

er leder for Senter for psykoseforskning, nestleder for Regional kjernefasilitet for hjerne-MRI Helse Sør-Øst og professor i biologisk psykiatri. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Avdeling for radiologi og nukleærmedisin og Psykiatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus, har en forskningsavtale med University of California San Diego og produsenten av Neuroquant, CorTechs Labs, gjennom Regional Core Facility in Translational MRI neuroimaging. Arbeidet er støttet med midler fra Regional kjernefasilitet for hjerne-MRI Helse Sør-Øst.

### Per Hj. Nakstad (f. 1946)

er leder for Seksjon for forskning og utvikling, Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus, og for Regional kjernefasilitet for hjerne-MRI Helse Sør-Øst. Han er professor i nevrologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Avdeling for radiologi og nukleærmedisin og Psykiatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus, har en forskningsavtale med University of California San Diego og produsenten av Neuroquant, CorTechs Labs, gjennom Regional Core Facility in Translational MRI neuroimaging. Arbeidet er støttet med midler fra den Regionale kjernefasilitet for hjerne-MRI Helse Sør-Øst.

## Litteratur

1. Engedal K. Diagnostikk og behandling av demens. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 520–4.
2. Lystrup LS, Lillesveen B, Nygård AM et al. Omsorgstilbud til hjemmeboende personer med demens. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 1917–20.
3. Brækhus A, Ulstein I, Wyller TB et al. Hukommelsesklinikk – poliklinisk utredning ved mistanke om demenssykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2011; 131: 2254–7.
4. Brækhus A. Biomarkører ved demens. Tidsskr Nor Lægeforen 2011; 131: 2218.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007; 6: 734–46.
6. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand Suppl 1996; 165: 3–12.
7. Jack CR jr., Petersen RC, Xu YC et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. Neurology 1997; 49: 786–94.
8. 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; 55: 967–72.
9. Jobst KA, Smith AD, Barker CS et al. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 190–4.
10. Oksengaard AR, Haakonsen M, Dullerud R et al. Accuracy of CT scan measurements of the medial temporal lobe in routine dementia diagnostics. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 308–12.
11. Brewer JB, Magda S, Airriess C et al. Fully-automated quantification of regional brain volumes for improved detection of focal atrophy in Alzheimer disease. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30: 578–80.
12. McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Roddey JC et al. Alzheimer disease: quantitative structural neuroimaging for detection and prediction of clinical and structural changes in mild cognitive impairment. Radiology 2009; 251: 195–205.
13. Brewer JB. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice. Behav Neurol 2009; 21: 21–8.
14. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. Top Magn Reson Imaging 2005; 16: 427–37.
15. Klöppel S, Stonnington CM, Chu C et al. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. Brain 2008; 131: 681–9.
16. Wahlund LO, Julin P, Lindqvist J et al. Visual assessment of medical temporal lobe atrophy in demented and healthy control subjects: correlation with volumetry. Psychiatry Res 1999; 90: 193–9.
17. Wattjes MP, Henneman WJ, van der Flier WM et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. Radiology 2009; 253: 174–83.
18. Galluzzi S, Talassi E, Belussi M et al. Multi-center comparison of medial temporal atrophy in patients with Alzheimer's disease—data from the ICTUS study. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 26: 314–22.
19. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Neuroimaging Clin N Am 2005; 15: 869–77, xi-xii. . xi-xii.
20. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 389–91.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Minimal mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189–98.
22. Engedal K, Haugen P, Gilje K et al. Efficacy of short mental tests in the detection of mental impairment in old age. Compr Gerontol A 1988; 2: 87–93.
23. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 548–61.
24. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. Alzheimers Dement 2008; 4: 96–109.
25. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005; 65: 1863–72.
26. Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998; 51: 1546–54.
27. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 256: 240–6.
28. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 703–7.
29. Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. Neurology 2000; 54: 1760–7.
30. Kantarci K, Xu Y, Shiung MM et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2002; 14: 198–207.
31. Bottino CM, Castro CC, Gomes RL et al. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. Int Psychogeriatr 2002; 14: 59–72.
32. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. Neurobiol Aging 2004; 25: 303–10.
33. Andersson C, Lindau M, Almkvist O et al. Identifying patients at high and low risk of cognitive decline using Rey Auditory Verbal Learning Test among middle-aged memory clinic outpatients. Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 21: 251–9.
34. Almkvist O, Tallberg IM. Cognitive decline from estimated premorbid status predicts neurodegeneration in Alzheimer's disease. Neuropsychology 2009; 23: 117–24.
35. Mayeux R, Saunders AM, Shea S et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. N Engl J Med 1998; 338: 506–11.
36. Ince PG, McArthur FK, Bjertness E et al. Neuropathological diagnoses in elderly patients in Oslo: Alzheimer's disease, Lewy body disease, vascular lesions. Dementia 1995; 6: 162–8.
37. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. Neurology 2003; 60: 1586–90.
38. Galasko D, Hansen LA, Katzman R et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. Arch Neurol 1994; 51: 888–95.

Mottatt 3.2. 2012, første revisjon innsendt 17.4. 2012, godkjent 13.6. 2012. Medisinsk redaktør Siri Lunde.