

# **National klinisk retningslinje for diagnostik af mild cognitive impairment og demens**

## **Bilagssamling**

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
sst@sst.dk  
[www.sundhedsstyrelsen.dk](http://www.sundhedsstyrelsen.dk)

7. juni 2018

## Bilag til kapitel 3

Bør man anvende en kort kognitiv test i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens til at afklare, om der foreligger kognitiv svækkelse?

### Diagnostisk træfsikkerhed af MMSE ved differentiering mellem progredierende og ikke-progredierende mild cognitive impairment (MCI)

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Median specificitet, sensitivitet ved median specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> MCI, der progredierer til demens (<i>all-cause dementia</i>) kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	Median SP: 0,88 SN ved median SP: 0,40	Outcomes refereret fra systematisk oversigtsartikel af Arevalo-Rodriguez et al.(1) med 11 inkluderede studier, hvoraf 4 drejer sig om MCI, der progredierer til demens ( <i>all-cause dementia</i> ) kontra ikke-progredierende MCI.	<p><b>Risiko for bias. Høj(1)</b></p> <p>Patient selection and index test domains were insufficiently reported. Seven studies have not pre-specified thresholds.</p> <p>Regarding the reference standard domain, a significant number of studies did not have enough information about the independent interpretation between the MMSE scores and the final diagnosis.</p> <p>There were not important concerns about applicability domains in general.</p>
<p><u>Sammenligning:</u> MCI, der progredierer til AD kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	Median SP: 0,80 SN ved median SP: 0,54	Outcomes refereret fra systematisk oversigtsartikel af Arevalo-Rodriguez et al.(1) med 11 inkluderede studier, hvoraf 8 drejer sig om MCI, der progredierer til AD kontra ikke-progredierende MCI.	
<p><u>Sammenligning:</u> MCI, der progredierer til vaskulær demens kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	Median SP: 0,80 SN ved median SP: 0,36	Outcomes refereret fra systematisk oversigtsartikel af Arevalo-Rodriguez et al.(1) med 11 inkluderede studier, hvoraf ét drejer sig om MCI, der progredierer til VaD kontra ikke-progredierende MCI.	

### Diagnostisk træfsikkerhed af MMSE ved identifikation af demens blandt personer i lokalsamfund ikke tidligere udredt for demens

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Demens af enhver type kontra ingen demens</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Cutoff score 25/24:</u> SN 0,87 (95% CI 0,78-0,93) SP 0,82 (95% CI 0,65-0,92)</p> <p><u>Cutoff justeret for uddannelse:</u> SN 0,97 (95% CI 0,83-1,00) SP 0,70 (95% CI 0,50-0,85)</p>	Outcomes refereret fra systematisk oversigtsartikel af Creavin et al.(2) med 48 inkluderede studier, hvoraf 42 studier indeholder data vedrørende personer i lokalsamfund.	<p><b>Risiko for bias. Moderat(2)</b></p> <p><u>Cutoff score 25/24:</u> One study was high risk for patient selection and unclear risk in two others(3). One other study was high risk in patient flow(4).. Otherwise studies were at low risk of bias.</p> <p><u>Cutoff justeret for uddannelse:</u> Two studies were at high risk of bias for patient flow(5, 6), otherwise studies were at low or unclear risk of bias.</p>

## Bilag til kapitel 4

Bør man anvende strukturel scanning af hjernen i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

## Diagnostisk træfsikkerhed af strukturel scanning ved identifikation af cerebrovaskulære læsioner hos personer med demens

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning</u> vaskulær demens + mixed dementia kontra Alzheimer eller andre diagnoser.</p> <p><u>Index test</u> CT</p> <p><u>Referencestandard</u> klinisk diagnose</p>	<p><u>Global vurdering:</u> SN 0,62 (0,50-0,72) SP 0,94 (0,01-1,00)</p> <p><u>Hvid substans forandringer:</u> SN 0,71 (0,53-0,85) SP 0,55 (0,44-0,66)</p> <p><u>Periventrikulære hyperintensiteter:</u> SN 0,49 (0,39-0,59) SP 0,69 (0,33-0,91)</p> <p><u>Lakunære infarkter:</u> SN 0,42 (0,09-0,85) SP 0,86 (0,43-0,98)</p> <p><u>Ikke-lakunære infarkter:</u> SN 0,45 (0,34-0,56) SP 0,80 (0,68-0,88)</p> <p><u>Generelle infarkter:</u> SN 0,52 (0,22-0,80) SP 0,96 (0,93-0,98)</p> <p><u>Signalforandringer i basalganglier:</u> SN 0,86 (0,78-0,92) SP 0,38 (0,28-0,49)</p>	<p>Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Beynon et al.(7) med 38 inkluderede studier, hvoraf 31 studier anvender klinisk diagnose som referencestandard. Af disse studier anvender 16 CT som indextest og 4 studier anvender både CT og MR som indextest.</p>	<p><b>Risiko for bias. Alvorlig</b></p> <p>The main limitations of the included studies were the potential for biased selection of patients and incorporation bias.</p> <p>Most studies (61%) did not enrol an appropriate patient spectrum, defined as patients with suspected dementia in whom the diagnosis had not been confirmed.</p> <p>There was a risk of incorporation bias in 23 (61%) of the non autopsy studies, because the reference standard included the imaging findings (...).</p> <p>There was weak evidence that the accuracy of CT was overestimated in studies in which incorporation bias was present(7).</p> <p>There was little evidence for an association between incorporation bias and MRI (<math>p = 0.88</math>), or between biased selection of patients and MRI (<math>p = 0.21</math>)</p>
<p><u>Outcome</u> se ovenfor</p> <p><u>Sammenligning</u> se ovenfor</p> <p><u>Index test</u> MR</p> <p><u>Referencestandard</u> se ovenfor</p>	<p><u>Global vurdering:</u> SN 0,69 (0,36-0,90) SP 0,86 (0,45-0,98)</p> <p><u>Hvid substans forandringer:</u> SN 0,95 (0,87-0,98) SP 0,26 (0,12-0,50)</p> <p><u>Periventrikulære hyperintensiteter:</u> SN 0,92 (0,70-0,98) SP 0,24 (0,06-0,60)</p> <p><u>Lakunære infarkter:</u> SN 0,75 (0,40-0,93) SP 0,83 (0,58-0,95)</p> <p><u>Ikke-lakunære infarkter:</u> SN 0,53 (0,41-0,65) SP 0,91 (0,85-0,95)</p> <p><u>Generelle infarkter:</u> SN 0,53 (0,36-0,70) SP 0,96 (0,94-0,97)</p> <p><u>Signalforandringer i basalganglier:</u> SN 0,77 (0,66-0,85) SP 0,78 (0,67-0,86)</p>	<p>Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Beynon et al.(7) med 38 inkluderede studier, hvoraf 31 studier anvender klinisk diagnose som referencestandard. Af disse studier anvender 11 MR som indextest og 4 studier anvender både CT og MR som indextest.</p>	

**Diagnostisk træfsikkerhed af MR ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og personer uden demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Alzheimer kontra ingen demens.</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Visuel vurdering af hippocampusatrofi:</u></p> <p>SN 0,70 (95% CI 0,65 - 0,74)</p> <p>SP 0,79 (95% CI 0,75 - 0,83)</p>	<p>Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Frisoni et al.(8) med tilsammen 48 inkluderede studier vedr. MR ved differentiering mellem Alzheimer kontra ingen demens.</p> <p>Heraf drejer 12 studier sig om visuel vurdering af hippocampusatrofi.</p>	<p><b>Risiko for bias: alvorlig</b> Risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af referencestandard på indextest i nogle af de inkluderede studier.</p>
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Alzheimer kontra ingen demens.</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Softwarebaseret vurdering af hippocampusatrofi:</u></p> <p>SN 0,72 (95% CI 0,67 - 0,77)</p> <p>SP 0,81 (95% CI 0,77 - 0,85)</p>	<p>Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Frisoni et al.(8) med tilsammen 48 inkluderede studier vedr. MR ved differentiering mellem Alzheimer kontra ingen demens.</p> <p>Heraf drejer 7 studier sig om softwarebaseret vurdering af hippocampusatrofi.</p>	

**Diagnostisk træfsikkerhed af MR ved differentiering mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Alzheimer kontra Lewy body demens</p> <p><u>Referencestandard:</u> Post-mortem autopsi</p>	<p><u>Ustruktureret visuel vurdering af MR (N = 1)(9):</u></p> <p>mean SN 0,84 (SD 0,09) mean SP 0,58 (SD 0,17)</p>	<p>Outcomes er refereret fra et studie af Harper et al.(9) med autopsiverificeret diagnose.</p>	<p><b>Risiko for bias. Alvorlig</b> Risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af referencestandard på indextest i nogle af de inkluderede studier.</p> <p>Inkonsistente resultater: Betydelig. Manglende overførbare: Ingen betydelig. Upræcist effektestimater: Ingen betydelig. Publikationsbias: Ikke påvist.</p>
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Alzheimer kontra frontotemporal demens</p> <p><u>Referencestandard:</u> Post-mortem autopsi</p>	<p><u>Ustruktureret visuel vurdering af MR (N = 1)(9):</u></p> <p>mean SN 0,81 (SD 0,12) mean SP 0,74 (SD 0,11)</p>	<p>Outcomes er refereret fra et studie af Harper et al.(9) med autopsiverificeret diagnose.</p>	
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Alzheimer kontra vaskulær demens</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Medial temporalloberatrofi (N = 1)(10):</u></p> <p>SN 0,90 (95% CI 0,79 - 0,97)</p> <p>SP 0,91 (95% CI 0,72 - 0,99)</p>	<p>Outcomes vedr. differentiering mellem Alzheimer kontra vaskulær demens er baseret på et studie af Wang et al.(11) refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Bloudek et al.(10).</p>	

**Diagnostisk træfsikkerhed af MR ved differentiering mellem progredierende og ikke-progredierende mild cognitive impairment (MCI)**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Progredierende MCI kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><u>Referencestandard:</u> Post-mortem autopsi eller klinisk diagnose</p>	<p><u>Medial temporallapsatrofi, alle vurderingsmetoder:</u></p> <p>SN 0,62 (95% CI 0,58 - 0,66)</p> <p>SP 0,73 (95% CI 0,69 - 0,76)</p>	Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel Frisoni et al.(8) med tilsammen 27 studier vedr. MR ved differentiering mellem progredierende og ikke-progredierende mild cognitive impairment (MCI).	<b>Risiko for bias: alvorlig</b> Risiko for inklusionsbias og risiko for påvirkning af indextest på referencestandard samt påvirkning af referencestandard på indextest i nogle af de inkluderede studier.
	<p><u>Visuel vurdering af hippocampusatrofi:</u></p> <p>SN 0,60 (95% CI 0,51 - 0,68)</p> <p>SP 0,75 (95% CI 0,67 - 0,82)</p>	Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel Frisoni et al.(8) med tilsammen 27 studier vedr. MR ved differentiering mellem progredierende og ikke-progredierende mild cognitive impairment (MCI). Heraf drejer 7 studier sig om visuel vurdering af hippocampusatrofi.	
	<p><u>Softwarebaseret vurdering af hippocampusatrofi:</u></p> <p>SN 0,70 (95% CI 0,63 - 0,76)</p> <p>SP 0,66 (95% CI 0,61 - 0,71)</p>	Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel Frisoni et al.(8) med tilsammen 27 studier vedr. MR ved differentiering mellem progredierende og ikke-progredierende mild cognitive impairment (MCI). Heraf drejer 7 studier sig om softwarebaseret vurdering af hippocampusatrofi.	

**Diagnostisk træfsikkerhed af MR ved differentiering mellem Lewy body demens, frontotemporal demens og personer uden demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Lewy body demens kontra personer uden demens</p> <p><u>Referencestandard:</u> Post-mortem autopsi</p>	<p>mean SN 0,49 (SD 0,2)</p> <p>mean SP 0,92 (SD 0,06)</p>	Outcomes er refereret fra et studie af Harper et al.(9) med 184 deltagere med autopsiverificeret diagnose. Estimerne er baseret på gennemsnit og SD af vurderinger foretaget af 6 eksperter. Der indgik 20 cases og 20 kontroller i hver sammenligning.	<b>Risiko for bias: moderat</b> Risiko for inklusionsbias.
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> frontotemporal demens kontra personer uden demens</p> <p><u>Referencestandard:</u> Post-mortem autopsi</p>	<p>mean SN 0,82 (SD 0,05)</p> <p>mean SP 0,99 (SD 0,03)</p>		

## Bilag til kapitel 5

Bør man foretage en systematisk vurdering af praktisk funktionsevne i hverdagen vha. et rating-instrument/spørgeskema i forbindelse med basal udredning for MCI eller demens?

## Diagnostisk træfsikkerhed af basal ADL-skala ved identifikation af Alzheimers sygdom

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> AD i let grad kontra ingen demens</p> <p><u>Index test:</u> Katz Index (basal ADL)</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p>SN 0,54 SP 0,95</p>	<p>Outcomes refereret fra et studie af Cornelis et al.(12) med 223 deltagere.</p>	<p>QUADAS-2 vurdering af studiet af Cornelis et al.(12):</p> <p><b>Patient selektion:</b> konsekutiv rekruttering af patienter giver lav risiko for selektionsbias.</p> <p><b>Index tests:</b> lav risiko for bias.</p> <p><b>Referencestandard:</b> Uklar risiko for bias. Uklart om referencestandard er uafhængig af resultater af indextests.</p> <p><b>Flow og timing:</b> lav risiko for bias</p>

## Diagnostisk træfsikkerhed af basal ADL-skala ved identifikation af MCI

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> MCI kontra ingen demens</p> <p><u>Index test:</u> Katz Index (basal ADL)</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p>SN 0,53 SP 0,87</p>	<p>Outcomes refereret fra et studie af Cornelis et al.(12) med 223 deltagere.</p>	<p>QUADAS-2 vurdering af studiet af Cornelis et al.(12):</p> <p><b>Patient selektion:</b> konsekutiv rekruttering af patienter giver lav risiko for selektionsbias.</p> <p><b>Index tests:</b> lav risiko for bias.</p> <p><b>Referencestandard:</b> Uklar risiko for bias. Uklart om referencestandard er uafhængig af resultater af indextests.</p> <p><b>Flow og timing:</b> lav risiko for bias</p>

## Diagnostisk træfsikkerhed af basal ADL-skala ved skelnen mellem demens i let grad og MCI

Outcome	Resultater	Tiltro til evidensen	Sammenfatning
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Demens i let grad kontra MCI</p> <p><u>Index test:</u> Katz Index (basal ADL)</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p>SN 0,32 SP 0,78</p>	<p>Outcomes refereret fra et studie af Cornelis et al.(12) med 223 deltagere.</p>	<p>QUADAS-2 vurdering af studiet af Cornelis et al.(12):</p> <p><b>Patient selektion:</b> konsekutiv rekruttering af patienter giver lav risiko for selektionsbias.</p> <p><b>Index tests:</b> lav risiko for bias.</p> <p><b>Referencestandard:</b> Uklar risiko for bias. Uklart om referencestandard er uafhængig af resultater af indextests.</p> <p><b>Flow og timing:</b> lav risiko for bias</p>

## Bilag til kapitel 6

Bør man anvende biomarkører for Alzheimers sygdom i forbindelse med udredning af MCI?

**Diagnostisk træfsikkerhed af CSV  $A\beta_{1-42}$  ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> MCI, der progredierer til AD kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> CSV <math>A\beta_{1-42}</math></p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk AD diagnose</p>	<p><b>Studier fra 2004-2013 (n = 12)(13)</b> Pooled SN 0,79 (95% CI 0,75-0,83)</p> <p>Pooled SP 0,72 (95% CI 0,68-0,75)</p> <p><b>Studier fra 2012-2013 (n = 5)(14)</b> Mean SN 0,79 (SD 0,14) SN range 0,55-0,91</p> <p>Mean SP 0,63 (SD 0,20) SP range 0,36-0,96</p> <p><b>Studier med kort opfølgning (<math>\leq 2</math> år, n = 5) (13)</b> Pooled SN 0,73 (95% CI 0,65-0,80)</p> <p>Pooled SP 0,69 (95% CI 0,63-0,75)</p>	<p>Outcomes vedrørende konversion til AD refereret fra to systematiske oversigtsartikler, der begge er skrevet af Ferreira et al.(13, 14).</p> <p>Outcomes baseret på analyser opdelt efter varighed af opfølgning (<math>\leq 2</math> år kontra <math>&gt; 2</math> år) refereret fra Ferreira et al.(13).</p> <p>Den gennemsnitlige opfølgningstid lå i intervallet fra 0,5 til 2 år i studier med kort opfølgning.</p>	<p><b>Vurdering fra Ferreira et al. (12 studier)(13)</b> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 6 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 3 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 7 studier; uklar risiko for bias i 2 studier <b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias i 12 studier <b>Applicability concerns:</b> uklar risiko for bias i 12 studier <b>Flow and timing:</b> uklar risiko for bias i 9 studier</p>

**Diagnostisk træfsikkerhed af CSV total tau (T-tau) ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> CSV T-tau</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><b>Studier fra 2004-2013 (n = 8)(13)</b> Pooled SN 0,72 (95% CI 0,66-0,77)</p> <p>Pooled SP 0,70 (95% CI 0,66-0,74)</p> <p><b>Studier fra 2012-2013 (n = 5)(14)</b> Mean SN 0,76 (SD 0,12) SN range 0,60-0,88</p> <p>Mean SP 0,58 (SD 0,17) SP range 0,39-0,88</p> <p><b>Studier med kort opfølgning (<math>\leq 2</math> år, n = 5)(13)</b> Pooled SN 0,73 (95% CI 0,65-0,80)</p> <p>Pooled SP 0,75 (95% CI 0,69-0,80)</p>	<p>Outcomes vedrørende konversion til AD refereret fra to systematiske oversigtsartikler, der begge er skrevet af Ferreira et al.(13, 14).</p> <p>Outcomes baseret på analyser opdelt efter varighed af opfølgning (<math>\leq 2</math> år kontra <math>&gt; 2</math> år) refereret fra Ferreira et al.(13).</p> <p>Den gennemsnitlige opfølgningstid lå i intervallet fra 0,5 til 2 år i studier med kort opfølgning.</p>	<p><b>Vurdering fra Ferreira et al. (12 studier)(13)</b> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 6 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 3 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 7 studier; uklar risiko for bias i 2 studier</p>

### Diagnostisk træfsikkerhed af CSV hyperfosforyleret tau (p-tau) ved skelen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> CSV p-tau</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Studier fra 2004-2013 (n = 5)(13)</u> Pooled SN 0,63 (95% CI 0,55-0,71)</p> <p>Pooled SP 0,76 (95% CI 0,70-0,80)</p> <p><u>Studier fra 2012-2013 (n = 4)(14)</u> Mean SN 0,78 (SD 0,09) SN range 0,64-0,85</p> <p>Mean SP 0,56 (SD 0,18) SP range 0,30-0,90</p> <p><u>Studier med kort opfølgning (≤2 år, n = 2)(13)</u> Pooled SN 0,84 (95% CI 0,64-0,95)</p> <p>Pooled SP 0,93 (95% CI 0,83-0,98)</p>	<p>Outcomes vedrørende konversion til AD refereret fra to systematiske oversigtsartikler, der begge er skrevet af Ferreira et al.(13, 14).</p> <p>Outcomes baseret på analyser opdelt efter varighed af opfølgning (≤2 år kontra &gt; 2år) refereret fra Ferreira et al.(13).</p> <p>Den gennemsnitlige opfølgningstid lå i intervallet fra 0,5 til 2 år i studier med kort opfølgning.</p>	<p><u>Vurdering fra Ferreira et al. (12 studier)(13)</u> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 6 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 3 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 7 studier; uklar risiko for bias i 2 studier <b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias i 12 studier <b>Applicability concerns:</b> uklar risiko for bias i 12 studier <b>Flow and timing:</b> uklar risiko for bias i 9 studier</p>

### Diagnostisk træfsikkerhed af CSV Aβ<sub>1-42</sub>/T-tau ratio ved skelen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> CSV Aβ<sub>1-42</sub>/T-tau ratio</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Alle studier (n = 5)(13)</u> Pooled SN 0,86 (95% CI 0,81-0,90)</p> <p>Pooled SP 0,60 (95% CI 0,54-0,65)</p> <p><u>Studier med kort opfølgning (≤2 år, n = 2)(13)</u> Pooled SN 0,94 (95% CI 0,87-0,98)</p> <p>Pooled SP 0,48 (95% CI 0,39-0,56)</p>	<p>Outcomes vedrørende konversion til AD samt analyser opdelt efter varighed af opfølgning (≤2 år kontra &gt; 2år) refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Ferreira et al.(13).</p>	<p><u>Vurdering fra Ferreira et al. (12 studier)(13)</u> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 6 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 4 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 3 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 7 studier; uklar risiko for bias i 2 studier <b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias i 12 studier <b>Applicability concerns:</b> uklar risiko for bias i 12 studier <b>Flow and timing:</b> uklar risiko for bias i 9 studier</p>



### Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A $\beta$ <sub>1-42</sub>/p-tau ratio ved skellen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> CSV A<math>\beta</math><sub>1-42</sub>/p-tau ratio</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p>Alle studier (n = 6)(13) Pooled SN 0,85 (95% CI 0,80-0,89)</p> <p>Pooled SP 0,79 (95% CI 0,74-0,83)</p>	<p>Outcomes vedrørende konversion til AD samt analyser opdelt efter varighed af opfølgning (<math>\leq 2</math> år kontra <math>&gt; 2</math> år) refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Ferreira et al.(13).</p>	<p>Vurdering fra Ferreira et al. (12 studier)(13)</p> <p><b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 6 studier; uklar risiko for bias i 4 studier</p> <p><b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 4 studier</p> <p><b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 3 studier</p> <p><b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 7 studier; uklar risiko for bias i 2 studier</p> <p><b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias i 12 studier</p> <p><b>Applicability concerns:</b> uklar risiko for bias i 12 studier</p> <p><b>Flow and timing:</b> uklar risiko for bias i 9 studier</p>

### Diagnostisk træfsikkerhed af CSV A $\beta$ <sub>1-42</sub> ved skellen mellem patienter med amnestisk MCI og patienter med ikke-amnestisk MCI

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Amnestisk MCI kontra ikke-amnestisk MCI</p> <p><b>Index test:</b> CSV A<math>\beta</math><sub>1-42</sub></p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p>Pooled SN 0,77 (95% CI 0,73-0,81)</p> <p>Pooled SP 0,65 (95% CI 0,61-0,69)</p>	<p>Outcomes refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Mo et al.(15)</p>	<p>Vurdering fra Mo et al.(15) (5 studier)</p> <p><b>Level of evidence 2++:</b> 1 studie</p> <p><b>Level of evidence 2+:</b> 2 studier</p> <p><b>Level of evidence 2-:</b> 2 studier</p>

**Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med <sup>11</sup>C-PiB-PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progredierte til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet  <b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI  <b>Index test:</b> <sup>11</sup> C-PiB-PET  <b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose	<b>Studier med både kort og lang opfølgning (n = 11)(16)</b> Pooled SN 0,95 (95% CI 0,90-0,98)  Pooled SP 0,57 (95% CI 0,50-0,64)  <b>Studier med kort opfølgning (&lt;2 år, n = 6)(16)</b> Pooled SN 0,94 (95% CI 0,88-0,98)  Pooled SP 0,51 (95% CI 0,43-0,59)  <b>Studier baseret på SUVR-vurdering (n = 6)(8)</b> Pooled SN 0,82 (95% CI 0,74-0,88)  Pooled SP 0,53 (95% CI 0,44-0,61)  <b>Studier fra Cochrane-review (n = 9)(17)</b> SN ved median SP: 0,96 (SN v. nedre kvartil af SP: 0,87 SN v. øvre kvartil af SP: 0,99)  Median SP 0,58 (nedre kvartil af SP: 0,56 øvre kvartil af SP: 0,81)	Outcomes og analyser af undergrupper refereret fra tre systematiske oversigtsartikler(8, 16, 17)	<b>Vurdering fra Cochrane-review (9 studier)(17)</b> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 1 studie; uklar risiko for bias i 7 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 1 studie <b>Referencestandard:</b> høj risiko for bias i 3 studier; uklar risiko for bias i 5 studier <b>Flow and timing:</b> høj risiko for bias i 1 studie <b>Applicability concerns:</b> ingen  <b>Vurdering fra systematisk review (11 studier)(16)</b> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 1 studie; uklar risiko for bias i 9 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 1 studie <b>Referencestandard:</b> høj risiko for bias i 3 studier; uklar risiko for bias i 7 studier <b>Flow and timing:</b> høj risiko for bias i 1 studie <b>Applicability concerns:</b> ingen

**Diagnostisk træfsikkerhed af <sup>11</sup>C-PiB-PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til demens af enhver type, og patienter med MCI, der ikke progredierer**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> <sup>11</sup>C-PiB-PET</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p>SN range: 0,75-0,86 SP range: 0,50-0,86</p>	<p>Outcomes refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Zhang et al.(17), der inkluderer fire studier.</p>	<p><b>QUADAS-2 vurdering refereret fra Zhang et al.(17)</b> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 1 studie; uklar risiko for bias i 3 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 1 studie; uklar risiko for bias i 1 studie <b>Referencestandard:</b> høj risiko for bias i 2 studier; uklar risiko for bias i 1 studie <b>Flow and timing:</b> høj risiko for bias i 1 studie <b>Applicability concerns:</b> ingen</p>

**Diagnostisk træfsikkerhed af <sup>18</sup>F-FDG PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til demens af enhver type, og patienter med MCI, der ikke progredierer**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> <sup>18</sup>F-FDG PET</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Studier fra 2009 til 2013 (n = 4)(18)</u> SN range: 0,78-0,87 SP range: 0,70-0,94</p>	<p>Outcomes refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Perani et al.(18).</p>	<p><b>GRADE-vurdering refereret fra Perani et al.(18):</b> To studier tildeles <i>GRADE level of confidence (LoC) low</i>, et studie tildeles <i>LoC moderate</i>, et studie med to uafhængige samples tildeles <i>GRADE LoC low</i> for det ene sample og <i>LoC moderate</i> for det andet sample.</p>

**Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med <sup>18</sup>F-florbetapir-PET ved skelnen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progrediere til Alzheimers sygdom, og patienter med MCI, der ikke progredierer**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Index test:</b> <sup>18</sup>F-florbetapir-PET</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Studie med kort opfølgning (1 til &lt;2 år), visuel vurdering(19)</u> SN 0,89 (95% CI 0,78-0,95) SP 0,58 (95% CI 0,53-0,64)</p> <p><u>Studie med kort opfølgning (1 til &lt;2 år), SUVR(19)</u> SN 0,87 (95% CI 0,76-0,94) SP 0,51 (95% CI 0,45-0,56)</p> <p><u>Studie med lang opfølgning (2 til &lt;4 år)(20)</u> SN 0,67 (95% CI 0,30-0,93) SP 0,71 (95% CI 0,54-0,85)</p>	<p>Outcomes fra et studie med kort opfølgning(19) refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Martinez et al.(21).</p> <p>Outcomes fra et studie med lang opfølgning(20) refereret fra samme oversigtsartikel Martinez et al.(21).</p>	<p><b>Vurdering vedr. studie med kort opfølgning(19, 21)</b> <b>Patient selektion:</b> uklar risiko for bias <b>Index tests:</b> lav risiko for bias <b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias <b>Flow and timing:</b> lav risiko for bias <b>Applicability concerns:</b> unclear due to lack to information whether the clinician was blinded or not to the <sup>18</sup>F-florbetapir PET scan result to establish the diagnosis</p> <p><b>Vurdering vedr. studie med lang opfølgning(20, 21)</b> <b>Patient selektion:</b> uklar risiko for bias <b>Index tests:</b> lav risiko for bias <b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias <b>Flow and timing:</b> høj risiko for bias <b>Applicability concerns:</b> unclear due to lack to information about which reference standard was applied</p>

**Diagnostisk træfsikkerhed af <sup>18</sup>F-florbetapir-PET ved skelen mellem patienter med MCI, der med tiden vil progredierte til demens af enhver type, og patienter med MCI, der ikke progredierer**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><u>Index test:</u> <sup>18</sup>F-florbetapir-PET</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p>SN 0,67 (95% CI 0,09-0,99) SP 0,50 (95% CI 0,01-0,99)</p>	<p>Outcomes refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Martinez et al.(21). Der er tale om et ganske lille studie med kun 5 deltagere(22).</p>	<p><u>Vurdering vedr. <sup>18</sup>F-florbetapir-PET studie(21, 22)</u></p> <p><b>Patient selektion:</b> uklar risiko for bias  <b>Index tests:</b> lav risiko for bias  <b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias  <b>Flow and timing:</b> høj risiko for bias  <b>Applicability concerns:</b> unclear due to lack to information whether the clinician was blinded or not to the <sup>18</sup>F-florbetapir PET scan result to establish the diagnosis</p>

## Bilag til kapitel 7

Bør man anvende biomarkører med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

### Diagnostisk træfsikkerhed af CSV $A\beta_{1-42}$ ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> AD kontra kontrolpersoner uden demens</p> <p><b>Index test:</b> CSV <math>A\beta_{1-42}</math></p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Studier fra 1998-2011 (n = 41)(23)</u> Pooled SN 0,84 (95% CI 0,81-0,86)</p> <p>Pooled SP 0,79 (95% CI 0,78-0,81)</p> <p><u>Studier fra 2004-2013 (n = 11)(15)</u> Pooled SN 0,84 (95% CI 0,82-0,86)</p> <p>Pooled SP 0,84 (95% CI 0,82-0,87)</p> <p><u>Studier fra 2011-2013 (n = 11)(14)</u> Mean SN 0,83 (SD 0,09) SN range 0,63-0,97</p> <p>Mean SP 0,80 (SD 0,08) SP range 0,67-0,92</p>	<p>Outcomes refereret fra tre systematiske oversigtsartikler af henholdsvis Mo et al.(15), Ferreira et al.(14) og Rosa et al.(23).</p>	<p><u>Vurdering fra Rosa et al. (23) (48 studier)</u> <b>Patient selektion:</b> uklar risiko for bias i 4 studier <b>Applicability concerns:</b> uklar risiko for bias i 5 studier <b>Index tests:</b> lav risiko for bias i alle studier <b>Applicability concerns:</b> uklar risiko for bias i 4 studier <b>Referencestandard:</b> lav risiko for bias i alle studier <b>Applicability concerns:</b> uklar risiko for bias i 5 studier <b>Flow and timing:</b> uklar risiko for bias i 2 studier</p> <p><u>Vurdering fra Mo et al.(15) (11 studier)</u> <b>Level of evidence 2++:</b> 4 studier <b>Level of evidence 2+:</b> 7 studier <b>Level of evidence 2-:</b> 0 studier</p>

### Diagnostisk træfsikkerhed af CSV total tau (T-tau) og hyperfosforyleret tau (p-tau) ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> AD kontra kontrolpersoner uden demens</p> <p><b>Index test:</b> CSV T-tau CSV p-tau</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>CSV T-tau (n = 12)</u> Mean SN 0,78 (SD 0,09) SN range 0,61-0,91</p> <p>Mean SP 0,82 (SD 0,14) SP range 0,53-0,97</p> <p><u>CSV p-tau (n = 12)</u> Mean SN 0,78 (SD 0,10) SN range 0,61-0,89</p> <p>Mean SP 0,77 (SD 0,18) SP range 0,37-0,92</p>	<p>Outcomes baseret på metaanalyse af 12 studier refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Ferreira et al.(14).</p>	<p>Ingen</p>

### Diagnostisk træfsikkerhed af CSV $A\beta_{1-42}$ ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Sammenligning:</b> AD kontra andre demenssygdomme (<i>non-AD dementia</i>)</p> <p><b>Index test:</b> CSV <math>A\beta_{1-42}</math></p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Studier fra 2004-2013 (n = 10)(15)</u> Pooled SN 0,80 (95% CI 0,78-0,82)</p> <p>Pooled SP 0,76 (95% CI 0,74-0,78)</p>	<p>Outcomes refereret fra to systematiske oversigtsartikler af henholdsvis Mo et al.(15) og Ferreira et al.(14).</p>	<p><u>Vurdering fra Mo et al.(15) (10 studier)</u> <b>Level of evidence 2++:</b> 5 studier <b>Level of evidence 2+:</b> 5 studier <b>Level of evidence 2-:</b> 0 studier</p>

**Diagnostisk træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og Lewy body demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet  <b>Sammenligning:</b> AD kontra Lewy body demens  <b>Index test:</b> CSV A $\beta$ <sub>1-42</sub> CSV T-tau CSV p-tau  <b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose	<u>CSV A<math>\beta</math><sub>1-42</sub> (7 studier)</u> Pooled SN 0,73 (95% CI 0,45-0,91)  Pooled SP 0,63 (95% CI 0,36-0,84)  <u>CSV T-tau (9 studier)</u> Pooled SN 0,88 (95% CI 0,67-0,98)  Pooled SP 0,92 (95% CI 0,80-0,98)  <u>CSV p-tau (6 studier)</u> Pooled SN 0,79 (95% CI 0,67-0,88)  Pooled SP 0,84 (95% CI 0,73-0,92)	Outcomes baseret på metaanalyse af 15 studier refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Mishima et al.(24)	<u>Vurdering fra Mishima et al.(24) (15 studier)</u> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 14 studier, uklar risiko for bias i 1 studie <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 14 studier, uklar risiko for bias i 1 studie <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 12 studier, uklar risiko for bias i 1 studie <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 12 studier

**Diagnostisk træfsikkerhed af CSV-baserede biomarkører ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og frontotemporal demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet  <b>Sammenligning:</b> AD kontra frontotemporal demens  <b>Index test:</b> CSV A $\beta$ <sub>1-42</sub> CSV T-tau CSV p-tau CSV A $\beta$ <sub>1-42</sub> /T-tau ratio CSV A $\beta$ <sub>1-42</sub> /p-tau ratio  <b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose	<u>CSV A<math>\beta</math><sub>1-42</sub> (16 studier)</u> SN ved median SP: 0,82 (95% CI 0,72-0,88)  Median SP 0,70  <u>CSV T-tau (22 studier)</u> SN ved median SP: 0,74 (95% CI 0,68-0,79)  Median SP 0,75  <u>CSV p-tau (16 studier)</u> SN ved median SP: 0,84 (95% CI 0,77-0,89)  Median SP 0,78  <u>CSV A<math>\beta</math><sub>1-42</sub>/T-tau ratio (10 studier)</u> SN ved median SP: 0,89 (95% CI 0,68-0,97)  Median SP 0,79  <u>CSV A<math>\beta</math><sub>1-42</sub>/p-tau ratio (9 studier)</u> SN ved median SP: 0,87 (95% CI 0,81-0,90)  Median SP 0,80	Outcomes baseret på metaanalyse af 30 studier refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Rivero-Santana et al.(25).	<u>Vurdering fra Rivero-Santana et al.(25) (30 studier)</u> <b>Patient selektion:</b> høj risiko for bias i 12 studier, uklar risiko for bias i 14 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 4 studier, uklar risiko for bias i 12 studier <b>Index tests:</b> høj risiko for bias i 1 studie, uklar risiko for bias i 15 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 16 studier, uklar risiko for bias i 12 studier <b>Referencestandard:</b> uklar risiko for bias i 24 studier <b>Applicability concerns:</b> høj risiko for bias i 7 studier, uklar risiko for bias i 23 studier <b>Flow and timing:</b> uklar risiko for bias i 4 studier

**Diagnostisk træfsikkerhed amyloidscanning med <sup>11</sup>C-PiB-PET ved skelnen mellem patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> AD kontra kontrolpersoner uden demens</p> <p><u>Index test:</u> <sup>11</sup>C-PiB-PET</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Kvantitativ vurdering (SUVR) (n = 6)(8)</u> Pooled SN 0,91 (95% CI 0,84-0,95)</p> <p>Pooled SP 0,83 (95% CI 0,76-0,88)</p> <p><u>Visuel vurdering (1 studie)(26)</u> SN 1,00 (95% CI 0,84-1,00)</p> <p>SP 0,85 (95% CI 0,64-0,95)</p>	Outcomes fra <sup>11</sup> C-PiB-PET studier refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Frisoni et al.(8) samt et primærstudie af Tolboom et al.(26).	Ingen

**Diagnostisk træfsikkerhed amyloidscanning med <sup>18</sup>F-mærkede ligander ved skelnen mellem patienter med Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> AD kontra kontrolpersoner uden demens</p> <p><u>Index test:</u> Florbetaben Florbetapir flutemetamol</p> <p><u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Visuel vurdering (alle 3 ligander) (n = 7)(27)</u> Pooled SN 0,90 (95% CI 0,82-0,95)</p> <p>Pooled SP 0,85 (95% CI 0,68-0,94)</p> <p><u>Kvantitativ vurdering (SUVR; alle 3 ligander) (n = 9)(8)</u> Pooled SN 0,87 (95% CI 0,83-0,91)</p> <p>Pooled SP 0,86 (95% CI 0,81-0,90)</p> <p><u>Florbetapir (n = 7)(28)</u> Pooled SN 0,90 (95% CI 0,84-0,94)</p> <p>Pooled SP 0,87 (95% CI 0,82-0,92)</p> <p><u>Florbetaben (n = 4)(28)</u> Pooled SN 0,89 (95% CI 0,83-0,94)</p> <p>Pooled SP 0,88 (95% CI 0,80-0,93)</p> <p><u>Flutemetamol (n = 3)(28)</u> SN range 0,75-0,93 SP range 0,80-0,96</p>	Outcomes og analyser af undergrupper refereret fra tre systematiske oversigtsartikler af henholdsvis Frisoni et al.(8), Yeo et al.(28) samt Morris et al.(27).	<p><u>Vurdering fra Morris et al. (9 studier)(27)</u> <b>Spectrum of patients representative:</b> høj risiko for bias i 1 studie; uklar risiko for bias i 1 studie <b>Selection criteria clearly described:</b> høj risiko for bias i 4 studier <b>Acceptable delay between tests:</b> høj risiko for bias i 1 studie; uklar risiko for bias i 5 studier <b>Partial verification avoided:</b> lav risiko for bias i alle studier <b>Differential verification avoided:</b> uklar risiko for bias i 1 studie <b>Execution of the index test described in sufficient detail to permit replication:</b> uklar risiko for bias i 3 studier <b>Index tests blinded:</b> uklar risiko for bias i 1 studie <b>Reference tests blinded:</b> uklar risiko for bias i 4 studier <b>Withdrawals explained:</b> lav risiko for bias i alle studier <b>Reference standard likely to correctly classify target condition:</b> lav risiko for bias i alle studier <b>Uninterpretable/intermediate test results reported:</b> lav risiko for bias i alle studier</p> <p><u>Vurdering fra systematisk Yeo et al. (19 studier)(28)</u> <b>Inclusion criteria clearly described:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Amyloid imaging compared to a clearly defined clinical/pathological diagnosis:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Clinical/Pathological diagnosis made independent of amyloid imaging result:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Amyloid imaging results interpreted without knowledge of the clinical diagnosis:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Analysis of amyloid imaging images by different experts randomly allocated/ quantitative analysis:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Amyloid imaging methodology and image analysis sufficiently described to allow them to be replicated:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Methods for calculating the measures of diagnostic accuracy sufficiently described:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Intermediate or uninterpretable test results reported:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Withdrawals from the study explained/NA:</b> kriterie opfyldt i alle studier <b>Adequate data on study population in terms of age, gender, and dementia severity:</b> kriterie ikke opfyldt i 4 studier <b>Co-morbidities of the study population reported or excluded where relevant:</b> kriterie ikke opfyldt i 6 studier <b>Measures of reproducibility carried out:</b> kriterie ikke opfyldt i 3 studier <b>Clinical applicability of the findings were discussed and justified:</b> kriterie opfyldt i alle studier</p>

### Diagnostisk træfsikkerhed af amyloidscanning med <sup>18</sup>F-mærkede ligander ved skelnen mellem personer med og uden histopatologisk verificeret Alzheimerpatologi i hjernen

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning:</u> Personer med neuritiske beta-amyloide plaques i hjernen kontra kontrolpersoner uden plaques</p> <p><u>Index test:</u> <sup>18</sup>F-florbetapir</p> <p><u>Referencestandard:</u> Post-mortem autopsi eller in vivo hjernebiopsi</p>	<p>SN 0,92 (95% CI 0,78-0,98)</p> <p>SP 1,00 (95% CI 0,80-1,00)</p>	<p>Outcomes er refereret fra et prospektivt kohortestudie af Clark et al.(29).</p>	<p>Ingen</p>



## Bilag til kapitel 8

Bør man anvende funktionel scanning ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET) med henblik på at skelne mellem Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme?

**Diagnostisk træfsikkerhed af  $^{18}\text{F}$ -FDG PET ved skelnen mellem Alzheimers sygdom og kontrolpersoner uden demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<u>Outcome:</u> Sensitivitet, specificitet  <u>Sammenligning:</u> AD kontra kontrolpersoner uden demens  <u>Index test:</u> $^{18}\text{F}$ -FDG PET  <u>Referencestandard:</u> Klinisk diagnose og/eller post-mortem autopsi	<u>Studier baseret på 3D-SSP (n = 12)(8)</u> Pooled SN 0,88 (95% CI 0,84-0,91)  Pooled SP 0,90 (95% CI 0,85-0,94)	Outcomes refereret fra to systematiske oversigtsartikler af henholdsvis Frisoni et al.(8) og Bohnen et al.(30).	<u>Vurdering fra Bohnen et al.(30) (5 studier)</u> <b>Representative sample:</b> kriterie opfyldt i 4 studier <b>Setting/selection described:</b> kriterie opfyldt i 4 studier <b>Scanner described:</b> kriterie opfyldt i 5 studier <b>Standard interpretation:</b> kriterie opfyldt i 4 studier <b>Blinded reader:</b> kriterie opfyldt i 4 studier <b>Categorization by disease severity:</b> kriterie opfyldt i 2 studier <b>Follow-up complete:</b> kriterie opfyldt i 0 studier <b>Longitudinal clinical or post-mortem diagnosis:</b> kriterie opfyldt i 0 studier <b>Mean clinical quality score:</b> 4,6 (af max. 8)

## Bilag til kapitel 9

Bør man anvende dopamintransporter-scanning (DAT-SPECT) ved tvivl om, hvorvidt en patient har en demenssygdom indenfor Parkinsonspektret?

**Diagnostisk træfsikkerhed af DAT-SPECT <sup>123</sup>I-FP-CIT ved skelnen mellem Lewy body demens og frontotemporal demens**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><u>Outcome</u> Sensitivitet, specificitet</p> <p><u>Sammenligning</u> LBD kontra FTD</p> <p><u>Index test</u> DAT-SPECT <sup>123</sup>I-FP-CIT</p> <p><u>Referencestandard</u> Post-mortem autopsi</p>	<p><u>Semikvantitativ vurdering (n = 1)(31)</u> SN 1,00 (95% CI 0,69-1,00)</p> <p>SP 1,00 (95% CI 0,16-1,00)</p>	Outcomes refereret fra systematisk oversigtsartikel af Brigo al.(32).	<p><u>Vurdering af studiet af Walker et al.(31) refereret fra McCleery et al.(33)</u> This design has an intrinsically high risk of spectrum bias, hence we rated the study as being at high risk of bias on the patient selection domain. We also considered that there was a high risk of the interpretation of the index test introducing bias because SPECT scans were not interpreted in conjunction with structural images (one of the additional items). This risks false positive classifications on the index test and can therefore lead to underestimates of test specificity. We judged the study to be at low risk of bias in the reference standard domain.</p>
<p><u>Outcome</u> Se ovenfor</p> <p><u>Sammenligning</u> Se ovenfor</p> <p><u>Index test</u> DAT-SPECT <sup>123</sup>I-FP-CIT</p> <p><u>Referencestandard</u> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Visuel vurdering (n = 2)</u> Pooled SN 0,95 (95% CI 0,77-1,00)</p> <p>Pooled SP 0,64 (95% CI 0,43-0,82)</p> <p><u>Semikvantitativ vurdering (n = 2)</u> Pooled SN 0,91 (95% CI 0,75-0,98)</p> <p>Pooled SP 0,50 (95% CI 0,12-0,88)</p>		<p>We labelled the risk of bias in the flow and timing domain 'unclear'. In studies of this nature, the application of the reference standard is inevitably delayed until patient death. In this case the mean interval was 42 months, during which additional pathology could have developed. There is some risk of bias associated with this, but it is unavoidable and hard to quantify.</p> <p><u>Vurdering fra Brigo et al.(32) (8 studier)</u> Overall, the methodological quality of all included studies was acceptable, with low risk of bias. Only in one study, the results of SPECT were used to inform the clinical diagnosis of DLB or alternative diagnosis (incorporation bias)(34); hence, in this study clinical diagnostic criteria of DLB were not applied. It should however be considered that most studies had a low risk of when a clinical diagnosis of possible/probable DLB or alternative dementia syndrome (and not an autopsy diagnosis) was chosen as reference diagnostic standard.</p>

## Bilag til kapitel 10

Bør man anvende neuropsykologisk undersøgelse ved tvivl om, hvorvidt der foreligger MCI eller demens?

### Diagnostisk træfsikkerhed af neuropsykologiske tests ved skelnen mellem personer med MCI, der progredierer til Alzheimers sygdom, og personer med MCI, der ikke progredierer

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Detaljer om op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<p><b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet</p> <p><b>Indextest:</b> Diverse tests til vurdering af episodisk hukommelse</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p> <p><b>Referencestandard:</b> Klinisk diagnose</p>	<p><u>Umiddelbar sproglig genkaldelse</u> SN 0,75 (95% CI 0,51-0,91) SP 0,77 (95% CI 0,58-0,90)</p> <p><u>Forsinket tekstgengivelse</u> SN 0,78 (95% CI 0,54-0,93) SP 0,79 (95% CI 0,68-0,91)</p> <p><u>Listeindlæring uden cues, fri forsinket genkaldelse</u> SN 0,74 (95% CI 0,63-0,87) SP 0,81 (95% CI 0,52-0,96)</p> <p><u>Listeindlæring med cues, fri forsinket genkaldelse</u> SN 0,78 (95% CI 0,70-0,87) SP 0,80 (95% CI 0,65-0,89)</p> <p><u>Listeindlæring, forsinket kategoristøttet genkaldelse</u> SN 0,68 (95% CI 0,53-0,80) SP 0,90 (95% CI 0,82-0,95)</p> <p><u>Listeindlæring genkendelse</u> SN 0,55 (95% CI 0,43-0,67) SP 0,79 (95% CI 0,60-0,93)</p> <p><u>Visuel episodisk hukommelse, forsinket genkaldelse</u> SN 0,68 (95% CI 0,41-0,89) SP 0,85 (95% CI 0,72-0,91)</p>	<p>Outcomes er refereret fra en systematisk oversigtsartikel af Belleville et al. (35) med 28 inkluderede studier.</p> <p>Resultaterne vedr. umiddelbar sproglig genkaldelse og forsinket tekstgengivelse er baseret på hver 5 studier.</p> <p>Resultaterne vedr. listeindlæring uden cues, fri forsinket genkaldelse er baseret på 4 studier.</p> <p>Resultaterne vedr. listeindlæring med cues, fri forsinket genkaldelse er baseret på 5 studier.</p> <p>Resultaterne vedr. listeindlæring, forsinket kategoristøttet genkaldelse og listeindlæring, genkendelse, er baseret på hver 3 studier.</p> <p>Resultaterne vedr. visuel episodisk hukommelse, forsinket genkaldelse, er baseret på 4 studier.</p>	<p><b>Risiko for bias: Moderat.</b>(35) 10 studier har lav risiko for bias, 8 studier har moderat risiko og 10 studier har høj risiko for bias.</p> <p><i>The most frequent problem was related to the selection process, which led to the sample not being representative of the population of interest. This limitation might have a negative impact on the generalizability of the results from these studies.</i></p> <p><i>Another problem was related to a failure to keep predictive tests independent from the gold standard used to identify the outcome (here, progression to dementia). This was found in five studies, and five others failed to report information regarding this criterion.</i></p> <p><i>This is an important methodological control because predictive accuracy can be artificially inflated when the predictors are not kept independent from the standard.</i></p>
<p><b>Indextest:</b> Tests til vurdering af sprog og semantisk viden</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p>	<p><u>Benævnelsestests</u> SN 0,70 (95% CI 0,51-0,87) SP 0,71 (95% CI 0,62-0,81)</p> <p><u>Tests af semantisk viden</u> SN 0,70 (95% CI 0,44-0,91) SP 0,81 (95% CI 0,63-0,98)</p> <p><u>Kategoristøttet ordmobilisering</u> SN 0,71 (95% CI 0,47-0,88) SP 0,70 (95% CI 0,54-0,84)</p>	<p>Resultaterne vedr. benævnelsestests er baseret på 6 studier.</p> <p>Resultaterne vedr. tests af semantisk viden er baseret på 3 studier.</p> <p>Resultaterne vedr. kategoristøttet ordmobilisering er baseret på 6 studier.</p>	
<p><b>Indextest:</b> Tests til vurdering af eksekutive funktioner</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p>	<p><u>Alternering (Trails B)</u> SN 0,54 (95% CI 0,31-0,70) SP 0,68 (95% CI 0,54-0,80)</p> <p><u>Tests af arbejdshukommelse</u> SN 0,60 (95% CI 0,46-0,72) SP 0,67 (95% CI 0,57-0,75)</p>	<p>Resultaterne vedr. tests til vurdering af eksekutive funktioner er baseret på hver 3 studier.</p> <p>Resultaterne vedr. tests til vurdering af visuelt-rumlige funktioner er baseret på hver 4 studier.</p>	
<p><b>Indextest:</b> Tests til vurdering af visuelt-rumlige funktioner</p> <p><b>Sammenligning:</b> Progredierende kontra ikke-progredierende MCI</p>	<p><u>Visuospatiale tests</u> SN 0,68 (95% CI 0,37-0,91) SP 0,75 (95% CI 0,61-0,87)</p> <p><u>Visuokonstruktive tests</u> SN 0,64 (95% CI 0,47-0,78) SP 0,75 (95% CI 0,61-0,87)</p>		

**Diagnostisk tillægsværdi (added value) af at tilføje en neuropsykologisk undersøgelse til udredningsforløbet**

Outcome	Resultater	Inkluderede studier	Detaljer om op- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen
<b>Outcome:</b> Sensitivitet, specificitet  <b>Indextest:</b> Neuropsykologisk undersøgelse  <b>Referencestandard:</b> Konsensusbaseret ætiologi: Alzheimer eller ikke-Alzheimer	<u>Kliniske informationer uden neuropsykologisk undersøgelse</u> SN 0,70 SP 0,82  <u>Kliniske informationer + neuropsykologisk undersøgelse</u> SN 0,78 SP 0,83	Outcomes er refereret fra et prospektivt kohortestudie af Jansen et al. med 221 deltagere(36).	<b>Risiko for bias: Lav.</b> <b>Patient selektion:</b> lav risiko for bias <b>Index test:</b> lav risiko for bias <b>Referencestandard:</b> lav risiko for bias <b>Flow and timing:</b> lav risiko for bias. Dog er studiedesignet relativt komplekst og lidt svært at gennemskue. <b>Overførbarhed:</b> Der er anvendt et hollandsk standardiseret testbatteri, der er beslægtet med tests anvendt i Danmark

Den diagnostiske og prognostiske tillægsværdi (added value) af at tilføje en neuropsykologisk undersøgelse til udredningsforløbet i en demensudredningsenhed er belyst i et hollandsk studie fra 2017(Jansen, Handels et al. 2017). Der er tale om et prospektivt kohortestudie med 221 deltagere, der blev fulgt i op til to år. Kliniske eksperter foretog en diagnostisk syndromklassifikation (subjective cognitive impairment (SCI), MCI eller demens), en ætiologisk diagnose af deltagere med demens (Alzheimer eller ikke-Alzheimer) samt en prognose for sygdomsforløbet (progression eller ej) uden kendskab til resultaterne af den neuropsykologiske undersøgelse. Der blev således anvendt tre referencestandarder: 1) konsensusbaseret syndrom, 2) konsensusbaseret ætiologi (dikotomiseret) og konsensusbaseret sygdomsforløb (dikotomiseret). Tilføjelse af en neuropsykologisk undersøgelse bevirkede, at de kliniske eksperter reviderede den oprindelige syndromklassifikation i 22 % af tilfældene, mens den ætiologiske diagnose og prognosen blev revideret i 15 % af tilfældene. Det resulterede i en øgning i andelen af korrekt klassificerede tilfælde på 18 % for syndromdiagnoser, 5 % for ætiologiske diagnoser og blot 1 % for prognose. Den prognostiske tillægsværdi af at tilføje en neuropsykologisk undersøgelse til udredningsforløbet var uklar. Ved anvendelse af konsensusbaseret sygdomsforløb (progression eller ej) som referencestandard resulterede en vurdering baseret på kliniske informationer uden neuropsykologisk undersøgelse i en sensitivitet på 0,85 og en specificitet på 0,60, mens en vurdering baseret på kliniske informationer plus neuropsykologisk undersøgelse øgede sensitiviteten til 0,89 mens specificiteten faldt til 0,57.

1. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roque IFM, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD010783.
2. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):CD011145.
3. Winblad I, Viramo P, Remes A, Manninen M, Jokelainen J. Prevalence of dementia – a rising challenge among ageing populations. *European Geriatric Medicine.* 2010;1(6):330-3.
4. Eefsting JA, Boersma F, van Tilburg W, van den Brink W. [Usefulness of the 'Mini-Mental State Test' for the diagnosis of dementia; study of criterion validity in a Dutch rural population]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1997;141(43):2066-70.
5. Jacinto AF, Aguiar AC, Franco FG, Ribeiro MI, Citero Vde A. Dementia Rating Scale psychometric study and its applicability in long term care institutions in Brazil. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(3):318-22.
6. Lam LC, Tam CW, Lui VW, Chan WC, Chan SS, Wong S, et al. Prevalence of very mild and mild dementia in community-dwelling older Chinese people in Hong Kong. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(1):135-48.
7. Beynon R, Sterne JA, Wilcock G, Likeman M, Harbord RM, Astin M, et al. Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2012;12:33.
8. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology.* 2013;81(5):487-500.
9. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, Scheltens P, O'Brien JT, Bouwman F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain.* 2016;139(Pt 4):1211-25.
10. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2011;26(4):627-45.
11. Wang H, Shu L, Xie J, Zhang H, Zhang D. Diagnostic utility of neuropsychological performance and quantitative MRI-based measurement in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004;18(3):163-70.
12. Cornelis E, Gorus E, Beyer I, Bautmans I, De Vriendt P. Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: Development of a new evaluation tool. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002250.
13. Ferreira D, Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Westman E, Wahlund LO, Sarria A, et al. Improving CSF Biomarkers' Performance for Predicting Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease by Considering Different Confounding Factors: A Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:287.
14. Ferreira D, Perestelo-Perez L, Westman E, Wahlund LO, Sarria A, Serrano-Aguilar P. Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:47.
15. Mo JA, Lim JH, Sul AR, Lee M, Youn YC, Kim HJ. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 levels in the differential diagnosis of Alzheimer's disease--systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116802.
16. Ma Y, Zhang S, Li J, Zheng DM, Guo Y, Feng J, et al. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. [Corrected]. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e150.
17. Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD010386.
18. Perani D, Schillaci O, Padovani A, Nobili FM, Iaccarino L, Della Rosa PA, et al. A survey of FDG- and amyloid-PET imaging in dementia and GRADE analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:785039.
19. Schreiber S, Landau SM, Fero A, Schreiber F, Jagust WJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Comparison of Visual and Quantitative Florbetapir F 18 Positron Emission Tomography Analysis in Predicting Mild Cognitive Impairment Outcomes. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1183-90.
20. Doraiswamy PM, Sperling RA, Johnson K, Reiman EM, Wong TZ, Sabbagh MN, et al. Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: a prospective multicenter study. *Mol Psychiatry.* 2014;19(9):1044-51.
21. Martinez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD012216.

22. Kawas CH, Greenia DE, Bullain SS, Clark CM, Pontecorvo MJ, Joshi AD, et al. Amyloid imaging and cognitive decline in nondemented oldest-old: the 90+ Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9(2):199-203.
23. Rosa MI, Perucchi J, Medeiros LR, Fernandes B, Fernandes Dos Reis ME, Silva BR. Accuracy of cerebrospinal fluid Aβ<sub>1-42</sub> for Alzheimer's disease diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;40(2):443-54.
24. Mishima A, Nishihashi T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, et al. Biomarkers Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Other Dementias: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;50(1):161-74.
25. Rivero-Santana A, Ferreira D, Perestelo-Perez L, Westman E, Wahlund LO, Sarria A, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;55(2):625-44.
26. Tolboom N, van der Flier WM, Boverhoff J, Yaqub M, Wattjes MP, Raijmakers PG, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: visual assessment of [<sup>11</sup>C]PIB and [<sup>18</sup>F]FDDNP PET images. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010;81(8):882-4.
27. Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(2):374-85.
28. Yeo JM, Waddell B, Khan Z, Pal S. A systematic review and meta-analysis of (18)F-labeled amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(1):5-13.
29. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(8):669-78.
30. Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med*. 2012;53(1):59-71.
31. Walker RW, Walker Z. Dopamine transporter single photon emission computerized tomography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2009;24 Suppl 2:S754-9.
32. Brigo F, Turri G, Tinazzi M. 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias. *J Neurol Sci*. 2015;359(1-2):161-71.
33. McCleery J, Morgan S, Bradley KM, Noel-Storr AH, Ansoorge O, Hyde C. Dopamine transporter imaging for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010633.
34. Kemp PM, Clyde K, Holmes C. Impact of 123I-FP-CIT (DaTSCAN) SPECT on the diagnosis and management of patients with dementia with Lewy bodies: a retrospective study. *Nucl Med Commun*. 2011;32(4):298-302.
35. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J, Consortium for the Early Identification of Alzheimer's d-Q. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2017;27(4):328-53.
36. Jansen WJ, Handels RL, Visser PJ, Aalten P, Bouwman F, Claassen J, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Neuropsychological Assessment in Memory Clinic Patients. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2017;55(2):679-89.