

VU Research Portal

The frontal lobe syndrome

Krudop, W.A.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Krudop, W. A. (2016). *The frontal lobe syndrome: A neuropsychiatric challenge*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding

Dementie

Het woord dementie komt van het Latijnse *de-*, een voorvoegsel gebruikt om een scheiding of vertrek aan te geven, en *mens* wat staat voor ‘geest’ of ‘intellect’.

De progressieve achteruitgang die kenmerkend is voor dementie, kan optreden binnen verschillende cognitieve domeinen. Geheugen, taal, visueel-ruimtelijk inzicht en de zogenaamde executieve functies (cognitieve vaardigheden die je gebruikt om te controleren en te coördineren, bijvoorbeeld organisatie, planning en mentale flexibiliteit) kunnen zijn aangedaan. Daarnaast kunnen stoornissen optreden in de sociale cognitie, in het controleren van de emoties en in de regulering van het gedrag.

Dementie kan veroorzaakt worden door verschillende neurodegeneratieve ziektes, waarbij in de loop der jaren zenuwcellen afsterven, en enkele niet-degeneratieve oorzaken, zoals alcoholmisbruik en mechanische hersentraumata.

De meest voorkomende oorzaak van neurodegeneratieve dementie is de ziekte van Alzheimer, die zich in het meest typische geval presenteert met geheugenproblemen, gevolgd door stoornissen in de visueel-ruimtelijke oriëntatie, taal, executieve functies of de praxis (het vermogen om eerder geleerde motorische handelingen correct uit te voeren). Alzheimer komt vooral in de oudere populatie veel voor. Niettemin is de schatting dat ongeveer 30% een *early onset* (<65 jaar) heeft en deze dementiegevallen zijn moeilijker vast te stellen dan de *late onset* gevallen (≥65 jaar). De oorzaak daarvan ligt niet alleen bij de lagere prevalentie per soort dementie en de grotere heterogeniteit van de verschillende dementie soorten, maar ook bij de relatief vaak voorkomende atypische presentatie van dementie op jonge leeftijd. Binnen de groep *early onset* dementie patiënten, is frontotemporale dementie na Alzheimer de meest voorkomende vorm. Echter, het blijkt dat ook binnen de *late onset* dementiepatiënten frontotemporale dementie vaker de oorzaak is dan aanvankelijk werd gedacht.

Frontotemporale dementie

Het klinische syndroom frontotemporale dementie (FTD) werd in 1892 voor het eerst beschreven door de Tsjechische psychiater Arnold Pick.

Het onderliggende substraat is een abnormale eiwitafzetting (bijvoorbeeld het gefosforyleerde tau-eiwit of het TDP-43-eiwit) in het hersenweefsel waardoor uiteindelijk hersencellen afsterven. Bij de helft van de patiënten met FTD is er sprake van een positieve familieanamnese. In 10-23% is er sprake van een autosomaal dominant overervingspatroon. Een aantal pathogene mutaties is geïdentificeerd (MAPT, GRN, VCP, CHMP2B en C9orf72).

Klinisch omvat FTD drie verschillende ziektebeelden, te weten de gedragsvariant van FTD (in de Engelse literatuur aangeduid met *behavioral variant* FTD, oftewel *bvFTD*) en

twee taalvarianten: de semantische dementie en de progressieve niet-vloeiende afasie. Er is geen consistente relatie aangetoond tussen het pathologische subtype en het klinische fenotype, dat grotendeels bepaald lijkt te worden door de distributie van de pathologie in plaats van door de aard van de geaccumuleerde eiwitten.

Gedagsvariant van frontotemporale dementie

BvFTD wordt gekenmerkt door progressieve gedragsstoornissen en karakterveranderingen. Binnen bvFTD worden weer drie klinische subtypes onderscheiden: een ontremd subtype, een apathisch subtype en een stereotiep of dwangmatig subtype. Anatomisch gezien is elk van deze drie subtypes weer geassocieerd met een bepaald fronto-subcorticaal circuit, lopend van de frontale hersenschors naar de dieper gelegen grijze stof structuren en weer terug. Ondanks het klinische onderscheid tussen deze drie types is er in de praktijk vaak sprake van gemengde symptomatologie tussen deze syndromen. BvFTD patiënten vertonen vaak uiteenlopende combinaties van afwijkende gedragingen. Ze verliezen vaak het vermogen om handelingen of uitingen te initiëren, om sociaal ongewenst gedrag te onderdrukken en om het eigen gedrag te evalueren. In veel gevallen treedt er ook zogeheten omgevingsafhankelijk gedrag op. Hierbij wordt het gedrag sterk beïnvloed door externe prikkels in plaats van dat het voorkomt uit een intrinsieke motivatie. Bovendien zijn de frontale kwabben essentieel voor het reguleren van emoties en voor de *'theory of mind'*. Hiermee wordt het vermogen om de emoties en gedachten van anderen adequaat in te kunnen schatten bedoeld. Het onvermogen hierin resulteert vaak in het overschrijden van sociale normen en het negeren van sociale conventies. Bovendien kan door ernstige mentale inflexibiliteit met perseveratief of stereotiep gedrag ook grensoverschrijdend gedrag worden versterkt.

Deze cognitieve achteruitgang zal zich in het verloop van de ziekte uitbreiden naar andere cognitieve domeinen en leiden tot een dementie, maar kan verraderlijk subtiel aanwezig zijn in het beginstadium van de ziekte. Het feit dat een symptoom (bijvoorbeeld ontremming) na verloop van tijd plaats kan maken voor een ander symptoom (bijvoorbeeld apathie) kan progressie maskeren en daardoor het beoordelen van achteruitgang in de tijd bemoeilijken. Aangezien er bij bijna alle bvFTD patiënten sprake is van een gebrek aan ziektebesef of ziekte-inzicht, is informatie van een naaste (de hetero-anamnese) zeer belangrijk. De patiënt heeft zelf immers meestal geen klachten of zal een verandering in gedrag ontkennen. De eerste subtiele gedragsveranderingen treden meestal rond de leeftijd van 45-60 jaar.

Frontotemporale dementie en de psychiatrische differentiële diagnose

Vele aandoeningen, zowel neurodegeneratieve als psychiatrische, kunnen dysfuncties van de fronto-subcorticale hersengebieden veroorzaken, waardoor een zogeheten frontaal syndroom ontstaat. De ziekte van Alzheimer, dementie met Lewy lichaampjes en vasculaire

dementie resulteren soms in vergelijkbare symptomen. Gelukkig heeft recent onderzoek grote vooruitgang geboekt in het verbeteren van diagnostische *markers* bij deze aandoeningen. Het onderscheiden van bvFTD van andere neurodegeneratieve aandoeningen is hierdoor gemakkelijker geworden. In de huidige klinische praktijk is met name het onderscheiden van bvFTD van psychiatrische aandoeningen complex.

De psychiatrische stoornissen met frontale symptomen, gelijkend op die bij bvFTD, zijn talrijk. Emotionele afvlakking, apathie, spraakarmoede en afname van de spontane motoriek worden ook vaak bij psychiatrische aandoeningen gezien. De (negatieve) symptomen van schizofrenie, depressie, dysthyme stoornissen of autisme spectrum stoornissen kunnen eveneens de functie van deze zelfde fronto-subcorticale circuits aantasten. Ook in het geval van een manische ontregeling, een bipolaire stoornis, angststoornissen, obsessief-compulsieve stoornissen of tic-syndromen worden gedragsstoornissen zoals bij bvFTD gezien.

Differentiëren tussen bvFTD en de psychiatrische oorzaken van een dergelijke op latere leeftijd ontstaan frontaal syndroom is lastig, omdat specifieke meetmethodes om die twee groepen te onderscheiden ontbreken. Ongeveer de helft van de patiënten met bvFTD krijgt aanvankelijk onterecht een psychiatrische diagnose. Eerder onderzoek suggereerde ook dat psychiatrische patiënten onder de 65 jaar regelmatig abusievelijk een diagnoses van een *early onset* dementie kregen, maar recente getallen hierover ontbreken.

Het duurt gemiddeld 6.4 jaar voordat de diagnose bvFTD gesteld wordt. Dit is significant langer dan bij andere (*early onset*) dementie-soorten.

Diagnose van de gedragsvariant van frontotemporale dementie

Sinds 1998 werden de Lund en Manchester criteria gebruikt voor het stellen van de diagnose bvFTD, maar vanwege de lage gevoeligheid werden er in 2011 nieuwe frontotemporale dementie consensus (FTDC) criteria gepubliceerd. In deze FTDC criteria is naast een klinische omschrijving ook een mate van waarschijnlijkheid (*possible* (mogelijk), *probable* (waarschijnlijk) of *definite* (zeker)) opgenomen, op basis van de bevindingen bij *neuroimaging* (beeldvorming van de hersenen), genetisch en/of pathologisch onderzoek. Wanneer een psychiatrische stoornis verklarend zou kunnen zijn voor gedragsveranderingen, mag volgens de FTDC criteria geen bvFTD-diagnose gesteld worden.

De gevoeligheid en de specificiteit van de FTDC criteria is vastgesteld binnen cohorten van dementiepatiënten (bvFTD versus andere vormen van dementie). Dit is nog niet onderzocht in een bredere patiëntengroep met frontale disfunctie waarin ook psychiatrische patiënten zijn meegenomen.

BvFTD valt niet binnen de definitie van 'dementie', zoals die in de DSM-IV, het psychiatrisch classificatiesysteem, staat omschreven. In de nieuwere DSM-5 is 'dementie' vervangen door criteria voor 'cognitieve stoornissen' waarin ook neurodegeneratieve aandoeningen met een 'niet-geheugen-presentatie' te includeren zijn (andere cognitieve domeinen zijn aangedaan in plaats van het geheugen). Hierdoor valt bvFTD wel binnen

de definitie. Echter, de arts zal op klinische gronden moeten beslissen of de cognitieve stoornissen niet toch toe te schrijven zijn aan een psychiatrische stoornis. Is dat mogelijk het geval, dan mag de diagnose ‘cognitieve stoornis(sen)’ niet gesteld worden volgens de DSM-5. Voor het diagnosticeren van een psychotische stoornis of een stemmingsstoornis volgens de DSM-criteria, moet men de mogelijkheid dat de symptomen kunnen worden veroorzaakt door een organisch of neurodegeneratieve aandoening, uitsluiten. Deze gegevens samen illustreren duidelijk dat in de klinische praktijk, het diagnostisch dilemma van “bvFTD of psychiatrie” niet wordt opgelost door eenvoudigweg de verschillende sets aan klinische consensuscriteria toe te passen.

Neuropsychologisch testonderzoek kan helpen om bvFTD te identificeren, maar heeft ook een aantal beperkingen. De FTDC criteria stellen dat vooral executieve functiestoornissen in combinatie met relatief gespaarde geheugen en visueel-ruimtelijke functies ondersteunend zijn voor een bvFTD diagnose. Dit zou ook helpen om de bvFTD-patiënten te onderscheiden van de Alzheimerpatiënten. Echter, nader onderzoek leert ons dat ook veel bvFTD patiënten wél geheugenproblemen en níet altijd executieve functiestoornissen hebben. Sterker nog, sommige bvFTD patiënten vertoonden in het geheel geen functiestoornissen, terwijl anderen op bijna alle domeinen te lage scores behaalden. Bovendien is bekend geworden dat ook een heel aantal psychiatrische stoornissen kan leiden tot geïsoleerde executieve functiestoornissen.

Het belang van een juiste bvFTD diagnose

Iedere vorm van dementie is desastreus, niet alleen voor de patiënten zelf, maar ook voor hun families en vrienden. Vergeleken met andere vormen van dementie, ervaren de mantelzorgers en partners van patiënten met bvFTD vaak een nog hogere last, meer angst en meer somberheid. Aangezien neurodegeneratieve aandoeningen progressief zijn en uiteindelijk tot de dood leiden, terwijl de meeste psychiatrische stoornissen juist te behandelen zijn, is een vroege en nauwkeurige diagnose essentieel. Een juiste diagnose kan klinici helpen adequate behandeling te starten, ondersteuning aan mantelzorgers te bieden en een betrouwbare schatting van de prognose te geven. Er is op dit moment nog geen medicijn dat de ziekte zelf remt, stopt of kan keren. Wel lopen er farmacologische trials om hier naar te zoeken. Tegen de tijd dat er wel een behandeling beschikbaar komt, zal een vroege diagnose van nog meer belang zijn.

Doelstellingen van dit proefschrift

Het eerste doel van dit proefschrift was het verkrijgen van meer inzicht in het spectrum van onderliggende etiologieën van het frontaal syndroom: welke ziektes veroorzaken zo'n syndroom en waar bevinden zich de afwijkingen in het hersenweefsel. Ten tweede is de ‘laat ontstane frontaal syndroom-studie’ opgezet om de daadwerkelijke en klinisch relevante differentiaal diagnose van bvFTD vast te kunnen stellen. Binnen dit

neuropsychiatrische cohort was het doel om de bijdragende waarde aan het diagnostische proces te onderzoeken van structurele en functionele beeldvorming, van liquor en van klinische screeningsinstrumenten. Tot slot is de huidige klinische benadering vaak mono-disciplinair (neurologisch of psychiatrisch) en had de onderzoeksopzet als doel de toegevoegde diagnostische waarde van een multidisciplinaire follow-up bij bvFTD patiënten te onderzoeken.

SAMENVATTING RESULTATEN

Samenvatting deel 1 – Het frontaal syndroom

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift wordt beschreven hoe de term frontaal syndroom (*frontal lobe syndrome*) door de eeuwen heen gedefinieerd en gebruikt werd. Vergeleken met andere anatomisch te lokaliseren hersenfuncties werd het frontaal syndroom pas relatief laat omschreven. In de 19^e en 20^e eeuw werd door middel van nauwkeurige observaties van patiënten met mechanisch verworven hersenletsel in combinatie met dierexperimenteel onderzoek veel inzicht verkregen in de functie van de frontaalkwab en de gevolgen van disfunctie in dit gebied. Zowel de opkomst als de uiteindelijke teloorgang van de lobotomieën en ander vormen van psychochirurgie zorgden voor toenemend inzicht in de anatomische substraten van de optredende gedragsveranderingen. In eerste instantie werden met name kleine gebieden in de cortex aangewezen als anatomisch substraat voor een bepaalde cognitieve functie. Gaandeweg werd echter duidelijk dat verschillende corticale, maar juist ook dieper gelegen structuren nauw met elkaar verbonden zijn. Drie anatomisch duidelijk te onderscheiden circuits, lopend van frontaal-corticaal, via de witte stof naar de dieper gelegen grijze-stofstructuren en weer terug naar de cortex, werden omschreven. Het werd steeds duidelijker dat deze fronto-subcorticale circuits geassocieerd zijn met specifieke gedragsveranderingen en/of cognitieve stoornissen. Disfunctie in het dorsolaterale prefrontale circuit is geassocieerd met executieve functiestoornissen, verhoogde afleidbaarheid, inflexibiliteit, perseveratie en een beperkt probleem-oplossend vermogen. Disfunctie in het orbitofrontale circuit is geassocieerd met sociaal ongepast gedrag, ontremming, utilisatie, euforie, agressie en hyperoraliteit. Disfunctie in het mediofrontale circuit is geassocieerd met apathie, emotionele vervlakking, desinteresse en verlies van ziektebesef en –inzicht. De meer recente ontwikkeling in de neurowetenschappen leverde hoe langer hoe meer aanwijzingen op dat de in eerste instantie slechts anatomisch gedefinieerde netwerken ook functioneel samenhangen. Deze zogeheten functionele connectiviteitsnetwerken zijn middels functionele beeldvorming herhaaldelijk aangetoond. Ze vertonen disfunctie bij lokale schade ergens binnen een netwerk, bijvoorbeeld door tumorgroei of vasculaire schade, maar er kan ook een veranderde activiteit optreden bij meer diffuse processen. Deze diffusie veranderingen worden vooral gezien bij psychiatrisch

aandoeningen en bij (vroegere fasen van) neurodegeneratieve aandoeningen.

Samenvattend kan op basis van de historische en de meer recente literatuur disfunctie van de frontaalkwab omschreven worden als het hebben van stoornissen in de integratie van verschillende stimuli of stoornissen in de homeostase van de stemming, het affect en de angstbeleving. De stimuli betreffen (sociale) interne en externe stimuli die binnen een bepaalde context geïntegreerd moeten worden in een afweging die tot gedrag leidt. Bij een frontaal syndroom ontstaan er problemen in het initiëren dan wel onderdrukken van intrinsieke of omgeving-gebonden acties of reacties.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van een studie naar neuropathologische bevindingen bij overleden patiënten, die tijdens hun leven besloten tot donatie van hun hersenen aan de Nederlandse Hersenbank (NHB). Van het totaal van 2814 donoren bij de NHB zijn de 262 patiënten geselecteerd, die volgens hun medisch dossier tijdens het leven frontale gedragsstoornissen vertoonden. Deze selectie vond onafhankelijk van de onderliggende ziekte, die deze gedragsstoornissen veroorzaakte, plaats. Van deze 262 patiënten zijn na obductie de hersenen onderzocht door een gespecialiseerd neuropatholoog. Daarbij is er gekeken naar de verdeling van de neuropathologische afwijkingen binnen de fronto-subcorticale circuits (zie ook de samenvatting van hoofdstuk 2). Bovendien kon er retrospectief onderzocht worden welke ziektes deze frontale pathologie mogelijk veroorzaakt hadden. Bij 93% van de 262 patiënten werden er inderdaad pathologische afwijkingen gevonden binnen de omschreven fronto-subcorticale circuits. Bij 34% was de pathologie alleen in de frontale corticale gebieden te vinden en bij 7% alleen in de frontale subcorticale gebieden. Tweeënvijftig % vertoonde zowel corticaal als subcorticale pathologische afwijkingen. In de resterende 7% werd geen pathologie gevonden binnen de onderzochte frontale gebieden. Bij deze laatste groep was de diagnose in veel gevallen verklarend voor de afwezigheid van pathologische afwijkingen: bij multipale sclerose is het aannemelijk dat er in de witte stof verklarende afwijkingen aanwezig waren. De witte stof is in deze studie niet onderzocht. Bovendien was er een aantal patiënten met een psychiatrische diagnose, waarbij de verwachting is dat er geen specifieke afwijkingen gevonden worden door de neuropatholoog.

Het aantal patiënten met een bepaalde diagnose binnen de 262 patiënten werd vergeleken met het totale aantal patiënten met diezelfde diagnose binnen de NHB. Zo werd gevonden dat het aandeel van patiënten waarbij frontale gedragsstoornissen gerapporteerd waren het grootst was binnen de FTD, gevolgd door progressieve supranucleaire paralyse en vasculaire dementie.

Samenvatting deel 2 – waar neurologie en psychiatrie elkaar ontmoeten

Hoofdstuk 4 beschrijft enkele relevante klinische dilemma's door middel van een aantal illustratieve casus. Er worden vier patiënten beschreven met een bipolaire stoornis, die

op latere leeftijd nieuwe gedragsstoornissen ontwikkelden. Zowel klinisch als volgens de FTDC criteria voldeden zij aan de definitie van een *possible* bvFTD. Er werd echter na 3 tot 7 jaar follow-up geen klinische progressie of achteruitgang op beeldvormend onderzoek aangetoond. De hypothese is dat dit op bvFTD gelijkende fenotype een mogelijke uitingvorm van een langer bestaande bipolaire stoornis kan zijn.

Daarnaast wordt één patiënte beschreven, die zowel aan de FTDC criteria voor bvFTD als aan de DSM-IV criteria voor een *late onset* schizofrenie voldeed. Deze patiënte presenteerde zich met een psychose, waarna een beeld van progressieve gedragsstoornissen ontstond met apathie, dwangmatigheid en executieve disfunctie. Bij aanvullend onderzoek toonde een verrichte [¹⁸F]-FDG-PET-scan bifrontaal hypometabolisme. Op basis van deze scan voldeed de patiënte niet alleen aan een *possible* bvFTD diagnose, maar ook aan een *probable* bvFTD diagnose. Gezien deze toegenomen mate van zekerheid neigden de behandelaren dan ook naar deze diagnose. Bij psychiatrisch onderzoek konden de gedragingen echter ook verklaard worden vanuit een ziektebeeld passend bij *late onset* schizofrenie. Post-mortem onderzoek toonde bij obductie geen afwijkingen. In retrospect werd de diagnose schizofrenie gesteld en de diagnose bvFTD verworpen. Van de FTDC criteria voor bvFTD, is de sensitiviteit en de specificiteit alleen bekend binnen een groep met dementiepatiënten. Om deze reden is voorzichtigheid geboden bij het stellen van de diagnose louter omdat iemand aan de criteria voldoet, met name bij een psychiatrische differentiaal diagnose.

Samenvatting deel 3- De ‘laat ontstaan frontaal syndroom’ studie

In **hoofdstuk 5** worden de opzet en de belangrijkste uitkomstmaten van de naturalistische cohortstudie, de Laat Ontstaan Frontaal syndroom-studie (LOF-studie) beschreven. ‘LOF’ is gedefinieerd als nieuw ontstane en prominente gedragsstoornissen, gerapporteerd door een betrouwbare naaste, ontstaan na de leeftijd van 40. Grofweg kunnen deze gedragsstoornissen zich presenteren met apathie, ontremming of stereotypie. Het doel van deze op gedrag gebaseerde inclusie is om een realistische afspiegeling te krijgen van de neuropsychiatrische differentiaaldiagnose van bvFTD. De achterliggende gedachte is dat veel studies, die zich hebben gericht op het identificeren van bvFTD met behulp van vragenlijsten, scans of andere aanvullende onderzoeken, dat hebben gedaan in een minder relevante patiëntengroep, zoals de ziekte van Alzheimer of gezonde controles, terwijl al bekend is hoe deze groepen te onderscheiden van bvFTD. Echter, de klinisch meer relevante differentiaal-diagnostische groep met psychiatrische patiënten is tot nu toe nauwelijks onderzocht. Binnen deze groep trachtten we bvFTD in een vroeg stadium te diagnosticeren. Gezien de huidige klinische praktijk waarin de aanpak veelal monodisciplinair is (ofwel neurologisch ofwel psychiatrisch) diagnosticeerden de neuroloog en psychiater elke patiënt onafhankelijk van elkaar binnen de studie.

In totaal zijn 137 mensen in de studie geïnccludeerd. De cross-sectionele gegevens zijn gebruikt voor hoofdstuk 6 en 7. Van een selecte groep was al 2 jaar follow-up beschikbaar

en deze gegevens zijn gebruikt voor hoofdstuk 8. De studie is zo opgezet dat we de onderliggende diagnoses van het LOF konden onderzoeken (**hoofdstuk 6**). Verder kon op baseline worden gezocht naar onderscheidende kenmerken tussen de diagnostisch groepen (**hoofdstuk 6**). De rol van MRI, [¹⁸F]FDG-PET en CSF-biomarkers binnen dit diagnostische proces werd onderzocht (**hoofdstuk 7**). De definitieve diagnose na twee jaar is gebruikt in de subgroep van patiënten die na inclusie de diagnose bvFTD kregen. In deze subgroep is gekeken naar het aantal onterecht gestelde bvFTD-diagnoses (**hoofdstuk 8**).

In **hoofdstuk 6** worden de cross-sectionele bevindingen van de naturalistische cohort-LOF-studie gepresenteerd. De multidisciplinaire diagnoses zijn gebaseerd op neuropsychologisch onderzoek, screeningslijsten (de Mini-Mental state examination (MMSE) en de frontal assessment battery (FAB)), hetero-anamnestiche vragenlijsten (de frontal behaviour inventory (FBI) en de stereotypy rating inventory (SRI)) en klinisch neurologisch en psychiatrisch onderzoek. Op basis van al deze informatie en het aanvullend onderzoek (MRI, liquor-biomarkers en, indien de MRI geen verklaring toonde, ook een [¹⁸F]FDG-PET) werd middels multidisciplinair overleg een diagnose gesteld, die de frontale gedragsstoornissen kon verklaren.

Vijfenvijftig patiënten (40%) kregen een bvFTD diagnose, waarvan 10 *possible* bvFTD (7%) en 45 *probable* bvFTD (33%). Eenenvijftig patiënten (37%) kregen een psychiatrische diagnose, waarvan 20 een depressieve stoornis. Slecht 7 van de patiënten met een depressieve stoornis had in de voorgeschiedenis stemmingsklachten gehad, variërend van 6 tot 40 jaar geleden. Andere psychiatrische aandoeningen die gediagnosticeerd werden, waren bijvoorbeeld een *minor* depressieve stoornis, een bipolaire stoornis, schizofrenie en een angststoornis. Eénendertig patiënten (23%) kregen een andere neurologische (al dan niet neurodegeneratieve) diagnose. Bij een minderheid van de patiënten werd er geconcludeerd dat een combinatie van verschillende psychosociale factoren (persoonlijkheidstrekken, *life events* of relatieproblemen) verantwoordelijk was voor het gerapporteerde veranderde gedrag. Er werden geen verschillen gevonden voor leeftijd, geslacht, opleidingsniveau of ziekte duur tussen de bvFTD-patiënten en de andere patiënten. De MMSE en de FAB bleken geen onderscheidend vermogen te bezitten tussen bvFTD en de andere LOF-patiënten. Dit is klinisch van belang omdat de MMSE één van de meest gebruikte screeningsinstrumenten is op geheugenpoliklinieken. Daarnaast wordt de FAB in de medische literatuur gepropageerd als geschikt instrument om bvFTD te detecteren. Binnen deze relevante differentiaal diagnostische groep lijkt dat dus niet op te gaan. Een hoge score (>12) op de positieve subschaal van de FBI en een hoge score op de SRI (>5, maar met name >12) zijn suggestief voor een bvFTD diagnose binnen het LOF-cohort.

In **hoofdstuk 7** wordt de impact van *imaging* (beeldvorming)-*markers* (MRI en [¹⁸F]-FDG-PET) en liquor-*biomarkers* (totaal tau, gefosforyleerd tau en amyloid-beta-42) op

het vertrouwen van de neuroloog in de diagnose onderzocht en op het veranderen van de diagnose gesteld door de neuroloog bij patiënten die zich presenteren met een LOF. Bij alle 137 LOF-patiënten werd de klinische neurologische diagnose gesteld en de diagnostische zekerheid op een visueel analoge schaal (VAS) van 0-100 gescoord. Na onthulling van de resultaten van beeldvorming en liquor-*biomarkers* werd de diagnose zo nodig herzien en de diagnostische zekerheid opnieuw gescoord. Bovendien werd aangegeven welk aanvullend onderzoek als diagnostisch bijdragend werd ervaren door de neuroloog. Dit gold voor 53% van de verrichte MRI-scans, voor 60% van de verrichte [¹⁸F]-FDG-PET en voor 41% van de resultaten van het liquor-onderzoek. Bij 18 patiënten veranderde de diagnose nadat de resultaten van het aanvullend onderzoek bekend waren. Acht van de 57 bvFTD diagnoses (14%) veranderden in een non-bvFTD diagnose (1 naar een psychiatrische en 7 naar een andere neurologische diagnose). Tien van de 80 non-bvFTD patiënten (13%) veranderden in een bvFTD diagnose (4 van de psychiatrische groep en 6 van de andere neurologische diagnosegroep). Er waren geen significante verschillen tussen de drie diagnostische hoofdgroepen in de mate waarin de aanvullende onderzoeken als bijdragend werden ervaren. De aan- of afwezigheid van afwijkende liquor-biomarkers werd vaker beoordeeld als bijdragend bij de patiënten met een psychiatrische dan bij de patiënten met een neurologische aandoeningen (non-FTD). Van de patiënten die na aanvullend onderzoek een andere diagnose kregen was de neuroloog significant minder zeker voorafgaand aan het onderzoek. De kans op een stabiele bvFTD diagnose nam sterk toe bij elke 5 punten toename in zekerheid, aangegeven op de VAS. In de FTDC criteria wordt beeldvormend onderzoek al geïncorporeerd om de diagnostische waarschijnlijkheid te verhogen, maar liquoronderzoek wordt alleen geadviseerd om de ziekte van Alzheimer uit te sluiten. Deze resultaten suggereren dat er mogelijk voor alle biomarkers, inclusief de liquor-biomarkers, een bredere rol zou kunnen zijn weggelegd in de klinische diagnostiek rondom bvFTD en de differentiaal diagnose.

Bij de helft van de bvFTD-patiënten wordt in eerste instantie onterecht een psychiatrische diagnose gesteld. In **hoofdstuk 8** wordt het aantal bvFTD misdiagnoses in psychiatrische stoornissen binnen het LOF-cohort bestudeerd. Van de 35 patiënten met een (*possible* of *probable*) bvFTD diagnose, gesteld door een gespecialiseerd geheugenkliniek-neuroloog, werd bij 45.5% de diagnose gewijzigd. Een klein deel van deze bvFTD diagnoses werd gewijzigd na consultatie van de psychiatrie op de *baseline*, maar bij het overgrote merendeel veranderde de diagnose na 2 jaar multidisciplinaire (neuroloog en psychiater) *follow-up*. Sommige patiënten kregen een andere neurologische diagnose, maar in de meerderheid werd de diagnose herzien naar een psychiatrische stoornis. Deze nieuwe diagnoses waren een depressie, een bipolaire stoornis, een schizoaffectieve stoornis, een *minor* depressieve stoornis of een exacerbatie van gedragsstoornissen op basis van een van persoonlijkheidsstoornis in combinatie met ernstige relatieproblemen. De resultaten

in dit hoofdstuk wijzen er op dat met name de diagnose *possible* bvFTD met een zekere terughoudendheid gesteld moet worden, aangezien binnen ons cohort alle *baseline possible* bvFTD diagnoses herzien zijn na 2 jaar. Daarnaast werd er gevonden dat ook bij een deel van de *probable* bvFTD patiënten de diagnose herzien moest worden na 2 jaar. Er werd bij één patiënt een C9orf72 mutatie aangetroffen. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de bvFTD-patiënten en de 'bvFTD'-patiënten die na 2 jaar toch een psychiatrische diagnose kregen wat betreft de scores op de cognitieve screeningslijsten en de hetero-anamnestiche vragenlijsten.

Concluderende opmerkingen

Het onderzoeken en kwantificeren van afwijkend gedrag is lastig en er is geen absolute generaliseerbare grens te trekken tussen normaal en abnormaal gedrag. Toch zijn de wetenschap en wetenschappelijke literatuur gebaat bij onderzoek naar afwijkend gedrag en bij consistent gebruik van de terminologie. Het frontaal syndroom heeft een heterogene etiologie en het belang bvFTD te identificeren uit deze groep is evident.

De in dit proefschrift beschreven LOF-studie is de eerste prospectieve studie die zich richt op vroegdiagnostiek van bvFTD door een neuropsychiatrisch cohort te onderzoeken.

In dit prospectieve cohort met gedragsstoornissen had iets meer dan een derde de diagnose bvFTD, een derde een psychiatrische diagnose en de rest een andere neurologische diagnose.

De onderzochte biomarkers, MRI, [¹⁸F]FDG-PET en liquor, droegen alle bij aan het neuropsychiatrische diagnostische proces op het moment van eerste beoordeling. Aan de beeldvorming, vooral aan de [¹⁸F]FDG-PET, werd de meeste diagnostische waarde toegekend. De algemene demografische kenmerken en veel gebruikte testen zoals de MMSE onderscheidden echter niet tussen de diagnostische hoofdgroepen. Een hoge mate van stereotypie is wel suggestief voor bvFTD en dat geldt in mindere mate ook voor een hoge mate van ontremming.

De FTDC-criteria uit 2011 zijn sensitiever dan de oudere set criteria, maar ook minder restrictief. Zowel de klinische symptomen van patiënten met een psychiatrische stoornis als de afwijkingen die bij hen op de functionele beeldvorming gezien worden, kunnen het beeld van bvFTD nabootsen. Dit werd duidelijk door de frequente diagnostische twijfel in de spreekkamer, maar volgde ook uit de resultaten van de studie. Het 'nabootsen' van bvFTD door psychiatrische stoornissen vermindert de specificiteit van de criteria en illustreert een groot nadeel bij het gebruik van deze criteria. Nauwkeurige multidisciplinaire follow-up van een neuroloog en psychiater dragen bij aan accurate diagnostiek en lijken de betrouwbaarheid van de diagnose op de langere termijn in belangrijke mate ten gunste te beïnvloeden. De multidisciplinaire follow-up van de bvFTD-patiënten binnen het LOF-cohort resulteerde in een belangrijk aantal diagnose-herzieningen. Dit suggereert dat de multidisciplinaire follow-up van nog groter belang is dan de multidisciplinaire

beoordeling op het moment van presentatie. Tevens toonde deze resultaten een noodzaak tot terughoudendheid bij het stellen van de diagnose *possible* bvFTD, aangezien die alle werden herzien na 2 jaar. Ook duiden de *follow-up* resultaten op een overschatting van de eerder gevonden waarde van de 'typische FTD'-afwijkingen op de [¹⁸F]FDG-PET.

Nieuwe beeldvormende technieken, het onderscheidende vermogen van testen naar de sociale cognitie of een manier om de lijdensdruk te kwantificeren lijken veelbelovend, maar moeten nog prospectief onderzocht worden in een vergelijkbaar neuropsychiatrisch cohort. Er lijken goede redenen te zijn om beginnende gedragsstoornissen te benoemen en deze patiëntengroep goed te volgen gedurende een aantal jaar, beeldvorming te verrichten en laagdrempelig genetisch onderzoek in te zetten, aangezien het een prodromaal beeld van bvFTD kan zijn, maar ook van een laat-ontstaan psychiatrisch beeld. Voor deze prodromale groep zou een term als 'milde gedragsmatige beperkingen' (*mild behavioral impairment*) om die reden dus passender zijn dan de nu gebezigde term '*bvFTD phenocopy syndrome*'.