

# Nederlandse samenvatting

## Voorwoord

### *Verbinding tussen klinische praktijk en wetenschap*

Patiënt A, een 55-jarige man, banketbakker, getrouwd en vader van twee puberende kinderen, werd in 2011 opgenomen op een afdeling neuro- en ouderenpsychiatrie vanwege twijfel aan de reeds in 2008 bij hem gestelde diagnose gedragsvariant Frontotemporale dementie. De voorgeschiedenis van patiënt tot 2008 was zowel in psychiatrisch als somatisch opzicht blanco. Zijn psychiatrische en neurologische familieanamnese was negatief.

In 2008 werd patiënt opgenomen in een algemeen ziekenhuis wegens cognitieve problemen en gedragsveranderingen waar bij neuropsychologisch onderzoek executieve functiestoornissen werden vastgesteld; beginnende bvFTD werd als mogelijke diagnose geopperd. Voor een tweede mening kwam patiënt enkele maanden later bij een geheugenpoli van een universitair ziekenhuis. Zijn echtgenote voerde veelal het woord en vermeldde dat patiënt sinds ruim een jaar toenemend dwangmatig en ontremd gedrag vertoonde, rigide en inflexibel was en dat zijn dagelijkse zelfzorg en hygiëne was verminderd. Hij maakte een apathische en emotioneel vervlakte indruk en er leek weinig lijdensdruk. Patiënt liet het onderzoek gelaten over zich heen komen en gaf weinig blijk van inzicht in zijn situatie. Bij het neuropsychologisch onderzoek bleken opnieuw executieve stoornissen. Een MRI-cerebrum in 2008 toonde geen duidelijke afwijkingen en op FDG-PET opnames werd bipariëtaal hypometabolisme waargenomen. Vanwege het overtuigende klinisch beeld, de hetero anamnese en de ondersteunende uitslag van het neuropsychologisch onderzoek werd de waarschijnlijkheidsdiagnose bvFTD gesteld. Patiënt werd afgekeurd voor zijn werkzaamheden als banketbakker en bracht vervolgens zijn tijd veelal thuis bij zijn gezin door. De familie van patiënt legde zich bij de gestelde diagnose neer en de dochter van patiënt bracht via een tijdschrift naar buiten een relatief jonge demente vader te hebben.

Patiënt kwam onbedoeld pas in 2011 voor een vervolgspraak op de geheugenpoli van hetzelfde universitair medisch centrum alwaar hij opnieuw een affectief vlakke indruk maakte. Op basis van anamnese en heteroanamnese bleek er geen progressie te zijn van zijn gedragsproblemen. Er werden opnieuw een MRI-cerebrum en FDGPET verricht die een ongewijzigde uitslag lieten zien ten opzichte van 2008. Wegens het ontbreken van aanwijzingen voor een progressief beloop in zowel klinisch opzicht als bij aanvullend onderzoek ontstond twijfel aan de gestelde diagnose bvFTD. Patiënt werd daarop doorverwezen naar een afdeling neuro- en ouderenpsychiatrie voor een klinisch diagnostische opname. Tijdens anamnese bij opname op de afdeling vertelde patiënt dat hij toenemend problemen had ervaren in zijn gezin sinds hij meer tijd thuis doorbracht. Er bleken regelmatig wrijvingen te zijn. Ook had patiënt vaker behoefte aan seksueel contact dan zijn echtgenote

waarbij hij aangaf zich wel te kunnen beheersen. Patiënt vond dat hij de afgelopen jaren niet veranderd was en hij schreef de conflicten toe aan interacties tussen hem en de andere gezinsleden.

Tijdens zijn arbeidzame leven had hij naar eigen zeggen geen problemen ervaren behoudens geringe overzichtsproblemen tijdens nachtdiensten als hij meerdere bestellingen tegelijk had. Naast zijn gezin had patiënt weinig vriendschappelijke contacten opgebouwd. Bij psychiatrisch onderzoek imponeerde zijn intelligentie lager dan gemiddeld en viel breedsprakigheid op. De Mini Mental State Examination (MMSE) bedroeg 28 uit 30, met een verminderde recall en oriëntatie in plaats, en zijn score op de Frontal Assessment Battery was eveneens hoog : 17 uit 18. Bij het uitleggen van de betekenissen van spreekwoorden bleek dat patiënt slechts een beperkt aantal spreekwoorden kende maar wel tot abstraheren in staat was.

Gedurende de opname werden uitgebreide heteroanamneses verricht met zowel echtgenote, dochter als een vroegere collega van patiënt. Zijn echtgenote gaf opnieuw aan dat er sinds 4 jaar toenemend sprake was van gedragsveranderingen bij patiënt met inflexibiliteit, slordigheid, agressie, verminderde zelfzorg en seksuele ontremming. Zijn dochter vertelde dat er sinds ongeveer 4 jaar problemen waren met vader door geheugenlacunes en hinderlijk beschermend gedrag jegens haar. Volgens haar was er geen sprake van ontremming, dwangmatig of stereotype gedrag, apathie of interesseverlies. In de heteroanamnese verstrekt door een voormalig collega van patiënt werd naar voren gebracht dat patiënt tijdens nachtdiensten soms moeite had om overzicht te houden maar dat er geen gedragsveranderingen waren opgevallen, ook niet in de periode direct voorafgaand aan de gestelde diagnose in 2008.

Uit de biografie kwam naar voren dat patiënt het op het werk en in zijn privé-situatie in complexe situaties vaak moeilijk heeft gevonden om voor zichzelf op te komen. In het contact met anderen nam hij vaak een afhankelijke positie in en handelde hij conflict vermijdend. De diagnose bvFTD had hij in 2008 geaccepteerd ondanks uitblijvende herkenning van het beeld en sindsdien had hij geen stappen ondernomen om kenbaar te maken dat hij het eigenlijk niet eens was met deze diagnose.

Er volgde ergotherapeutisch onderzoek (Assessment of Motor en Process Skills (AMPS)) waarbij hij de meest moeilijke taken probleemloos kon uitvoeren. Een neuropsychologisch onderzoek gedurende opname toonde een laag intelligentieniveau in combinatie met moeite met het verdelen van de aandacht. In vergelijking met eerder onderzoek werd geen achteruitgang geobjectiveerd. De gevonden afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek leken het meest passend bij het beperkte uitgangsniveau.

Klinische observaties brachten verder naar voren dat patiënt regelmatig bevestiging zocht voor zijn lijdensdruk in de gezinssituatie. Er werd geen ontremming, mentale inflexibiliteit, dwangmatig gedrag, decorumverlies, executieve functiestoornissen, affectvervlakking of stereotype gedragingen waargenomen. Ook van bothedheid, egoïsme of apathie bleek geen sprake. Daarentegen leek er in diagnostisch opzicht sprake van een man met een beneden gemiddelde intelligentie met afhankelijke en vermijdende trekken in de persoonlijkheid met relatieproblemen. Concluderend werden er geen aanwijzingen gevonden die de diagnose frontotemporale dementie konden ondersteunen en deze diagnose werd aldus verworpen. Patiënt gaf aan hierdoor gerustgesteld te zijn, echtgenote vond dit aanvankelijk moeilijk maar beiden konden hierin uiteindelijk acceptatie vinden.

## **INLEIDING**

### **De gedragsvariant van Frontotemporale dementie**

De patiënt uit het voorwoord had volgens zijn echtgenote een frontaal syndroom: apathie, ontremming en dwangmatig gedrag. Op het moment dat bij hem de diagnose gedragsvariant frontotemporale dementie (bvFTD) gesteld werd voldeed hij aan de op dat moment geldende criteria voor deze progressieve hersenziekte. Om de diagnose frontotemporale dementie te stellen werden in 1994 de eerste criteria opgesteld door de Lund en Manchester groepen. Conform de klinische criteria werd Frontotemporale Lobaire Degeneratie (FTLD) gebruikt als een paraplu term voor progressieve niet-vloeiende afasie (PNFA), semantische dementie (SD) en de gedragsvariant van frontotemporale dementie (bvFTD). In 1998 werden de criteria voor bvFTD bijgewerkt tot de volgende diagnostische kerncriteria: *sluipend begin en geleidelijke progressie, achteruitgang in sociaal functioneren, stoornissen in regulatie van gedrag, emotionele vervlakking en verlies van inzicht* (Neary et al., 1998). Deze criteria uit 1998 hebben veel toepassing gekregen en werden tot recent gebruikt. Er bleken echter meerdere (praktische) bezwaren aan het gebruik van deze criteria waaronder het gebruik van te abstracte omschrijvingen. In 2011 werden de laatste criteria vastgesteld voor de diagnose bvFTD met de volgende kerncriteria: *apathie, ontremming, dwangmatig/stereotype gedrag, verlies van sympathie of empathie,*

*hyperoraliteit en veranderingen in het voedingspatroon, en bij het neuropsychologisch onderzoek: executieve stoornis met relatieve sparing van geheugen- en visuospatiele functies* (Rascovsky et al., 2011). Een belangrijk kenmerk van de criteria uit 2011 is het onderscheid tussen *mogelijke bvFTD* en *waarschijnlijke bvFTD*. Om aan een diagnose van *mogelijke* FTD te voldoen moet er aan ten minste 3 criteria worden voldaan. Uitsluitend indien er sprake is van functionele achteruitgang en van ondersteuning van beeldvormend onderzoek kan er sprake zijn van een diagnose *waarschijnlijke bvFTD*. De diagnose *definitieve bvFTD* is van toepassing indien er pathologisch bewijs is bij post-mortem onderzoek of indien er een pathogenetische mutatie wordt aangetoond.

De patiënt genoemd in het voorwoord zou conform de op dit moment geldende criteria niet zijn gediagnosticeerd met *waarschijnlijke* of *definitieve* bvFTD wegens het ontbreken van ondersteuning van beeldvormend onderzoek, het ontbreken van functionele achteruitgang bij de tweede en derde hetero- anamnese en vanwege de aanwezigheid van een psychiatrische verklaring. De symptomen die kenmerkend zijn voor bvFTD overlappen met de klinische presentatie van psychiatrische aandoeningen. Het is echter nog vaak lastig om in de klinische praktijk bvFTD te onderscheiden van psychiatrische aandoeningen.

### **Het laat ontstaan frontaal syndroom**

Het laat ontstaan frontaal syndroom (LOF) verwijst naar een klinisch syndroom geassocieerd met op latere leeftijd (>45 jaar) ontstane functionele of structurele veranderingen in de frontale cortex hetgeen leidt tot apathie, ontremming of dwangmatig gedrag. Verschillende ziekten, waaronder neurodegeneratieve aandoeningen en psychiatrische stoornissen, kunnen ten grondslag liggen aan een frontaal syndroom. Dankzij recente ontwikkelingen op het gebied van biomarker onderzoek zoals onderzoek van hersenvocht is het makkelijker geworden om in de klinische praktijk onderscheid te maken tussen bvFTD en andere neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer. Het is in de klinische praktijk echter vaak nog heel lastig om bvFTD en psychiatrische aandoeningen van elkaar te onderscheiden. Wereldwijd krijgt tot op heden ongeveer de helft van de patiënten met bvFTD initieel onterecht een psychiatrische diagnose.

### **Psychiatrische diagnoses onderliggend aan het laat ontstaan frontaal syndroom**

Door betrokkenheid van dezelfde frontosubcorticale circuits als bij bvFTD kan een uitgebreid aantal psychiatrische aandoeningen resulteren in eenzelfde frontaal syndroom. Emotionele vervlakking, apathie, spraakarmoede, stereotypie en ontremming kunnen voorkomen bij bvFTD maar zijn ook veelvoorkomende symptomen van psychiatrische aandoeningen zoals depressie, bipolaire stoornis en schizofrenie. Het is echter belangrijk om in een vroeg stadium de juiste diagnose te stellen met name omdat neurodegeneratieve aandoeningen progressief zijn terwijl er in het geval van psychiatrische aandoeningen veelal nog behandelingsmogelijkheden zijn.

### **Doelstellingen van dit proefschrift**

Het eerste doel van dit proefschrift is om klinische handvaten te beschrijven waarmee bij patiënten die zich presenteren met LOF onderscheid gemaakt kan worden tussen bvFTD, andere neurodegeneratieve aandoeningen en psychiatrische aandoeningen. De symptomatische overlap en het onderscheid tussen bvFTD, psychiatrische stoornissen en andere neurodegeneratieve aandoeningen wordt longitudinaal onderzocht. Het tweede doel is om voorspellers te vinden voor progressie bij LOF. Het derde doel is gericht op interventies: het beschrijven van zowel effectieve medicamenteuze symptoom bestrijding bij patiënten met bvFTD als non-farmacologische ondersteuning voor mantelzorgers van dementie patiënten met een laat ontstaan frontaal syndroom.

## **De laat ontstaan frontaal syndroom studie**

De laat ontstaan frontaal syndroom studie (LOF studie) werd opgezet met als doel om het brede spectrum aan ethologiën onderliggend aan LOF te onderzoeken en om bvFTD te onderscheiden van de meest brede relevante differentiaal diagnose. De patiënten werden bij deze studie niet geïncludeerd op basis van hun onderliggende aandoening maar op basis van symptomen waardoor het de dagelijkse klinische praktijk goed representeert.

Patiënten werden in de LOF studie geïncludeerd indien er sprake was van een Laat Ontstaan Frontaal syndroom gedefinieerd als zijnde de aanwezigheid van apathie, ontremming of dwangmatig gedrag ontstaan na het 45<sup>e</sup> levensjaar. Patiënten werden geïncludeerd via het Alzheimercentrum VUmc of GGZinGeest te Amsterdam, Nederland, tussen April 2011 en Juni 2013. Op baseline en na 1 en 2 jaar follow up vond uitgebreide diagnostiek plaats door zowel neuroloog als psychiater waarbij ook onderzoek van hersenvocht en herhaald beeldvormend en neuropsychologisch onderzoek plaatsvond. Indien MRI van de hersenen niet conclusief was werd aanvullend ter diagnostiek PET onderzoek van de hersenen verricht.

## **SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN**

### **Deel 1. De gedragsvariant van frontotemporale dementie en psychiatrische stoornissen**

In deel 1 van dit proefschrift hebben we ons gewijd aan het beschrijven van de belangrijkste klinische overeenkomsten tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen. In hoofdstuk 2 onderzochten we hoe vaak patiënten met *waarschijnlijke* en *definitieve* bvFTD voldoen aan formele criteria voor een psychiatrische stoornis in vergelijking met patiënten met andere neurodegeneratieve aandoeningen en patiënten met een primair psychiatrische diagnose. Tevens onderzochten we hierbij de aard van de psychiatrische stoornis waaraan voldaan werd en psychiatrische prodromen in de verschillende diagnostische groepen. Er werd gebruik gemaakt van het MINI Internationaal Neuropsychiatrisch Interview (MINI) om te onderzoeken of voldaan werd aan formele criteria voor een psychiatrische aandoening. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek was dat patiënten met *waarschijnlijke* en *definitieve* bvFTD niet significant vaker voldoen aan de criteria voor een psychiatrische aandoening dan patiënten met een andere neurodegeneratieve aandoening maar wel significant minder vaak dan patiënten met een primair psychiatrische diagnose. Dit is een opvallende bevinding omdat eerder onderzoek heeft laten zien dat patiënten met bvFTD in de praktijk vaker verward worden met patiënten met een psychiatrische stoornis dan patiënten met andere neurodegeneratieve aandoeningen. Hoewel de gelijkenis dus groot kan zijn, laat hoofdstuk 2 van dit proefschrift zien dat het in de praktijk zinvol kan zijn om formele criteria voor een psychiatrische stoornis te gebruiken omdat bvFTD patiënten daar minder vaak aan voldoen men op het eerste gezicht zou kunnen verwachten. BvFTD patiënten vertonen vaak ‘vreemd gedrag’ maar voldoen dan niet direct aan formele criteria voor een psychiatrische aandoening. Indien zij wel voldoen aan de formele criteria voor een psychiatrische aandoening komen stemmingsstoornissen het meest voor. We vonden tevens dat depressie en dysthymie het meest voorkomt als psychiatrisch prodroom bij bvFTD. Dit sluit aan bij eerdere studies waarin hypothesen werden beschreven aangaande depressie als prodroom voor bvFTD en studies waarin depressie voorkomt als familiale risicofactor voor bvFTD. In de studie beschreven in hoofdstuk 3 onderzochten we het brede spectrum van psychotische symptomen bij bvFTD met behulp van de Positieve en Negatieve Symptoom Schaal (PANSS). Het betrof de eerste studie bij patiënten met bvFTD waarbij niet alleen positieve psychotische symptomen meegenomen werden, zoals wanen, hallucinaties en paranoia, maar ook formele denkstoornissen en

negatieve psychotische symptomen zoals affectvervlakking en initiatiefvermindering. We vergeleken de aanwezigheid van psychotische symptomen bij bvFTD patiënten en patiënten met een primair psychiatrische stoornis waarbij tevens sprake was van een frontaal syndroom. We ontdekten dat niet de positieve psychotische symptomen het meest voorkwamen bij bvFTD patiënten (22.7% van de bvFTD patiënten) maar negatieve psychotische symptomen (95.5%) en formele denkstoornissen (81.8%). De symptomen *stereotype denken* en *moeite met abstraheren* onderscheidde bvFTD van psychiatrische stoornissen, terwijl *angst*, *schuldgevoelens* en *spanning* (generieke subschaal van de PANSS) significant vaker werden gezien bij een primair psychiatrische diagnose. De combinatie van deze symptomen verklaarde 75% van de variantie tussen bvFTD en een psychiatrische stoornis.

## **Deel 2. Het onderscheiden van bvFTD van andere neurodegeneratieve aandoeningen en psychiatrische stoornissen**

In deel 2 zijn we ons verder gaan verdiepen in het klinisch onderscheid tussen bvFTD, andere neurodegeneratieve aandoeningen en psychiatrische stoornissen. In hoofdstuk 4 hebben we onderzocht of stoornissen in *sociale cognitie* patiënten met bvFTD onderscheidt van patiënten met een andere neurodegeneratieve aandoening of patiënten met een primair psychiatrische stoornis. Sociale cognitie werd gemeten met behulp van *Ekman faces test* en *Faux pas test*. De *Ekman faces test* is een test waarbij het de bedoeling is om de voornaamste emotie te herkennen bij een foto van een menselijk gezicht. Bij de *Faux pas test* gaat het om het herkennen van een sociaal ongepaste situatie. De belangrijkste bevinding van deze studie was dat bij zowel patiënten met een primair psychiatrische stoornis als bij bvFTD patiënten en patiënten met een andere neurodegeneratieve aandoening sprake was van een beperkte sociale cognitie maar dat ondanks overlappende symptomatologie (het frontaal syndroom), bvFTD zich duidelijk onderscheidde door een significant lagere score op de *Ekman Faces Test*. De *Faux pas test* was niet onderscheidend in de diagnostische groepen. Sociale cognitie bleek daarnaast geassocieerd met alle andere bekende cognitieve domeinen (geheugen, aandacht, tempo, visuospatieële functies en executief functioneren). In de huidige klinische praktijk wordt er bij verdenking op bvFTD bij het neuropsychologisch onderzoek specifiek gelet op executieve stoornissen terwijl onze studie argumenten biedt om de sociale cognitie te beoordelen.

In hoofdstuk 5 hebben we ons gericht op de diagnostische waarde van klinische variabelen en aanvullend onderzoek in het onderscheid tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen. We ontdekten dat *mannelijk geslacht*, *een lage score op de SRI* en de aanwezigheid van *depressieve symptomen* (bepaald met behulp van de Montgomery Asberg Depression Rating Scale-MADRS) goed in staat bleek om onderscheid te maken tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen met een diagnostische waarde van 86%. Deze diagnostische accuratesse werd door beeldvormend onderzoek maar in beperkte mate verhoogd tot 88.4%. Dit onderzoek vormt hiermee aanwijzingen dat bij patiënten met een laat ontstaan frontaal klinische variabelen een relatief goede voorspellende waarde hebben in het onderscheid tussen psychiatrische stoornissen en bvFTD.

## **Deel 3. Ziekte beloop bij het laat ontstaan frontaal syndroom**

In deel 3 hebben we verschillende aspecten van ziektebeloop bij patiënten met een laat ontstaan frontaal syndroom beschreven. In hoofdstuk 6 hebben we patiënten met het zogenaamde *fenocopy syndroom* van frontotemporale dementie bestudeerd. Een van de meest opvallende kenmerken van de nieuwe consensus criteria voor bvFTD, zoals vastgesteld in 2011, is het onderscheid tussen *mogelijke* en *waarschijnlijke* bvFTD. Een deel van de patiënten met *mogelijke* bvFTD vertoont over het verloop van tijd wel klinische achteruitgang en afwijkingen op beeldvormend onderzoek waardoor bij hen de diagnose verandert van *mogelijke* bvFTD in *waarschijnlijke* bvFTD. Er is echter ook een groep patiënten

die tijdens verdere (jarenlange) follow-up geen klinische achteruitgang vertoont en ook geen afwijkingen op beeldvormend onderzoek laat zien terwijl zij klinisch wel duidelijke klinische bvFTD kenmerken blijven vertonen. Indien deze patiënten ook geen genetische mutatie blijken te hebben wordt bij hen gesproken over het *fenocopy syndroom* van bvFTD. Lange tijd was het onduidelijk wat het onderliggend lijden is bij het *bvFTD phenocopy syndroom*. In hoofdstuk 6 hebben we 33 patiënten met het *fenocopy syndroom* grondig onderzocht en vergeleken met een controlegroep van 22 patiënten met *waarschijnlijke* bvFTD. Hieruit bleek dat bij 85.2% van de patiënten met het bvFTD *fenocopy syndroom* psychiatrische en psychologische condities aanwezig waren die tot dit syndroom hebben geleid waarbij het veelal ging om een combinatie van factoren. Cluster C persoonlijkheidsproblematiek, recente ingrijpende levensgebeurtenissen (zoals overlijden van een dierbare of verlies van werk) en relatieproblemen waren de meest voorkomende factoren. Door een focus op ziekte beloop, kwamen door deze studie factoren aan het licht waarbij, in tegenstelling tot bij patiënten met *waarschijnlijke* of *definitieve* bvFTD, behandeling wel degelijk zinvol is omdat de symptomen daarmee kunnen verminderen of in remissie kunnen treden.

In hoofdstuk 7 hebben we ons gericht op het voorspellen van progressie bij het laat ontstaan frontaal syndroom middels klinische en demografische variabelen. Bij dit onderzoek werd *progressie* gedefinieerd als institutionalisatie, overlijden of progressie van frontale of temporale atrofie op *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* na 2 jaar follow-up. *Non-progressie* was gedefinieerd als de afwezigheid van progressie van atrofie op de MRI in combinatie met stabiele of verbeterde scores op de *Mini Mental State Examination (MMSE)* en *Frontal Assessment Battery (FAB)*. Conform de in de wetenschappelijke literatuur heersende hypothese bleek het merendeel van de patiënten die *progressie* toonde na 2 jaar follow-up een neurodegeneratieve aandoening te hebben (82.9%). Opvallend genoeg voldeed slechts 53.6% van de patiënten *zonder progressie* aan de hypothese dat het ging om een psychiatrische aandoening. Naast psychiatrische aandoeningen bleek in deze groep van patiënten *zonder progressie* ook een deel een neurodegeneratieve aandoening te hebben (26.7%) en had het overige deel andere ‘diagnoses’ zoals relatieproblemen (10.7%), subjectieve geheugenklachten (10.7%) en *mogelijke* bvFTD (7.1%). Voorspellers voor progressie waren het vrouwelijk geslacht, stereotypie en een neuropsychologisch profiel met voornamelijk executieve stoornissen en relatieve sparing van episodisch geheugen en visuospatiële functies. Een voorgeschiedenis en familie anamnese belast met psychiatrische stoornissen was voorspellend voor *non-progressie*.

#### **Deel 4. Zorg en interventies bij bvFTD en andere neurodegeneratieve aandoeningen zich presenterend met het laat ontstaan frontaal syndroom**

In deze sectie van het proefschrift hebben we ons gewijd aan ondersteunende interventies voor zowel patiënten als mantelzorgers die te maken krijgen met bvFTD of andere neurodegeneratieve aandoeningen waarbij gedragsveranderingen in het kader van een *laat ontstaan frontaal syndroom* centraal staan. In hoofdstuk 8 wordt een systematische review over farmacologische interventies bij patiënten met bvFTD weergegeven. Alle literatuur tussen 1970 en 2016 werd systematisch bestudeerd en uiteindelijk werden 23 studies geïnccludeerd waarbij randomized controlled trials het grootste aandeel hadden. Het unieke aan deze systematische review was de klinische invalshoek waarbij de farmacologische interventies beschreven werden aan de hand van het effect op de gedragssymptomen conform de bvFTD criteria uit 2011. Gebaseerd op metingen middels de *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* had Trazodon de grootste effecten op de gedragssymptomen bij bvFTD, gevolgd door Rivastigmine en Citalopram.

In hoofdstuk 9 hebben we ons gericht op ondersteunende interventies voor mantelzorgers van dementie patiënten met een frontaal syndroom. Eerder onderzoek heeft herhaaldelijk aangetoond dat de lijdensdruk bij deze mantelzorgers extreem hoog is met vaak ook aanwezigheid van depressieve

symptomen bij deze mantelzorgers. We ontwikkelden een groepsgewijze interventie bestaande uit psycho-educatie, sociale steun en cognitieve gedragstherapie die gedurende een half jaar aan mantelzorgers werd gegeven. Mantelzorgers werden blind gerandomiseerd voor ofwel deelname aan de interventie groep ofwel de controlegroep. Mantelzorgers uit de controlegroep kregen ‘de gebruikelijke zorg’ bestaande uit reguliere bezoeken van patiënt en de mantelzorger aan de medisch specialist. Kwalitatieve en kwantitatieve data werd verzameld voorafgaand en na de interventie. In de interventiegroep werd een toename gevonden van een gevoel van competentie in vergelijking met de controlegroep. Hoewel niet significant verschillend van de controlegroep werd in de interventiegroep ook een afname gezien van lijdensdruk, ervaren stress en depressieve symptomen.

## CONCLUSIE

### **Op weg naar een vroeg onderscheid tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen**

Gedreven door de uitdagingen van de klinische praktijk, was een eerste doel van dit proefschrift om handvaten te bieden die kunnen helpen bij het klinisch onderscheid tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen. In geval van verdenking op bvFTD adviseren we om in het diagnostisch proces in ieder geval de anamnese, lichamelijk en neurologisch onderzoek, de medische voorgeschiedenis, familie anamnese, neuropsychiatrisch onderzoek en een hetero-anamnese bij voorkeur bij meerdere informanten af te nemen. Onze data suggereert dat naast het gebruik van de consensus criteria uit 2011 ook het gebruik van formele criteria voor een psychiatrische stoornis (DSM criteria) zinvol kan zijn. Het screenen van alle patiënten middels de Mini Internationaal Neuropsychiatrisch Interview lijkt te arbeidsintensief te zijn (elk interview duurt een uur) en is daarmee ook niet van toegevoegde waarde. Als een betrokken psychiater echter ook klinisch een sterke verdenking heeft op een psychiatrische stoornis lijkt het toepassen van formele criteria voor een psychiatrische stoornis wel duidelijk van toegevoegde waarde. Ons onderzoek heeft laten zien dat ook het observeren en uitvragen van stereotype gedrag van toegevoegde waarde is omdat het aanwijzingen vormt voor zowel bvFTD als ‘progressie’. De *Stereotypy Rating Inventory (SRI)* lijkt hiervoor een geschikt meetinstrument omdat het in de vragen aan de mantelzorger zowel de ernst als de frequentie van het stereotype gedrag meeneemt. Ook de *MADRS* is een zinvol instrument voor het klinisch onderscheid tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen. De *MADRS* bleek van toegevoegde diagnostische waarde terwijl beeldvormend onderzoek van beperkt belang was voor de diagnostiek. Dit benadrukt het belang om bvFTD en psychiatrische stoornissen zoveel mogelijk reeds op basis van het klinisch beeld te onderscheiden.

In het onderscheid tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen kan ook gebruik van de *PANSS* overwogen worden. In ons cohort van patiënten met een laat ontstaan frontaal syndroom kon driekwart van de variantie van psychiatrische stoornissen versus bvFTD verklaard worden door de *PANSS*. Echter het gebruik van de *PANSS* is arbeidsintensief, is voorbehouden aan daartoe getrainde klinici en het risico op interpersoonlijke variabiliteit is hoog.. In de klinische praktijk is een nauwe samenwerking tussen neuroloog en psychiater daarom meer aan te raden waarbij men zich bewust is van de duidelijke overlap in symptomatologie waaronder ook in het brede palet van psychotische symptomen. Het gebruik van de *PANSS* heeft ons laten zien dat misdiagnose met een psychotische stoornis bij bvFTD veelal wordt veroorzaakt door overlappende negatieve symptomen.

Andere handvaten bruikbaar voor het onderscheid tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen zagen we tijdens het bestuderen van het ziekte beloop bij het laat ontstaan frontaal syndroom.. Ons onderzoek heeft laten zien dat er veelal een combinatie van meerdere psychiatrische en psychologische condities ten grondslag ligt aan het *bvFTD phenocopy syndroom*. Het betreft veelal een combinatie van psychiatrische en psychologische condities waarbij recente traumatische levensgebeurtenissen, cluster C persoonlijkheidsproblematiek, relatieproblemen en stemmingsproblemen de meest voorkomende oorzakelijke factoren bleken. Bij 9% van de patiënten met een *bvFTD phenocopy syndroom* was er sprake van een beneden gemiddelde intelligentie. Hiermee wordt aanbevolen om specifiek bij patiënten bij wie gedacht wordt aan bvFTD maar die geen progressie vertonen, geen afwijkingen hebben op beeldvormend onderzoek en geen genetische mutatie blijken te hebben in ieder geval ook de intelligentie te testen, de genoemde psychologische en psychiatrische factoren te overwegen en in ieder geval ook meer dan een hetero-anamnese af te nemen.

Een laatste maar niet minder belangrijk handvat voor het klinisch onderscheid tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen kwam naar voren in ons onderzoek naar sociale cognitie bij patiënten met het laat ontstaan frontaal syndroom. Sociale cognitie werd middels de *Ekman 60 Faces test* en de *Faux pas test* gemeten bij patiënten met bvFTD, andere neurodegeneratieve aandoeningen en patiënten met een psychiatrische aandoening. Bij de *Ekman 60 faces test* staat het herkennen van emoties bij middels foto's getoonde gezichten centraal, terwijl het bij de *Faux pas test* gaat om het herkennen van een sociaal ongepaste situatie. BvFTD patiënten hadden een significant lagere score op de *Ekman 60 faces test* en deze test bleek met een goede diagnostische waarde onderscheid te kunnen maken tussen psychiatrische stoornissen, andere neurodegeneratieve aandoeningen en bvFTD. Dit is een veelbelovend resultaat en sluit aan bij hypothesen uit eerdere publicaties. Hiermee raden we dan ook met overtuiging aan om de sociale cognitie te bepalen met in ieder geval de *Ekman 60 faces test* bij patiënten bij wie een verdenking bestaat op bvFTD.

### **Zorg en symptoomverlichting bij het laat ontstaan frontaal syndroom**

Dit proefschrift heeft niet alleen de aandacht gevestigd op handvaten om in de klinische praktijk onderscheid te maken tussen bvFTD en psychiatrische stoornissen maar het belang van symptoomverlichting en zorg voor patiënten en mantelzorgers werd ook benadrukt. In onze studie gericht op symptoomverlichting voor bvFTD patiënten zagen we dat Trazodon, Rivastigmine en Citalopram een gunstig effect kunnen hebben op de gedragssymptomen. Gezien het momenteel nog ontbreken van een oorzakelijke behandeling voor bvFTD patiënten en het gegeven dat met name de naasten van patiënten met bvFTD veel lijdendruk ondervinden van deze progressieve aandoening, is de zorg voor en rondom deze aandoening in belangrijke mate gericht op de mantelzorgers. Gebaseerd op de resultaten van de exploratieve interventie studie die we zelf hebben opgezet, raden we specifieke ondersteuning voor mantelzorgers van dementie patiënten met een frontaal syndroom aan. Een supportgroep waarbij de aspecten psycho educatie, sociale steun en cognitieve gedragstherapie aandacht krijgen lijken zeker zinvol lijdensdruk te verlichten en het gevoel van competentie bij mantelzorgers te versterken.

### **Aanbevelingen voor de toekomst**

Een langere follow up duur van patiënten met een *laat ontstaan frontaal syndroom* is nodig om onze bevindingen te bevestigen. We hebben bij ons onderzoek een follow up duur van 2 jaar gebruikt maar onderzoek heeft tot op heden nog niet uitgewezen of deze gouden standaard voldoende is voor de hoogst haalbare diagnostische zekerheid die *ante mortem* mogelijk is. We bevelen daarnaast klinische

instrumenten aan die het beloop van frontale symptomen objectief kunnen meten. In de klinische praktijk zijn we tot op heden nog afhankelijk van mantelzorgers die de frontale symptomen rapporteren waarbij duidelijk is dat er veel verschillen zijn tussen de mantelzorgers ten aanzien van de weergave van deze symptomen. Zo is er bij patiënten met het *bvFTD phenocopy syndroom* geen progressie van ziekte zichtbaar terwijl mantelzorgers een toename van symptomen rapporteren. Het kunnen objectiveren van het beloop van frontale symptomalogie is niet alleen gewenst in het kader van vervolg van wetenschappelijk onderzoek maar ook met het oog op zorg voor patiënten en naasten zodat na het bespreken van de diagnose ook de eventuele progressie van symptomen besproken kan worden.

We bevelen verder onderzoek aan naar eventuele achteruitgang van bevindingen bij neuropsychologisch onderzoek bij patiënten met een *frontaal syndroom*. De huidige criteria stellen dat er bij patiënten met bvFTD ten minste sprake moet zijn van klinische achteruitgang om te kunnen spreken van *waarschijnlijke bvFTD*. De vraag is echter of er bij patiënten met een psychiatrische aandoening, zich presenterend met een *frontaal syndroom* niet ook sprake kan zijn van achteruitgang, bijvoorbeeld bij neuropsychologisch onderzoek, en hoe zich dit verhoudt tot bvFTD patiënten en patiënten met andere neurodegeneratieve aandoeningen.

Een aanpassing van de huidige criteria voor bvFTD wordt voorts aanbevolen ten behoeve van een betere diagnostische accuraatheid bij patiënten met een *laat ontstaan frontaal syndroom*. Ten eerste wordt toevoeging van beoordeling van sociale cognitieve bij deze patiënten aanbevolen. Ten tweede zijn er voldoende aanwijzingen om genetische screening, specifiek ten aanzien van C9orf72 mutatie, mee te nemen in diagnostisch onderzoek, met name vanwege het langzaam progressieve beloop en de soms atypische presentatie met voornamelijk psychiatrische symptomen bij bvFTD voortkomend uit deze mutatie. Daarnaast laten zowel de klinische symptomen als functioneel beeldvormend onderzoek, zoals PET en SPECT onderzoek, overlappende resultaten zien bij bvFTD patiënten en patiënten met een psychiatrische stoornis. Psychiatrische bvFTD ‘mimics’ moeten in een zo vroeg mogelijk stadium herkend worden en niet onnodig de diagnose bvFTD krijgen. Zorgvuldige diagnostische follow-up, door zowel een neuroloog als psychiater is geïndiceerd, specifiek bij deze groep van bvFTD ‘mimics’, om de betrouwbaarheid van diagnoses op de lange termijn te waarborgen.