

Frontotemporale dementie: een uitdaging in de klinische praktijk

Frontotemporal dementia: a diagnostic challenge

Drs. E.L. van der Ende¹, dr. E. van den Berg², dr. H. Seelaar³, dr. M.P. Coesmans⁴, prof. dr. M.W. Vernooij⁵, prof. dr. J.C. van Swieten⁶

SAMENVATTING

Frontotemporale dementie (FTD) is een neurodegeneratieve aandoening met een heterogene symptomatologie. De meest voorkomende vormen zijn de gedragsvariant en de taalvarianten. FTD is geassocieerd met amyotrofe lateraalsclerose. Bovendien behoren progressieve supranucleaire parese en corticobasale degeneratie tot hetzelfde klinisch-pathologische spectrum. Het onderscheid met psychiatrische en andere neurodegeneratieve aandoeningen kan moeilijk zijn. Een correcte diagnose is van groot belang voor de begeleiding van de patiënt en mantelzorger(s). Bij 10-20% van alle FTD-patiënten is sprake van een autosomaal-dominant overervende DNA-mutatie, meestal in de genen *GRN*, *MAPT* of *C9orf72*. Naast een MRI van de hersenen en neuropsychologisch onderzoek kan een FDG-PET-scan en/of lumbaalpunctie bijdragend zijn in de diagnostiek. Biomarkers ter ondersteuning van de klinische diagnose FTD en als surrogaatuitkomstmaten in toekomstige medicatietrials zijn de afgelopen tijd sterk in ontwikkeling. Naast begeleiding door een casemanager en opvang in centra voor (jong) dementerenden, kan medicamenteuze behandeling verlichting van de gedragsproblemen geven.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(3):87-93)

SUMMARY

Frontotemporal dementia (FTD) is a heterogeneous neurodegenerative disorder characterised by predominant changes in behaviour or language disturbances. FTD is associated with amyotrophic lateral sclerosis. Furthermore, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration are part of the same clinicopathologic spectrum. Differentiation between FTD and psychiatric and other neurodegenerative disorders is frequently challenging. A correct diagnosis is of utmost importance for appropriate management and support of the patient and caregivers. In 10-20% of patients, an autosomal dominant DNA-mutation is found, most commonly in one of the following genes: *MAPT*, *GRN* or *C9orf72*. Besides neuropsychological assessment and MR imaging of the brain, FDG-PET imaging and lumbar puncture may be contributory in the differential diagnosis. In recent years, much research has focused on the development of biomarkers that facilitate the diagnosis of FTD and can be of use in upcoming therapeutic trials. Pharmacological treatment may be beneficial in dealing with problematic behavioural symptoms.

INLEIDING

Frontotemporale dementie (FTD) is een neurodegeneratieve aandoening met zowel een preseniel (<65^e jaar) als seniel (>65^e jaar) begin. Het ziektebeeld is minder zeldzaam dan

van oudsher werd gedacht, en is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende vorm van preseniele dementie.¹ De diagnose FTD is in de klinische praktijk vaak lastig te stellen door de subtiele veranderingen in de beginfase, de heteroge-

¹arts-onderzoeker neurologie, afdeling Neurologie, ²klinisch neuropsycholoog, afdeling Neurologie, ³aios neurologie, afdeling Neurologie, ⁴psychiater, afdeling Psychiatrie, ⁵neuroradioloog, afdeling Radiologie, ⁶neuroloog, afdeling Neurologie, allen FTD expertisecentrum en Alzheimercentrum Erasmus MC, Rotterdam.

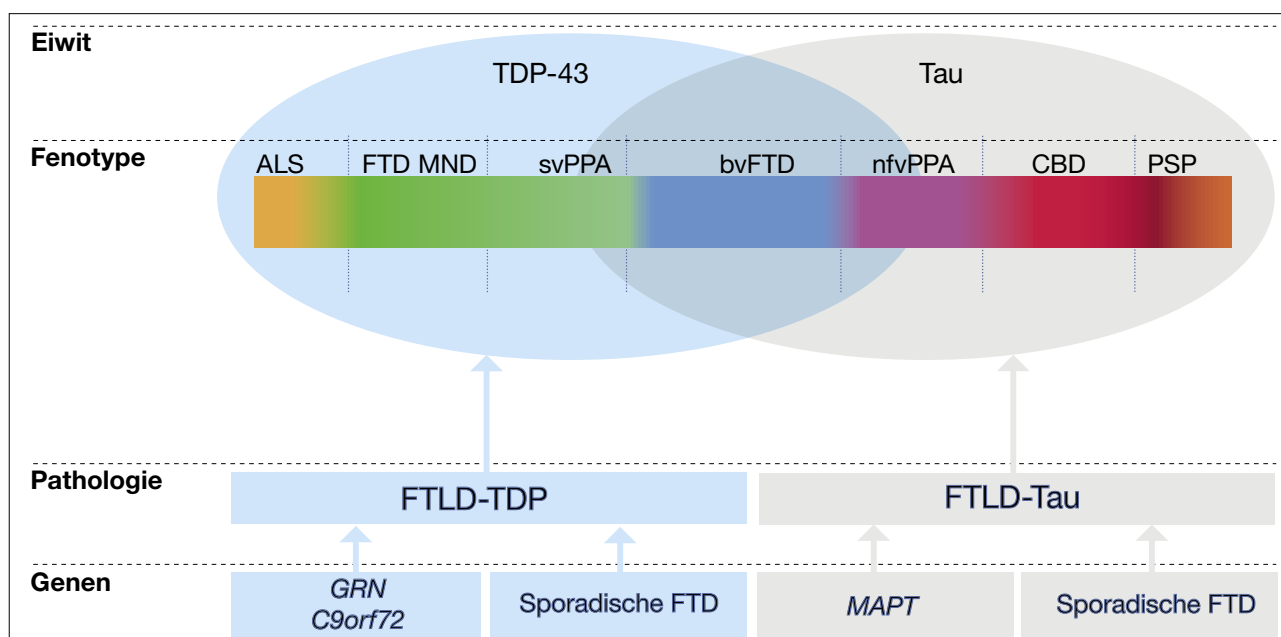
Correspondentie graag richten aan: prof. dr. J.C. van Swieten, neuroloog, Erasmus MC, afdeling Neurologie, Kamer Ee-987f, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 64 77, e-mailadres: j.c.vanswieten@erasmusmc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diagnostiek, frontotemporale dementie, primair progressieve afasie.

Keywords: diagnostics, frontotemporal dementia, primary progressive aphasia.

ONTVANGEN 29 MEI 2018, GEACCEPTTEERD 27 SEPTEMBER 2018.



FIGUUR 1. Klinisch, genetisch en pathologisch spectrum van frontotemporale demetie (FTD). Genetische vormen van FTD hebben een voorspelbare pathologie: *GRN*- en *C9orf72*-mutaties leiden tot TDP-pathologie, *MAPT*-mutaties leiden tot tau-pathologie. Aan de hand van het klinische beeld kan de onderliggende neuropathologie echter niet goed worden voorspeld. *TDP-43*=TAR DNA binding protein 43, *ALS*=amyotrofe lateraalsclerose, *FTD MND*=frontotemporale demetie met motorneuronziekte, *svPPA*=semantische demetie, *bvFTD*=gedragsvariant van FTD, *nfvPPA*=progressieve niet-vloeiende afasie, *CBD*=corticobasale degeneratie, *PSP*=progressieve supranucleaire parese, *FTLD-TDP*=frontotemporale lobaire degeneratie. *Figuur bewerkt uit Meeter et al.*¹⁷

niteit in symptomatologie en de gelijkenis met andere aandoeningen, waaronder psychiatrische ziekten.² Een correcte diagnose is van groot belang om behandelbare ziekten uit te sluiten, en omdat FTD een andere begeleiding van patiënt en partner vraagt dan andere vormen van demetie. Dit artikel geeft een overzicht van de diagnostische overwegingen en valkuilen bij FTD.

KLINISCH, GENETISCH EN PATHOLOGISCH SPECTRUM

FTD wordt in het beginstadium gekenmerkt door sluipende gedrags- of taalstoornissen en heeft een gemiddelde ziekte-duur van 2 tot 8 jaar.^{3,4} Er worden verschillende subtypen onderscheiden: de gedragsvariant ('behavioural' variant; bvFTD), de taalvariant (primair progressieve afasie; PPA) en varianten waarbij tevens piramidale, extrapiramidale of voorhoornverschijnselen voorkomen (zie *Figuur 1*). Een positieve familieanamnese voor demetie wordt bij 30-50% van de patiënten gezien, waarbij een autosomaal-dominant overervende mutatie in het *MAPT*-, *GRN*- of *C9orf72*-gen in 10-20% van de gevallen aanwezig is.¹ Er zijn aanwijzingen voor geografische variatie in mutatiefrequentie⁵; onderzoek naar de mutatiefrequentie in Nederland wordt momenteel verricht. Neuropathologisch valt FTD uiteen in twee grote cate-

gorieën: FTD met neerslag van tau-eiwit (FTLD-tau), en FTD met TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43; FTLT-TDP)-pathologie.^{1,6}

bvFTD is de meest voorkomende vorm van FTD en kent een geleidelijk begin van ontremming, initiatiefverlies en apathie, emotionele vervlakking, of dwangmatig en impulsief gedrag. Toegenomen eetlust, ongedurigheid en zelfs zwerfgedrag zijn frequent bijkomende verschijnselen.⁷ De sociale cognitie en executieve functies zijn eerder in het ziektebe- loop gestoord dan andere cognitieve functies zoals het geheugen en visuoconstructieve vaardigheden. Voorbijgaande wanen of hallucinaties worden bij ongeveer 20% van de patiënten gerapporteerd.⁸ De diagnose wordt gesteld aan de hand van klinische consensuscriteria, waarin onderscheid wordt gemaakt tussen mogelijke, waarschijnlijke en zekere bvFTD (zie *Tabel 1*, op pagina 89).⁷

Door ontbrekend ziekte-inzicht is de autoanamnese met betrekking tot gedragsveranderingen onbetrouwbaar. Een goede heteroanamnese is dan ook onontbeerlijk om tot een correcte diagnose te komen.

PPA is een progressieve taalstoornis, waarbij overige cognitieve functies en het gedrag initieel onveranderd zijn.⁹ Er

TABEL 1. Diagnostische criteria voor de gedragsvariant van frontotemporale dementie (bvFTD).⁷

<p>1. Patiënt vertoont progressieve veranderingen in cognitie en/of gedrag die niet worden verklaard door een niet-neurodegeneratieve of andere psychiatrische aandoening.</p>
<p>2. Mogelijke bvFTD: minimaal 3 van de volgende symptomen aanwezig:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Vroeg* in de ziekte ontremd gedrag in minimaal een van de volgende domeinen: <ul style="list-style-type: none"> I Sociaal onaangepast gedrag II Decorumverlies III Impulsief gedrag b. Vroege apathie of inertie c. Vroeg verlies van sympathie of empathie d. Vroeg perseveratief, stereotiep of compulsief gedrag e. Hyperoraliteit en dieetveranderingen zich uitend in minimaal een van de volgende kenmerken: <ul style="list-style-type: none"> I Veranderde voedselvoorkeuren II 'Binge eating' III Niet-eetbare voorwerpen in de mond stoppen f. Bij neuropsychologisch onderzoek: executieve functiestoornissen met relatief sparen van geheugen en visuoconstructieve vaardigheden
<p>3. Waarschijnlijke bvFTD: voldoet aan criteria voor mogelijke bvFTD én:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Klinisch relevante achteruitgang in het functioneren, en b. Beeldvorming passend bij bvFTD <ul style="list-style-type: none"> I Frontotemporale atrofie op CT/MRI II Frontotemporale hypoperfusie of hypometabolisme op PET/SPECT c. Afwezigheid van biomarkers die wijzen op de ziekte van Alzheimer of een ander neurodegeneratief proces
<p>4. Zekere bvFTD: voldoet aan criteria voor mogelijke of waarschijnlijke bvFTD én:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Histopathologisch bewijs voor FTD-pathologie, of b. Aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie
<p><i>*Met 'vroeg' wordt bedoeld: binnen 3 jaar na het begin van de symptomen.</i></p>

worden 3 varianten onderscheiden:

- Progressieve niet-vloeiende afasie ('non-fluent' variant; nfvPPA) wordt gekenmerkt door een trage, hakkende spraak door spraakapraxie met grammaticale fouten.⁹ Het woordbegrip en de objectkennis blijven gespaard, maar het begrip van met name grammaticaal complexe zinnen gaat achteruit.⁹

- Semantische dementie ('semantic' variant; svPPA) wordt gekenmerkt door een gestoord taalbegrip op woord- of objectniveau. Alledaagse voorwerpen worden moeilijker herkend of verkeerd benoemd. De taal is bij deze patiënten, in tegenstelling tot bij nfvPPA, vloeiend en overwegend grammaticaal correct met soms spraakdrang.⁹ De patiënt ontwikkelt een inhoudsloze spraak met hierin semantische parafasieën (woordverwisselingen op basis van betekenis) en omschrijvingen.

- Logopenische progressieve afasie (LPA) wordt, in tegenstelling tot nfvPPA en svPPA, voornamelijk veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer en zelden door FTD.¹⁰ De spraak is traag door het optreden van frequente woordvindpauzes, maar er is geen spraakapraxie. Er treden fonematische parafasieën (woordverwisselingen op basis van klank) op en het herhalen van zinnen verloopt gestoord.⁹

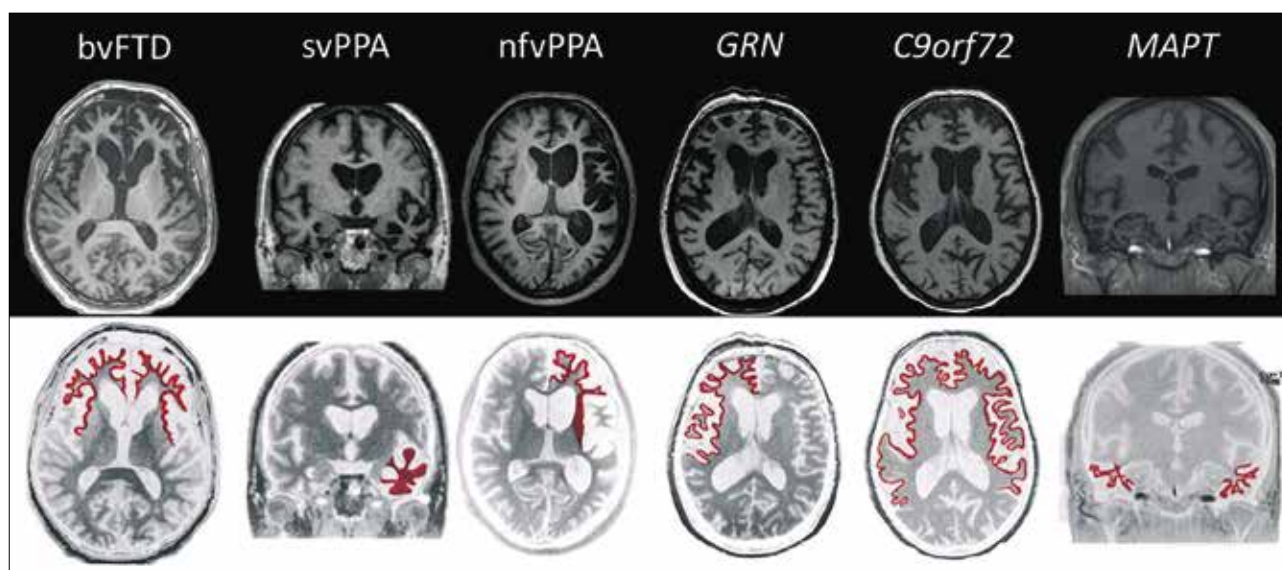
Amyotrofe lateraalsclerose (ALS), gekenmerkt door krachtsverlies en fasciculaties en/of bulbaire verschijnselen als dys-

arthrie en dysfagie, ontwikkelt zich vroeg of laat in het ziekteproces bij circa 15% van de patiënten met FTD, maar wordt soms initieel niet herkend.¹¹ In de anamnese en het neurologisch onderzoek dient dan ook gelet te worden op het voorkomen van deze motorische verschijnselen. Bij een verdenking op ALS kan elektromyografisch onderzoek overwogen worden. Andersom komen bij 30-50% van alle ALS-patiënten cognitieve en gedragsveranderingen voor en voldoet 8% aan de criteria voor bvFTD.¹²

Ten slotte kan FTD zowel in klinische presentatie als pathologisch substraat aanzienlijke overlap vertonen met progressieve supranucleaire parese (PSP) of corticobasale degeneratie (CBD).

AANVULLEND ONDERZOEK NEUROPSYCHOLOGISCH ONDERZOEK

Stoornissen in de executieve functies, sociale cognitie en taal in het neuropsychologisch onderzoek zijn kenmerkend voor FTD.⁷ Deze cognitieve beperkingen kunnen vroeg in het ziektebeloop gemaskeerd of overschaduw worden door uitgesproken gedragsveranderingen. Bepaalde vormen van 'frontaal gedrag', zoals ontremming, apathie en verlies van inlevingsvermogen, zijn niet betrouwbaar te meten met neuropsychologisch onderzoek. De wijze waarop een testprestatie tot stand komt kan toch indicatief zijn voor FTD,



FIGUUR 2. Corticale atrofie in de verschillende subtypen van frontotemporale demantie (FTD). *bvFTD*=gedragsvariant van FTD, *nfvPPA*=progressieve niet-vloeiende afasie, *svPPA*=semantische demantie. *Figuur bewerkt uit Meeter et al.*¹⁷

zoals het reeds starten met de test tijdens de uitleg, of het persevereren in woorden of instructies uit voorgaande tests.¹³

MRI EN LIQUORDIAGNOSTIEK

MRI van de hersenen toont meestal frontale en/of temporale atrofie, terwijl de ziekte van Alzheimer meer temporo-pariëtale atrofie toont.^{7,9} De diverse FTD-subtypen worden gekenmerkt door een typisch patroon van atrofie (zie *Figuur 2*): *bvFTD* door frontale, temporale, insulaire en/of cingulaire atrofie, *nfvPPA* door linkszijdige frontale en insulaire atrofie, en *svPPA* door uitgesproken asymmetrische (meestal linkszijdige) temporale atrofie, waarbij niet alleen de mediale temporaalkwab maar ook de anterieure temporaalpool duidelijk is aangedaan.^{7,14,15} Ook de genetische vormen van FTD onderscheiden zich door specifieke atrofiepatronen: asymmetrische frontotemporo-pariëtale atrofie bij *GRN*-mutaties en symmetrische temporale atrofie bij *MAPT*-mutaties (zie *Figuur 2*).¹⁶

Twee uitzonderingen zijn voor de klinische praktijk belangrijk: 1. Gegeneraliseerde symmetrische atrofie sluit de diagnose FTD niet uit, en wordt met name bij patiënten met *C9orf72*-mutaties gezien.¹⁷ 2. In de vroege fase kan de MRI niet-afwijkend zijn; een recente studie vond een sensitiviteit van 70% (95%-betrouwbaarheidsinterval 52-85%) bij *bvFTD*.¹⁸ Een FDG-PET-scan kan in dat geval uitkomst bieden.¹⁹ FDG-PET toont hypometabolisme (verminderde glucoseopname) in de specifieke hersengebieden die in het verdere verloop van de ziekte atrofie gaan vertonen.^{7,17} Enige voorzichtigheid bij de interpretatie hiervan is geboden, aangezien frontotemporale hypometabolisme ook voor kan ko-

men bij primair psychiatrische aandoeningen.¹⁸

Liquordiagnostiek naar amyloïd- β 42 en (fosfo)-tau wordt gebruikt in het onderscheid met de ziekte van Alzheimer. Bij de ziekte van Alzheimer wordt een verlaagde concentratie amyloïd- β 42 en een verhoogde concentratie (fosfo)-tau gevonden, terwijl bij FTD een niet-afwijkende concentratie amyloïd- β 42 en een niet-afwijkende of licht verhoogde concentratie totaal tau wordt gevonden.²⁰ Enkele FTD-patiënten hebben een alzheimerliquorprofiel door copathologie in het brein.²¹

DIFFERENTIAALDIAGNOSE EN VALKUILEN

De eerste manifestaties bij de gedragsvariant van FTD worden nogal eens aan een niet-neurologische oorzaak toegeschreven, zoals relatieproblemen, levensfaseproblematiek, een burn-out of depressie. Een schijnbaar normaal functioneren zonder geheugenproblemen en het ontbreken van ziekte-inzicht zijn daar voor een belangrijk deel debet aan. Het kost de partner vaak veel moeite om zijn of haar omgeving ervan te overtuigen dat de patiënt verandert.

Sommige patiënten met FTD presenteren zich met relatief veel geheugen- en oriëntatieproblemen en gegeneraliseerde (in plaats van frontotemporale) atrofie op een MRI-scan. Het klinisch onderscheid met de ziekte van Alzheimer kan dan moeilijk zijn, zeker bij een beginleeftijd na het 65^e jaar, zoals bij naar schatting 30% van de FTD-patiënten het geval is.^{3,4} Anderzijds kunnen bij de ziekte van Alzheimer uitgesproken gedragsveranderingen optreden, waardoor het klinische beeld initieel doet denken aan FTD; men spreekt dan van een frontale variant van de ziekte van Alzheimer.²²

Ook het onderscheid met een primair psychiatrische aandoening is niet altijd eenvoudig.² Psychiatrische verschijnselen worden met name bij *C9orf72*-mutatiedragers frequent gerapporteerd.¹⁶ Apathie, interesseverlies en sociaal isolement, zoals veelvoorkomend bij bvFTD, kunnen onterecht worden aangezien voor een depressie.² Wanen en hallucinaties kunnen doen denken aan een ('late onset') schizofrenie, terwijl ontremd gedrag of een dysfore stemming een uiting kunnen zijn van een (hypo)manie bij een ('late onset') bipolaire of persoonlijkheidsstoornis.² Stereotypieën, dwang- of dranghandelingen en verzameldrang kunnen passen bij een obsessieve-compulsieve stoornis of autisme. Het is belangrijk om eventuele psychiatrische pathologie op te sporen, aangezien dit veelal behandelbare aandoeningen zijn met een duidelijk betere prognose. Bij twijfel moet psychiatrische beoordeling worden ingeschakeld.

Gedragsveranderingen en frontale cognitieve stoornissen kunnen de eerste manifestaties van PSP of CBD zijn. Vroeg in het ziektebeloop kunnen de kenmerkende focale neurologische verschijnselen van PSP of CBD ontbreken, wat het onderscheid met FTD soms lastig maakt.

Zeldzamere aandoeningen die in de differentiaaldiagnose kunnen staan zijn auto-immunencefalitis en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

De diagnose bvFTD wordt helaas regelmatig ten onrechte gesteld, wat grote gevolgen kan hebben. In uitzonderlijke gevallen kan familie zelfs aandringen op opname in een psychiatrische kliniek of ondercuratestelling. Bij een verdenking op bvFTD is herbeoordeling van de patiënt over langere tijd doorslaggevend. Bij een deel van de patiënten die voldoen aan de criteria voor mogelijke bvFTD blijkt zelfs na jaren geen progressie op te treden en blijven de bevindingen bij beeldvormend onderzoek niet-afwijkend. Dit wordt het 'bvFTD fenocopy'-syndroom genoemd. De etiologie is tot op heden onbekend; mogelijk speelt psychiatrische problematiek of toch een (zeer traag) neurodegeneratief proces een rol.²³

GENETISCHE DIAGNOSTIEK

Het merendeel van de FTD-patiënten heeft een sporadische vorm. Bij een verdenking op een erfelijke vorm is er een indicatie tot doorverwijzing naar een gespecialiseerd centrum. Genspecifieke klinische manifestaties bij de meest voorkomende genmutaties (*MAPT*, *GRN* en *C9orf72*) kunnen richting geven aan de DNA-diagnostiek: nvfPPA en/of parkinsonisme komt relatief frequent voor bij *GRN*-mutaties, terwijl FTD met ALS of psychiatrische manifestaties de aanwezigheid van een mutatie in *C9orf72* doet vermoeden.¹⁶

Het afnemen van een familieanamnese (bij voorkeur in 3 generaties) is essentieel om het risico op een erfelijke vorm

in te schatten; de arts vraagt dan niet alleen naar dementie, maar ook naar (atypisch) parkinsonisme, ALS en psychiatrische aandoeningen.²⁴ Genetisch onderzoek is geïndiceerd bij een verdenking op erfelijke FTD, om zekerheid omtrent de diagnose en meer duidelijkheid over het risico op de ziekte bij kinderen te krijgen. Genetisch onderzoek bij risicodragers, zoals kinderen van patiënten met genetische FTD, valt voordat zij symptomen hebben buiten de expertise van de neuroloog en vindt plaats bij een klinisch geneticus.²⁴

BEHANDELING EN BEGELEIDING

Spannings- en stemmingsklachten komen veel voor bij mantelzorgers van FTD-patiënten. Dit komt waarschijnlijk door de zware zorglast, gerelateerd aan de sterke karakter- en gedragsveranderingen, taalproblemen, het gebrek aan ziekte-inzicht, en de vaak jonge beginleeftijd. Mantelzorgers voelen zich vaak onbegrepen en kunnen in een sociaal isolement raken.²⁵ Het is voor familie belangrijk om herkenning van hun problematiek te vinden in supportgroepen en lotgenotenorganisaties (eventueel via internet). Voorts zijn er op diverse plaatsen in Nederland dagopvangcentra en verpleeghuizen voor jonge mensen met dementie. Een gestructureerde dagbesteding en het beperken van stimuli en complexe sociale situaties kunnen agitatie, ontremming en andere gedragsproblemen verminderen.²⁶

Patiënten met PPA kunnen baat hebben bij logopedie. Ergo- en fysiotherapie zijn geïndiceerd bij bijkomende motorische problemen en apraxie. Vanwege de prominente gedragsveranderingen en impulsiviteit is het belangrijk om vroeg in het ziektebeloop aandacht te besteden aan zaken als rijvaardigheid en financiën.

Tot op heden zijn er geen medicijnen beschikbaar die het ziekteproces van FTD beïnvloeden. Farmacologische interventies zijn dan ook gericht op afname van de gedragsmatige en psychiatrische symptomen, waardoor het gedrag van de patiënt voor zijn of haar omgeving acceptabeler wordt.²⁵ Selectieve serotonineheropnameremmers als citalopram of paroxetine lijken op de korte termijn een gunstig effect te hebben op agitatie, ontremd gedrag en apathie.²⁷ Bij refractaire gedrags- en psychiatrische problemen kan een laaggedoseerd antipsychoticum, zoals risperidon, een gunstig effect hebben op ontremd of obsessief-compulsief gedrag.²⁷ Een goede monitoring op het ontstaan van extrapiramidale bijwerkingen is hierbij wel geboden. Bij parkinsonisme in het kader van FTD hebben dopaminerge middelen weinig tot geen effect.²⁷

NIEUWE ONTWIKKELINGEN

De afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt in het wetenschappelijk onderzoek naar FTD. De ontwikkeling van

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Frontotemporale dementie (FTD) komt vaker voor dan voorheen werd gedacht en wordt gekenmerkt door geleidelijk ontstane gedrags- of taalstoornissen.**
- 2 Wanen en hallucinaties komen voor bij ongeveer 20% van alle FTD-patiënten en kunnen zelfs de presenterende klacht zijn.**
- 3 Bij een klein deel van de patiënten is sprake van een erfelijke vorm. Bij het afnemen van de familieanamnese is het belangrijk ook te vragen naar aandoeningen die verwant zijn aan FTD.**
- 4 Wanneer er geen ziekteprogressie optreedt en het dagelijks functioneren lange tijd intact blijft, dient de diagnose FTD heroverwogen te worden.**
- 5 Een MRI-scan van de hersenen kan in de vroege fase van FTD niet-afwijkend zijn. Een FDG-PET-scan kan dan uitkomst bieden, aangezien de glucoseopname al vroeg in het ziektebeloop afwijkend is.**
- 6 Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van biomarkers kunnen bijdragen aan (vroeg)diagnostiek en mogelijk een rol spelen bij toekomstige medicatietrials.**

nieuwe biomarkers, die in een vroeg stadium het ziekteproces weerspiegelen, kunnen bijdragen aan vroegdiagnostiek en zijn essentieel om het startmoment van toekomstige medicamenteuze interventies te bepalen. Een veelbelovende biomarker op korte termijn is 'neurofilament light chain' (NfL), wat in een verhoogde concentratie aanwezig is in bloed en liquor bij patiënten met FTD. NfL blijkt bovendien gecorreleerd te zijn met de ziekteduur en overleving en heeft daarmee ook prognostische waarde.²⁸

De ratio tussen fosfo-tau en totaal tau in liquor kan mogelijk FTLD-TDP- van FTLD-tau-pathologie onderscheiden.²⁹

Geavanceerde MRI-technieken als 'diffusion tensor imaging', waarmee witte stofschade wordt afgebeeld, en 'arterial spin labeling', wat de perfusie van de hersenen in kaart brengt, lijken sensitiever te zijn dan het beoordelen van atrofie van de grijze stof alleen.¹⁷

Het onderzoek naar medicijnen voor FTD wordt gehinderd door de heterogene klinische presentatie en onderliggende pathologie. Daarom wordt veel aandacht besteed aan mogelijke aangrijpingspunten bij erfelijke vormen van FTD. Nieuwe medicijnonderzoeken bij patiënten met *GRN*- en *C9orf72*-mutaties gaan binnenkort van start, en kunnen de komende jaren veelbelovende resultaten opleveren.

CONCLUSIE

Vroege herkenning van FTD is van groot belang voor adequate begeleiding van de patiënt en diens familie. FTD blijft ondanks een toegenomen bekendheid een lastige diagnose. Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van biomarkers kunnen bijdragen aan (vroeg)diagnostiek en een mogelijk rol spelen in toekomstige medicatietrials. Verwijzing van patiënten

met een verdenking op FTD naar een gespecialiseerd centrum is zinvol, zeker in het licht van medicatietrials.

REFERENTIES

1. Lashley T, et al. Review: an update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41:858-81.
2. Pose M, et al. The overlap of symptomatic dimensions between frontotemporal dementia and several psychiatric disorders that appear in late adulthood. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:159-67.
3. Kansal K, et al. Survival in frontotemporal dementia phenotypes: A meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016;41:109-22.
4. Coyle-Gilchrist IT, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016;86:1736-43.
5. Blauwendraat C, et al. The wide genetic landscape of clinical frontotemporal dementia: systematic combined sequencing of 121 consecutive subjects. *Genet Med* 2018;20:240-9.
6. Mackenzie IR, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
7. Rascofsky K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-77.
8. Gossink FT, et al. Psychosis in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1099-106.
9. Gorno-Tempini ML, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-14.
10. Spinelli EG, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol* 2017;81:430-43.
11. Burrell JR, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet* 2016;388:919-31.
12. Raaphorst J, et al. A systematic review of behavioural changes in motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13:493-501.

13. Van den Berg E, et al. Qualitative assessment of verbal fluency performance in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017;44:35-44.
14. Pan PL, et al. Gray matter atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:141-8.
15. Rogalski E, et al. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology* 2011;76:1804-10.
16. Snowden JS, et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16:497-505.
17. Meeter LH, et al. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2017;13:406-19.
18. Vijverberg EG, et al. Diagnostic accuracy of MRI and additional [18F]FDG-PET for behavioral variant frontotemporal dementia in patients with late onset behavioral changes. *J Alzheimers Dis* 2016;53:1287-97.
19. Jacova C, et al, Tawankjanachot I, et al. Anterior brain glucose hypometabolism predates dementia in progranulin mutation carriers. *Neurology* 2013;81:1322-31.
20. Ahmed RM, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1426-34.
21. Schoonenboom NS, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012;78:47-54.
22. Ossenkoppele R, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015;138:2732-49.
23. Gossink FT, et al. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:64-8.
24. Quaid KA. Genetic counseling for frontotemporal dementias. *J Mol Neurosci* 2011;45:706-9.
25. Nunnemann S, et al. Caregivers of patients with frontotemporal lobar degeneration: a review of burden, problems, needs, and interventions. *Int Psychogeriatr* 2012;24:1368-86.
26. Wylie MA, et al. Management of frontotemporal dementia in mental health and multidisciplinary settings. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:230-6.
27. Tsai RM, et al. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem* 2016;138:211-21.
28. Meeter LH, et al. Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:623-36.
29. Meeter LH, et al. Clinical value of neurofilament and phospho-tau/tau ratio in the frontotemporal dementia spectrum. *Neurology* 2018;90:e1231-e9.