

# Diagnostiek van frontotemporale dementie in de psychiatrische praktijk: handvatten en valkuilen

W.A. Krudop, F. Gossink, E.G.B. Vijverberg, C.J. Kerssens, N.D. Prins, S. Schouws, A. Dols, Y.A.L. Pijnenburg

- Achtergrond** De gedragsvariant van frontotemporale dementie (gvFTD) vertoont sterke klinische overeenkomsten met primair psychiatrische aandoeningen. Ook komt een op gvFTD gelijkend beeld voor, zonder dat er sprake is van neurodegeneratie.
- Doel** Psychiaters handvatten bieden voor het stellen of uitsluiten van de diagnose gvFTD.
- Methode** Beschrijven van de resultaten van de eerste prospectieve cohortstudie waarbij we patiënten met gvFTD en patiënten met primair psychiatrische aandoeningen gezamenlijk includeren en direct vergelijken. Deze resultaten worden bediscussieerd in het licht van internationale wetenschappelijke ontwikkelingen.
- Resultaten** Bij vermoeden van gvFTD is evidente frontotemporale atrofie bevestigend voor de diagnose. Louter aanwezigheid van de klinische criteria, al dan niet met afwijkingen op functionele beeldvorming, kunnen ook bij primair psychiatrische stoornissen of het FTD-fenokopiesyndroom voorkomen. Een hoge mate van stereotypie, hyperoraliteit, weinig depressieve kenmerken, een gestoorde sociale cognitie en ontbrekende lijdensdruk vergroten de kans op gvFTD. Bij twijfel zijn biomarker- en genetisch onderzoek en follow-up geïndiceerd.
- Conclusies** Een gvFTD-diagnose dient multidisciplinair gesteld te worden. Bij het ontbreken van atrofie of genetische etiologie is grote terughoudendheid geboden in het stellen van gvFTD.

Frontotemporale dementie (FTD) is een neurodegeneratieve aandoening waaronder 3 fenotypen vallen: de gedragsvariant (gvFTD, Engels: *behavioral variant FTD*) en twee vormen van een primair progressieve afasie: semantische dementie en progressieve niet-vloeiende afasie (Neary e.a. 1998; Mesulam e.a. 2014). GvFTD kenmerkt zich door geleidelijk progressieve gedragsverandering en vertoont klinische overlap met een breed scala aan psychiatrische aandoeningen.

## Histopathologie en genetica

Histopathologisch kunnen het microtubulus-geassocieerd-eiwit (MAP)-Tau, *transactive response* (TAR)-DNA-bindend-eiwit-43 en gefuseerd in sarcoomeiwit onderliggend zijn (MacKenzie e.a. 2010). In 20-40% van de gevallen is gvFTD erfelijk, waarbij mutaties in het MAPT-gen, progranuline (GRN)-gen of een C9orf-repeat-expansie kunnen worden gevonden (Simón-Sánchez e.a. 2012).

## Epidemiologie

GvFTD komt even vaak voor bij mannen als vrouwen en manifesteert zich meestal tussen het 40ste en 70ste levensjaar, hoewel er ook patiënten beschreven zijn

van 20 tot ver in de 80 jaar. Van de mensen boven de 65 jaar met dementie in Nederland heeft 3-12% gvFTD. Bij mensen onder de 65 jaar is dit zelfs 20%. De prevalentie van gvFTD wordt geschat op 1,6-10,8 per 100.000 (Coyle-Gilchrist e.a. 2016). De overlevingsduur vanaf start van de symptomen is gemiddeld 8 jaar (Kansal e.a. 2016).

## Diagnostische criteria

In de DSM-5 is ten opzichte van de DSM-IV een verbetering doorgevoerd met het toevoegen van de etiologische diagnoses aan de classificatie neurocognitieve stoornis en met de toevoeging van een sociaal-cognitief domein (Van Assche e.a. 2014). De DSM-5-classificatie 'frontotemporale neurocognitieve stoornis' is gebaseerd op de internationale klinische criteria voor gvFTD (Rascovsky e.a. 2011). Deze consensuscriteria omvatten zes kenmerken, die vroeg in het ziektebeloop aanwezig dienen te zijn: (1) ontremming, (2) apathie, (3) empathieverlies, (4) stereotiep/ compulsief gedrag, (5) hyperoraliteit en (6) neuropsychologisch overwegend executieve disfunctie (tabel 1).

Vanwege de grotere nauwkeurigheid heeft het de voorkeur om het oorspronkelijke artikel te volgen in plaats

## AUTEURS

**Welmoed Krudop**, aios psychiatrie, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht en onderzoeker, Amsterdam UMC, Alzheimercentrum, locatie VUMC, Amsterdam Neuroscience, en afd. Ouderenpsychiatrie, GGZ inGeest, Amsterdam.

**Flora Gossink**, psychiater, centrum ouderen en ziekenhuispsychiatrie, Reinier van Arkel, locatie Jeroen Bosch ziekenhuis.

**Everard Vijverberg**, neuroloog, Alzheimercentrum, Amsterdam UMC, locatie VUMC, Amsterdam Neuroscience, Brain Research Centrum, Amsterdam.

**Cora Kerssens**, psychiater, afd. Ouderenpsychiatrie GGZ inGeest, Amsterdam.

**Niels Prins**, neuroloog, Alzheimercentrum, Amsterdam UMC, locatie VUMC, Amsterdam Neuroscience, Brain Research Centrum, Amsterdam.

**Sigfried Schouws**, klinisch neuropsycholoog, afd. Ouderenpsychiatrie, GGZ inGeest, Amsterdam.

**Annemiek Dols\***, psychiater, Alzheimercentrum, Amsterdam UMC, locatie VUMC, Amsterdam Neuroscience, afd. Ouderenpsychiatrie GGZ inGeest, Amsterdam.

**Yolande Pijnenburg\***, neuroloog, Alzheimercentrum, Amsterdam UMC, locatie VUMC, Amsterdam Neuroscience, Amsterdam.

\*gedeeld laatste auteur.

### Correspondentieadres

Dr. W.A. Krudop, afd. Psychiatrie UMCU, Heidelberglaan 100, 3584 CX, Utrecht.  
w.a.krudop@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(5):366-373

van de vereenvoudigde versie in de DSM-5 (Rascovsky e.a. 2011). De oorspronkelijke criteria hanteren namelijk 3 in plaats van 2 niveaus van waarschijnlijkheid op basis van het aanvullend onderzoek. Bovendien staan de klinische kenmerken verder uitgewerkt met concrete voorbeelden (Rascovsky e.a. 2011). Indien ten minste drie kenmerken aanwezig zijn, kan men van 'mogelijke' gvFTD (*possible* bvFTD) spreken. Bij 3 of meer kenmerken én functionele achteruitgang in de tijd én een MRI- of <sup>18</sup>F-FDG-PET-scan met frontotemporale afwijkingen, kan men de diagnose 'waarschijnlijke' gvFTD (*probable* bvFTD) stellen. Een 'zekere' gvFTD-diagnose (*definite* bvFTD) kan alleen gesteld worden door post mortem pathologische bevestiging of als een causale mutatie aangetoond is (Rascovsky e.a. 2011).

Echter, als exclusiecriteria staat vermeld dat de diagnose gvFTD niet gesteld kan worden als er aanwijzingen zijn voor een psychiatrische origine van de klachten. En evenzo stelt de DSM-5 dat om aan één van de psychiatrische classificaties te voldoen er geen 'medische aandoening' de stoornissen veroorzaakt. Deze wederzijdse uitsluiting zien we terug in de klinische praktijk, waar patiënten vaak over en weer verwezen worden van psychiatrie naar neurologie of geriatrie en vice versa met diagnostische vertraging tot gevolg.

### De klinische praktijk

Er bestaat binnen patiënten met gvFTD grote klinische variabiliteit en de karakteristieke frontale en/of temporale atrofie op beeldvorming is niet altijd zichtbaar

(Josephs e.a. 2006). Stoornissen in de sociale cognitie, waarmee de gedragsveranderingen goeddeels samenhangen, vormen een kernsymptoom en treden vroeg in het beloop op (Lough e.a. 2006). Ook is het ziektebesef en -inzicht vaak afwezig. De (betrouwbaarheid van de) heteroanamnese wordt hierdoor essentieel (Lough e.a. 2006; Hornberger e.a. 2014).

De diagnostische kwaliteit van de criteria uit 2011 is onderzocht (sensitiviteit: mogelijke gvFTD 95%, waarschijnlijke gvFTD 85%; specificiteit: mogelijke gvFTD 82%, waarschijnlijke gvFTD 95%), maar voor de psychiatrische praktijk is van groot belang dat als controlegroepen altijd werd gekozen voor personen zonder psychiatrische klachten of voor patiënten met andere neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer (Rascovsky e.a. 2011).

Echter, om de specificiteit van diagnostische criteria goed te onderzoeken, zou men ook andere controlegroepen moeten includeren. Zo zijn de kerncriteria abstract omschreven symptoomclusters die betrekking hebben op interne afwegingen maken op basis van externe prikkels en het reguleren van impulsen en gedrag. Hierbij zijn executieve functies, maar ook complexe sociaal cognitieve vaardigheden noodzakelijk. Juist primair psychiatrische aandoeningen, waarbij dezelfde frontosubcorticale netwerken zijn betrokken als bij gvFTD, vertonen klinisch sterke overeenkomsten (Tekin & Cummings 2002; Lanata & Miller 2016).

Zo komen veel typische gvFTD-symptomen ook voor bij psychiatrische beelden die op latere leeftijd voor het

**Tabel 1. Diagnostische criteria voor de gedragsvariant frontotemporale dementie (gvFTD) (Rascovsky e.a. 2011)**

<b>I. Voldoet aan criteria voor dementie (functiestoornissen in 2 cognitieve domeinen, niet verklaard door niet-neurodegeneratieve of psychiatrische aandoening).</b>
<b>II. Mogelijke gvFTD: I + ten minste 3 van de volgende symptomen aanwezig:</b>
1. Vroeg in de ziekte ontremd gedrag in ten minste één van de kenmerken:
a. sociaal onaangepast gedrag;
b. decorumverlies;
c. impulsief/onnadenkend gedrag.
2. Vroege apathie of inertie;
3. Vroeg verlies van sympathie of empathie (vaak ook verminderde sociale interesse);
4. Vroeg zich herhalend gedrag, zich uitend in één van drie kenmerken:
a. simpele herhalende bewegingen;
b. compulsieve, complexe rituelen;
c. stereotypische spraak.
5. Hyperoraliteit en dieetverandering zich uitend in één van drie kenmerken:
a. veranderde eetvoorkeuren;
b. <i>binge-eating</i> ;
c. niet eetbare voorwerpen in mond stoppen.
6. Stoornissen in executieve functies met relatieve sparing van geheugen en visuospatiële functies.
<b>III. Waarschijnlijke gvFTD: voldoet aan I + II + alle drie de volgende kenmerken:</b>
1. Klinisch relevante achteruitgang in het functioneren;
2. Bij beeldvorming: a en/of b aanwezig:
a. frontale en/of anterieure temporaalkwabatrofie op CT/MRI;
b. frontale en/of anterieure temporaalkwabhypoperfusie of hypometabolisme op PET/SPECT.
3. Afwezigheid van biomarkers die sterk wijzen op de ziekte van Alzheimer of een ander neurodegeneratief proces.
<b>IV. Zekere gvFTD: voldoet aan II of III + één van de volgende kenmerken:</b>
a. Bekende pathogene mutatie is aangetoond;
b. Histopathologisch bewijs voor FTD;

eerst optreden, zoals sociale terugtrekking en verlies van initiatief (schizofrenie), ontremming en een verhoogde stemming ((hypo)manie), repetitief of ritualistisch gedrag (obsessieve-compulsieve stoornis of een autismespectrumstoornis (ASS)), verminderd ziekte-inzicht (psychotische stoornis of schizofrenie), verminderde executieve functies (schizofrenie of depressie) of stoornissen in de sociale cognitie (ASS, stemmingsstoornissen of schizofrenie) (Alexopoulos 2005; Rascovsky e.a. 2011; Baez e.a. 2013; Weightman e.a. 2014). Hoewel minder frequent, kan gvFTD ook wanen en hallucinaties veroorzaken (Mendez e.a. 2008).

Patiënten met psychiatrische aandoeningen zijn dus veel relevantere controlegroepen voor gvFTD-onderzoek, maar juist zij worden geëxcludeerd. Hierdoor zijn de eerder beschreven diagnostische kwaliteiten van de criteria niet generaliseerbaar naar de neuropsychiatrische praktijk (Rascovsky e.a. 2011). Ditzelfde geldt voor de beschreven diagnostische kwaliteiten van frontotemporale afwijkingen op een MRI-scan van de hersenen of een <sup>18</sup>F-FDG-PET (Rascovsky e.a. 2011).

Voor de ziekte van Alzheimer of Lewy-bodydementie zijn inmiddels redelijk specifieke *biomarkers* ontwikkeld. Het gebrek aan een specifieke biomarker voor gvFTD resulteert regelmatig in diagnostische vertraging of mis-

diagnose met over- of onderbehandeling. Het stellen van een juiste gvFTD-diagnose duurt gemiddeld meer dan 6 jaar en ongeveer 50% van de patiënten met gvFTD krijgt aanvankelijk een psychiatrische diagnose (Woolley e.a. 2011; Van Vliet e.a. 2013).

Bovendien wordt er sinds 2010 met enige regelmaat gerapporteerd over een subgroep die klinisch weliswaar voldoet aan de criteria voor mogelijke gvFTD, maar die geen progressie vertoont (Kipps e.a. 2010). Bij gebrek aan een betere classificatie wordt aan deze groep gerefereerd met de term 'gvFTD-fenokopiesyndroom' (Kipps e.a. 2010). Er is nog geen consensus over hoe deze beelden te duiden, waarmee behandeling en begeleiding vaak uitblijven.

Er is dus geen enkelvoudige methode om op basis van klinische gronden of op basis van aanvullend onderzoek patiënten met gvFTD, met primair psychiatrische en met het gvFTD-fenokopiesyndroom te onderscheiden. Een directe vergelijking tussen deze groepen ontbrak tot dusver.

## DOEL

Klinische handvatten bieden omtrent het differentiëren van gvFTD van primair psychiatrische stoornissen op

basis van de resultaten van de *Late Onset Frontal Lobe syndrome study* (LOF-studie) en de relevante literatuur (Krudop e.a. 2014).

**METHODE**

In dit artikel bespreken wij de voor de psychiatrische praktijk relevantste resultaten uit de observationele prospectieve LOF-studie en plaatsen die in het licht van de internationale literatuur (Krudop e.a. 2014).

In de LOF-studie werden 137 patiënten geïncludeerd, die heteroanamnestisch na hun 40ste gedragsstoornissen zoals apathie, ontremming of dwangmatigheid hadden ontwikkeld (figuur 1), onafhankelijk van de (vermoede) diagnose. Patiënten werden geworven bij het Alzheimercentrum (Amsterdam UMC) en GGZ inGeest en onafhankelijk door een cognitief neuroloog en een ouderenpsychiater beoordeeld.

De standaard testbatterij bestond uit heteroanamnestische gedragsvragenlijsten (*Frontal Behavior Inventory* (FBI), die grofweg enerzijds ontremming en anderzijds overmatige remming/apathie meet, en *Stereotypy Rating Inventory* (SRI)), de *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en *Frontal Assesment Battery* (FAB). Ook werd een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek afgenomen: geheugen, werkgeheugen, executief functioneren, taal, visueel-ruimtelijke functies en sociale cognitie (Krudop e.a. 2014). Verder werden de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), het *Mini Internationaal Neuropsychiatrisch Interview* (MINI) en de *Montgomery*

*Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) afgenomen. Alle patiënten ondergingen een MRI-scan van de hersenen en, indien deze geen verklaring toonde, ook een <sup>18</sup>F-FDG-PET-scan. Zo mogelijk werden DNA en liquor verkregen.

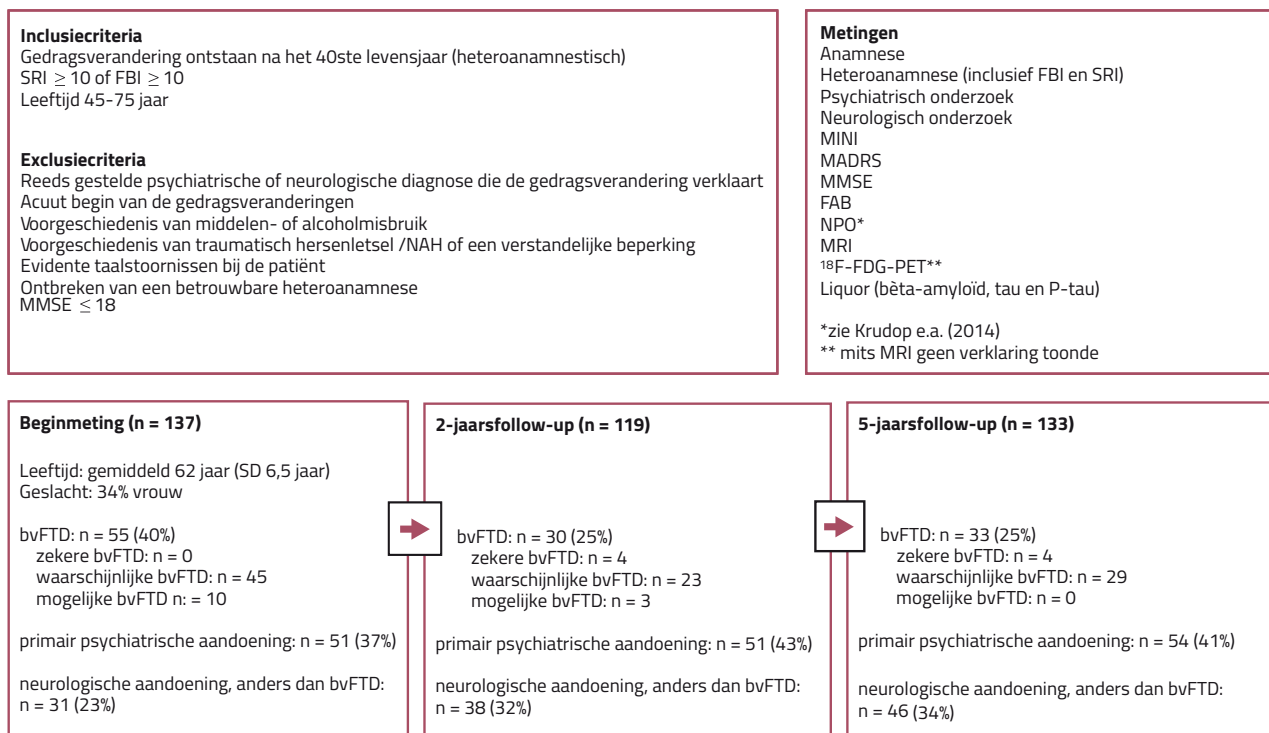
Hierna werd in een multidisciplinair overleg de (werk-) diagnose gesteld en, wanneer geïndiceerd, behandeling ingezet. Patiënten werden multidisciplinair gevolgd: na 2 jaar werden alle onderzoeken herhaald en de definitieve diagnose gesteld, die als standaard werd gebruikt voor het bepalen van de diagnostische waarde van de eerste afname van de testbatterij. Na 5 jaar werd gecontroleerd of de 2-jaarsdiagnose stabiel of gewijzigd was.

**RESULTATEN**

**Diagnoses 0-2 jaar**

In het LOF-cohort had na 2 jaar 40% een gvFTD-diagnose, 37% een primair psychiatrische (veelal *late-onset*) diagnose en 23% een andere neurodegeneratieve aandoening met op de voorgrond staande gedragsstoornissen. In deze laatste groep kwamen de ziekte van Alzheimer, dementie met lewy-lichaampjes, vasculaire dementie en progressieve supranucleaire paralyse het meeste voor (Vijverberg e.a. 2016a). Binnen de psychiatrische diagnoses vormden de stemmingsstoornissen de grootste groep, met ongeveer twee keer zo veel unipolaire depressieve stoornissen (n = 16) als stemmingsepisoden binnen een bipolaire stoornis (n = 7) (Vijverberg e.a. 2016a). Overige psychiatrische diagnoses

**Figuur 1. Opzet van de Laat Ontstaan Frontaalsyndroom(LOF)-studie**



waren schizofrenie, obsessieve-compulsieve stoornis, ASS en een persoonlijkheidsstoornis (alle niet eerder gediagnosticeerd).

Het LOF-cohort illustreerde de diagnostische uitdagingen: bij 24% van de patiënten werd de eerste diagnose bijgesteld binnen 2 jaar. De grootste diagnostische instabiliteit werd gezien bij een eerste *mogelijke* gvFTD-diagnose, die na follow-up toch primair psychiatrisch bleek (Krudop e.a. 2017).

Ook was er een restgroep patiënten die (net) niet voldeden aan een psychiatrische classificatie, maar bij wie een multifactorieel verklaringmodel, waarin persoonlijkheidskenmerken en stemmingsklachten een belangrijke rol speelden, uiteindelijk het meest passend leek (Krudop e.a. 2017). Juist in deze groep bevonden zich relatief veel patiënten met initieel een *mogelijke* gvFTD-diagnose, die later werd herzien. Ook relatieproblemen hadden, gezien het grote belang van de heteroanamnese, een belangrijk effect op de gerapporteerde symptomen van bijvoorbeeld agressie, initiatief- of empathieverlies (Gossink e.a. 2016a; Krudop e.a. 2017).

### Diagnoses na 5 jaar

De diagnostische resultaten na 5 jaar toonden nauwelijks wijzigingen in diagnose sinds de 2-jaarsfollow-up (< 5%). Dit toont aan dat follow-up ten minste 2 jaar moet duren, maar dat verlenging weinig nieuwe diagnostische inzichten oplevert (schriftelijke mededeling, Gossink, 2021).

### Differentiëren op basis van klinische kenmerken

Het LOF-cohort toonde dat screeningsinstrumenten, zoals de MMSE, de FAB en de FBI, waarvan gebruik vaak wordt geadviseerd, geen toegevoegde waarde hadden in het differentiëren van gvFTD van andere patiëntengroepen met gedragsstoornissen (Krudop e.a. 2015).

Wel bleken individuele FBI-items ('verbale apraxie' en 'impulsiviteit' voor gvFTD; 'prikkelbaarheid' juist voor een primair psychiatrische aandoening) voorspellend (Krudop e.a. 2015; Dols e.a. 2016).

De LOF-studie bevestigde de bevinding van eerder onderzoek dat een hoge mate van stereotiep gedrag (hoge SRI) wel indicatief is voor gvFTD (Nyatsanza e.a. 2003; Dols e.a. 2016, Vijverberg e.a. 2017b). Ook bleek dat patiënten met gvFTD weliswaar veel psychiatrische symptomen hebben, maar zelden volledig aan de psychiatrische classificatie voldoen als MINI strikt gehanteerd wordt (Gossink e.a. 2016b). Verder vertonen patiënten met gvFTD weliswaar apathie en anhedonie, maar scores gemiddeld toch significant lager op depressielijsten, zoals de MADRS (Dols e.a. 2016).

Een nieuwe vragenlijst combineert de genoemde gegevens voor het differentiëren van gvFTD en primair psychiatrische aandoeningen; de eerste resultaten zijn positief, maar verdere externe validatie is aangewezen (Ducharme e.a. 2019, 2020).

Tot slot wijst de internationale literatuur op het nut van kwantificatie van lijdensdruk en ziekte-inzicht, aanzien dit bij gvFTD veelal ontbreekt (Hornberger e.a. 2014). Soms ervaren patiënten met gvFTD weliswaar lijdensdruk, maar komt hetgeen waaraan ze lijden niet overeen met de heteroanamnese of het neuropsychiatrisch onderzoek. Zo rapporteren veel patiënten vergeetachtigheid, zonder dat onderzoek dit bevestigt of onverklaarde lichamelijke klachten, waar de familie vooral gedragsveranderingen en gebrekkige sociale cognitie ervaart (Lough e.a. 2006; Waldö e.a. 2014; Fernández-Matarrubia e.a. 2017).

Dat illustreert dat enerzijds een zorgvuldig kwalitatief klinisch onderzoek van belang is, maar anderzijds gestructureerde inventarisaties van stereotypie, depressiesymptomen en ziekte-inzicht bijdragend zijn. Het laatste decennium wordt naast de officieel erkende FTD-varianten ook een overwegend rechts-anterotemporale variant beschreven. Klinisch kenmerkt deze zich door prosopagnosie (niet herkennen van gezichten), dwangmatigheid en obsessief gedrag, (waanachtige) somatisch onverklaarde klachten, verlies van prosodie en soms een licht verhoogde stemming (Kamminga e.a. 2015; Erkoyun e.a. 2020). In een later stadium raakt vaak de linker anterotemporale kwab betrokken en treden semantische stoornissen op (Kamminga e.a. 2015; Erkoyun e.a. 2020).

### Neuropsychologisch onderzoek

In de diagnostische criteria zijn executieve functiestoornissen met relatieve sparing van geheugen en sparing van visuospatiële functies kenmerkend voor gvFTD (Rascovsky e.a. 2011). Enkele kanttekeningen zijn hierbij van belang, aangezien het episodisch geheugen wel degelijk gestoord kan zijn en de typische executieve disfunctie kan uitblijven (Hornberger e.a. 2010; Rascovsky e.a. 2011; Fernández-Matarrubia e.a. 2017). Bovendien vertonen patiënten met een depressie, bipolaire stoornis of schizofrenie vaak een vergelijkbaar disfunctioneel executief profiel (Meesters e.a. 2013; Chan e.a. 2015; Agosta e.a. 2016). Ook het (verbale) geheugen kan zowel bij stemmingsstoornissen als bij gvFTD aangedaan zijn, maar problemen met het benoemen zelf duiden eerder op gvFTD (Snowden e.a. 2019). Onderzoek binnen het LOF-cohort bevestigde dat er nauwelijks onderscheidende testen zijn te vinden tussen gvFTD en primair psychiatrische aandoeningen, met uitzondering van de *Boston Naming Test* (benoemen) en de *Ekman faces test*, die sociale cognitie meet middels gezichtsemotieherkenning (Gossink e.a. 2018; Overbeek e.a. 2019). Hoewel ook bij schizofrenie en in mindere mate bij stemmingsstoornissen een verminderde gezichtsemotieherkenning gevonden wordt, treedt deze bij gvFTD vaak eerder in het beloop op en is ernstiger (Marwick & Hall 2008; Vorspan e.a. 2012; Gossink e.a. 2018; Ducharme e.a. 2020).

Het vermogen zich te verplaatsen in de ander, de zogenaamde *theory of mind* (ToM), is een ander aspect van sociale cognitie en kan zowel bij gvFTD als bij psychiatrische aandoeningen beperkt zijn (Biedermann e.a. 2012; Baez e.a. 2019; Dodich e.a. 2020). In de LOF-studie is de ToM gemeten aan de hand van de *Faux-pastest*, maar deze onderscheidde de groepen niet (Krudop e.a. 2015). Een enkele studie toont het onderscheidend vermogen van observatieschalen van spontaan sociaal gedrag (Rankin e.a. 2008).

### Beeldvorming

Het LOF-cohort bevestigt dat frontotemporale atrofie op een MRI-scan van de hersenen zeer suggestief is voor gvFTD (sensitiviteit 70% (95%-BI: 52-85), specificiteit 93% (95%-BI: 86-97)) (Vijverberg e.a. 2016b). De relatief lage sensitiviteit illustreert dat een aanzienlijk deel van de patiënten nog geen MRI-afwijkingen heeft bij aanmelding bij een arts. Tevens laten patiënten met een pathologische mutatie voor gvFTD een atypisch atrofiepatroon zien, zoals pariëtale of globale atrofie (Vijverberg e.a. 2016b).

Een <sup>18</sup>F-FDG-PET-scan toont radioactief gelabeld glucoseverbruik in de hersenen en identificeert hierdoor hersengebieden die verminderd metabool actief zijn, in een fase vóórdat atrofie optreedt. De lage specificiteit van de <sup>18</sup>F-FDG-PET (68% (95%-BI: 56-79) bij een sensitiviteit van 90% (95%-BI: 66-100) toont dat deze functionele hersenafwijkingen binnen een patiëntengroep met ook primair psychiatrische oorzaken van gedragsverande-

ringen nauwelijks indicatief zijn voor gvFTD (Vijverberg e.a. 2016b).

Schizofrenie, depressie of een bipolaire stoornis hebben een vergelijkbare topografische verdeling van synaptische disfunctie en hypometabolisme (Savitz & Drevets 2009). Het bleek dan ook dat 60% van de fout-positieve <sup>18</sup>F-FDG-PET-scans met frontotemporale hypometabolisme van patiënten met een psychiatrische stoornis was (Krudop e.a. 2017). Voorzichtigheid is dus geboden bij het interpreteren van een <sup>18</sup>F-FDG-PET-scan. De lage specificiteit van de <sup>18</sup>F-FDG-PET-scan en de matige sensitiviteit van MRI-onderzoek komen in onderzoeken zonder psychiatrische controlegroepen onvoldoende naar voren, waardoor hun diagnostische kwaliteiten overschat worden. Wel is de negatief voorspellende waarde van de <sup>18</sup>F-FDG-PET zeer hoog (98% (95%BI: 90-100)).

### Laboratoriumonderzoek

Algemeen bloedonderzoek heeft, behoudens om somatische oorzaken van neuropsychiatrische klachten uit te sluiten, geen toegevoegde waarde.

Liquoronderzoek is in de LOF-studie alleen gebruikt om, zoals de criteria voorschrijven, de ziekte van Alzheimer (verlaagde bèta-amyloidwaarde en verhoogde waarden van tau- en gefosforyleerde tau; P-tau) uit te sluiten (Rascovsky e.a. 2011; Duits e.a. 2014). Recenter onderzoek toont echter dat een P-tau-auratio < 0,15 gvFTD onderscheidt van psychiatrische stoornissen (sensitiviteit 91% en specificiteit 72%) (Meeter e.a. 2018).

## Tabel 2. Handvatten voor klinische praktijk

Symptomen zoals apathie, ontremming, stereotypie, dwangmatigheid, verminderde sociale cognitie of veranderde persoonlijkheid kunnen, wanneer ze ontstaan na het 40ste levensjaar, een gevolg zijn van gvFTD, maar er is ook een uitgebreide psychiatrische differentiaaldiagnose.
Standaard screeningsinstrumenten zoals MMSE, FAB of de totaalscore van de FBI discrimineren niet tussen gvFTD en primair psychiatrische aandoeningen.
Voor gvFTD pleiten: ernstige mate van stereotypie* of impulsiviteit*, hyperoraliteit, slechte score op een taak voor gezichtsemotieherkenning en/of benoemen, afwezige lijdensdruk of ontbreken van ziekte-inzicht.
Voor een primair psychiatrische oorzaak pleiten: hoge mate van prikkelbaarheid*, veel depressiesymptomen* en een ziekte duur langer dan 8 jaar met weinig progressie.
Frontale en/of temporale afwijkingen op MRI-scan van de hersenen kunnen een gvFTD-diagnose bevestigen (goede positief voorspellende waarde). Frontale en/of temporale afwijkingen op functionele beeldvorming sluiten een psychiatrische oorzaak van een laat ontstane gedragsverandering niet uit. Een normaal beeld op de <sup>18</sup> F-FDG-PET-scan heeft een goede negatief voorspellende waarde voor gvFTD.
Genetisch onderzoek is aangewezen bij diagnostische twijfel of een positieve familieanamnese voor gvFTD, ALS of late-onset psychiatrische ziektes.
De C9orf-repeatexpansie kan gvFTD veroorzaken met een zeer langzaam beloop en ook veel psychiatrische symptomen; het beloop is progressiever als het gepaard gaat met ALS.
Er bestaat een op gvFTD gelijkend klinisch beeld zonder afwijkingen bij aanvullend onderzoek en zonder objectieveerbare progressie: het gvFTD-fenokopiesyndroom. Het meest waarschijnlijk is dat dit beeld multifactorieel psychologisch/psychiatrisch bepaald wordt. Verwijzing naar een FTD-expertisecentrum wordt aanbevolen.
Een 'mogelijke gvFTD'-diagnose dient met de grootste terughoudendheid gesteld te worden, aangezien de kans aanzienlijk is dat er sprake is van een atypische psychiatrische aandoening dan wel van het gvFTD-fenokopiesyndroom.

\*We adviseren deze symptomen met een (semi)gestructureerd instrument te scoren.

Nog niet opgenomen in de criteria, maar sinds kort wel aanbevolen door experts zijn bloed- of liquorbepaling van het neurofilament-light(NfL)-eiwit. Verhoging duidt op neurodegeneratie. Verschillende studies toonden AUC's (*area under the curve*) van 0,89-0,99 (Ducharme e.a. 2020). Een afkapwaarde van 1332 pg/ml had een sensitiviteit van 87% en specificiteit van 90% (Vijverberg e.a. 2017a; Ducharme e.a. 2020; Katisko e.a. 2020).

### Erfelijkheid en familieanamnese

In het LOF-cohort werd bij 4 patiënten met gvFTD een pathologische mutatie aangetoond. MAPT- of GRN-mutaties kunnen bijkomend parkinsonisme veroorzaken. De C9orf-repeatexpansie kan naast gvFTD ook amyotrofische laterale sclerose (ALS) veroorzaken en dragers vertonen vaker psychotische en stemmingsklachten dan patiënten met gvFTD zonder deze expansie. Bij vermoeden van (C9orf-)gvFTD hoort het onderzoeken van de aanwezigheid van fasciculaties en piramidale verschijnselen bij het neurologisch onderzoek. Bij dragers van de C9orf-repeatexpansie ziet men vaker een uitzonderlijk langzaam progressief beloop van enkele decennia (Khan e.a. 2012). Hun familieleden vertonen een hogere prevalentie van gvFTD en ALS, maar ook van schizofrenie, suïcide, stemmingsstoornissen en ASS dan controlepersonen. Waarschijnlijk spelen ook modifierende factoren in (epi)genetica en milieu hierin een rol (Silverman e.a. 2019). Bij een onverklaard neuro-psychiatrisch beeld ontstaan na het 40ste levensjaar is het raadzaam een C9orf-repeatexpansie uit te sluiten (Ducharme e.a. 2020; Vismara e.a. 2020). Bij diagnostische twijfel kan overleg met een klinisch geneticus uitkomst bieden.

### Het gvFTD-fenokopiesyndroom

Met toenemende regelmaat worden er patiënten beschreven die voldoen aan het klinische 'mogelijke gvFTD'-beeld, maar die niet achteruitgaan met de tijd en een normaal beeld op de MRI-scan van de hersenen houden (Davies e.a. 2006). Deze groep wordt vooralsnog aangeduid met de beschrijvende term 'gvFTD-fenokopiesyndroom' en de etiologie is onderwerp van internationale discussie. 7-52% van de totale groep met gvFTD-verschijnselen zou deze 'benigne' variant betreffen (Hornberger e.a. 2009; Khan e.a. 2012; Valente e.a. 2019).

Patiënten met het gvFTD-fenokopiesyndroom zijn niet te onderscheiden van patiënten met daadwerkelijke gvFTD op basis van klinische verschijnselen, ziekte duur of heteroanamnestische gedragsvragenlijsten (Hornberger e.a. 2009; Kipps e.a. 2010). MRI noch FDG-PET-scan toont de voor gvFTD kenmerkende afwijkingen (Kipps e.a. 2009). Opvallend is dat het grotendeels mannen betreft en dat ook hier een hoge mate van stereotypie suggestief is voor 'echte' gvFTD (Davies e.a. 2006; Kipps e.a. 2010; Valente e.a. 2019). Eén onderzoek kon beide groepen onderscheiden op basis van geobjectiveerd

ADL-functioneren (Mioshi e.a. 2009). Een heteroanamnestische vragenlijst over het ADL-functioneren in diezelfde groep onderscheidde juist niet (Mioshi e.a. 2009). Gezien het ontbrekende ziektebesef en -inzicht bij patiënten met gvFTD, is de heteroanamnese cruciaal (Rascovsky & Grossman 2013; Hornberger e.a. 2014). Een tweede heteroanamnese mag daarom niet ontbreken bij deze patiëntengroep zonder evidente atrofie (Gossink e.a. 2013).

Op basis van onze eigen bevindingen en de meeste internationale literatuur lijkt een combinatie van psychologische en psychiatrische factoren meest waarschijnlijk ten grondslag te liggen aan het gvFTD-fenokopiesyndroom. Enkelvoudige psychiatrische screening is onvoldoende om dit goed in kaart te brengen, maar zorgvuldige analyse toont vaak een combinatie van cluster C-persoonlijkheidstrekken, doorgemaakte grote levensgebeurtenissen, relatieproblemen en subklinische stemmingsstoornissen of -klachten (Gossink e.a. 2016a; Busse e.a. 2019).

Bij een op gvFTD gelijkend beeld zonder afwijkingen op beeldvorming (en liquor en genetisch onderzoek) en zonder evidente progressie, bestaat er dus een indicatie voor zorgvuldige en brede psychiatrische diagnostiek, met specifieke aandacht voor relationele factoren. Tot slot: neurodegeneratieve aandoeningen en primair psychiatrische stoornissen sluiten elkaar geenszins uit (Onyike 2016; Gossink e.a. 2017). Een depressie of psychose kan immers ook een prodroom van dementie zijn en een reeds bestaande dementie kan patiënten kwetsbaar maken voor een comorbide psychiatrische stoornis.

## CONCLUSIES

Een aanzienlijk deel van de patiënten met een beginnende gvFTD komt vanwege de sterke klinische gelijkenissen met primair psychiatrische aandoeningen in eerste instantie bij de psychiater terecht. De LOF-studie resulteert in de eerste handvatten die differentiatie kunnen ondersteunen, maar een multidisciplinaire aanpak blijft essentieel. We hebben de belangrijkste aanbevelingen die we ontleen aan de LOF-studie samengevat (**tabel 2**). Bij twijfel adviseren we (eenmalige) consultatie van een FTD-expertisecentrum.

De uitgebreidere literatuurlijst is op aanvraag bij de auteur of via het Tijdschrift verkrijgbaar.

## LITERATUUR

- Assche van L, Persoons P, Vandenbulcke M. Neurocognitieve stoornissen in de DSM-5: een kritische bespreking. Tijdschr Psychiatr 2014; 56: 211-6.
- Baez S, Pinasco C, Roca M, Ferrari J, Couto B, García-Cordero I, e.a. Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder. Neuropsychologia 2019; 126.

- Busse C, Pettenuzzo I, Pompanin S, Roiter B, Bernardo G, Zorzi G, e.a. Psychiatric Phenocopy Syndrome of behavioral frontotemporal dementia: behavioral and cognitive fingerprint. *J Alzheimers Dis* 2019; 72: 1159-64.
- Coyle-Gilchrist ITS, Dick KMK, Patterson K, Rodriquez PV, Wehmann E, Wilcox A, e.a. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016; 86: 1736-43.
- Dodich A, Crespi C, Santi GC, Cappa SF, Cerami C. Evaluation of discriminative detection abilities of social cognition measures for the diagnosis of the behavioral variant of frontotemporal dementia: a systematic review. *Neuropsychol Rev* 2020.
- Dols A, Van Liempt S, Gossink F, Krudop WA, Sikkes S, Pijnenburg YAL, e.a. Identifying specific clinical symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia versus differential psychiatric disorders in patients presenting with a late-onset frontal lobe syndrome. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1391-5.
- Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, Seelaar H, e.a. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020; March
- Ducharme S, Pearl-Dowler L, Gossink F, McCarthy J, Lai J, Dickerson BC, e.a. The Frontotemporal Dementia versus Primary Psychiatric Disorder (FTD versus PPD) Checklist: a bedside clinical tool to identify behavioral variant FTD in patients with late-onset behavioral changes. *J Alzheimers Dis* 2019; 67: 113-24.
- Erkoyun HU, Groot C HR, Nelissen A, Rossum J van, Jutten J, Koene T, e.a. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2020; 143: 2831-43.
- Fernández-Matarrubia M, Matias-Guiu J, Cabrera-Martin M, Moreno-ramos T, Valles-Salgado M, Carreras J, e.a. Episodic Memory Dysfunction in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Clinical And FDG-PET Study. *J Alzheimer's Dis* 2017; 57: 1251-64.
- Gossink F, Schouws S, Krudop W, Scheltens P, Stek M, Pijnenburg Y, e.a. Social cognition differentiates behavioral variant frontotemporal dementia from other neurodegenerative diseases and psychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; May: 569-79.
- Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, Krudop WA, Kercklaan BJ, Scheltens PP, e.a. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 64-8.
- Chan H, Stolwyk R, Neath J, Kelso W, Walterfang M, Mocellin R, e.a. Neurocognitive similarities between severe chronic schizophrenia and behavioural variant frontotemporal dementia. *Psychiatry Res* 2015; 225: 658-66.
- Hornberger M, Piguet O, Graham AJ, Nestor PJ. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology* 2010; 74: 472-9.
- Kansal K, Mareddy M, Sloane KL, Minc AA, Rabins P V., McGready JB, e.a. Survival in Frontotemporal Dementia Phenotypes: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41: 109-22.
- Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O, Kontkanen A, Hartikainen P, Korhonen VE, e.a. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J Neurol* 2020; 267: 162-7.
- Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT, Sha SJ, Rutherford NJ, Fong JC, e.a. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 358-64.
- Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 628-32.
- Krudop WA, Dols A, Kerssens CJ, Eikelenboom P, Prins ND, Möller C, e.a. The pitfall of behavioral variant frontotemporal dementia mimics despite multidisciplinary application of the FTDC Criteria. *J Alzheimer's Dis* 2017; 60: 959-75.
- Krudop WA, Kerssens CJ, Dols A, Prins ND, Möller C, Schouws S, e.a. Building a new paradigm for the early recognition of behavioral variant frontotemporal dementia: the Late Onset Frontal Lobe Syndrome study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 735-40.
- Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; May: 501-11.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, e.a. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456-77.
- Valente ES, Caramelli P, Gambogi LB, Mariano LI, Guimarães HC, Teixeira AL, e.a. Phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia : a systematic review. *Alzheimers Res Ther* 2019; 2: 1-15.
- Vijverberg EGB, Dols A, Krudop WA, Peters A, Kerssens CJ, Van Berckel BNM, e.a. Diagnostic accuracy of the frontotemporal dementia consensus criteria in the late-onset frontal lobe syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41: 210-19.
- Vijverberg EGB, Wattjes MP, Dols A, Krudop WA, Möller C, Peters A, e.a. 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.
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The Diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011; 7272: 126-33.