

Lewy lichaampjes, de frontaalkwab, of de ziekte van Alzheimer?

door W.A. van Gool en H.C. Weinstein

Samenvatting

De ziekte van Alzheimer (ZvA) wordt meestal gediagnostiseerd door het uitsluiten van andere oorzaken voor dementie. De diagnostische criteria voor de ZvA van DSM-III-R en van McKhann e.a. (1984) zijn op deze benadering gebaseerd. Recent zijn twee aandoeningen beschreven: diffuse Lewy lichaampjes ziekte (DLLZ) en frontaalkwab dementie (FKD), die soms zoveel overeenkomst met de ZvA vertonen dat wordt voldaan aan de diagnostische criteria voor deze aandoening.

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de literatuur over het klinisch beeld en neuropathologisch substraat van DLLZ en FKD. De implicaties voor patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek van deze twee 'echte' differentieel diagnostische mogelijkheden bij de ZvA worden besproken. Ten slotte wordt een leidraad gegeven voor de differentiatie tussen de ZvA, DLLZ en FKD.

Inleiding

Dementie is een syndroom dat door een groot aantal verschillende ziekten kan worden veroorzaakt, maar dat als geïsoleerde afwijking bij bejaarden meestal berust op de ziekte van Alzheimer (ZvA) (Schulte 1989). De waarde van uitgebreide overzichten van het grote aantal differentieel diagnostische mogelijkheden bij het dementiesyndroom is in de klinische praktijk waarschijnlijk beperkt. Sommige aandoeningen komen vooral op de kinder- en adolescentenleeftijd voor (b.v. GM2 gangliosidosen) en andere ziekten treden alleen op binnen een specifieke en daardoor niet te miskennen context (b.v. AIDS-dementiecomplex). Sommige ziekten zijn uiterst zeldzaam (b.v. ziekte van Kuf) en bij andere aandoeningen worden afwijkingen gevonden, bij voorbeeld op de CT-scan, die snel duidelijk maken dat een patiënt niet aan de ZvA lijdt, maar dat er een andere oorzaak voor de dementie moet zijn (b.v. metachromatische leukodystrofie).

De afgelopen jaren zijn twee aandoeningen beschreven die waarschijnlijk niet zeldzaam zijn en die sterk op de ZvA lijken (Neary 1990).

Het klinisch beeld van de diffuse Lewy lichaampjes ziekte (DLLZ) en de frontaalkwab dementie (FKD), kan zoveel overeenkomst met de ZvA vertonen dat wordt voldaan aan de diagnostische criteria voor deze aandoening zoals deze geformuleerd werden in het DSM-III-R (American Psychiatric Association 1987) of, voor onderzoeksdoeleinden, door McKhann e.a. (1984). In het onderstaande wordt een beknopt overzicht gegeven van deze aandoeningen die deel uitmaken van de 'echte' differentiële diagnose van de ZvA.

Diffuse Lewy lichaampjes ziekte (DLLZ)

In 1976 beschreven Kosaka en anderen een vijfenzestigjarige man die overleed na een ziektebeeld met een dementie in combinatie met rigiditeit (Kosaka 1990). Bij neuropathologisch onderzoek werden evenals bij de ziekte van Parkinson, eosinofiele ronde insluitsels in de hersenstam gevonden, omgeven door een smalle, ogenschijnlijk lege hof: Lewy lichaampjes. Anders dan bij de ziekte van Parkinson bleken de Lewy lichaampjes bij deze patiënt ook wijdverspreid in de neocortex voor te komen. Aanvankelijk werd verondersteld dat dit ziektebeeld een neuropathologische curiositeit betrof, die wellicht uitsluitend in Japan voorkwam. Een aantal recente onderzoeken suggereert echter, dat deze dementie met corticale Lewy lichaampjes ook in andere landen voorkomt en waarschijnlijk niet zo zeldzaam is als oorspronkelijk werd aangenomen. In twee series van opeenvolgende obducties van patiënten met een dementie bedroeg de relatieve frequentie van corticale Lewy lichaampjes ongeveer 20% (Lennox e.a. 1989; Perry e.a. 1990). Hiermee was in beide onderzoeken DLLZ na de ZvA de meest voorkomende vorm van dementie.

In nagenoeg alle publikaties over DLLZ ligt de nadruk op de neuropathologische afwijkingen. De klinische gegevens zijn veelal schaars en altijd retrospectief van karakter. Desalniettemin kan het volgende klinische beeld worden geschetst. De ziekte begint, met enkele uitzonderingen, meestal tussen het 50e en 80e levensjaar. Bij ongeveer de helft van de patiënten vormen psychiatrische symptomen de eerste manifestatie van de ziekte (Burkhardt e.a. 1988; Byrne e.a. 1989; Kosaka 1990; Crystal e.a. 1990). Perry e.a. (1990) beschrijven dat DLLZ vaak begint met acute of sub-acute verwardheid al of niet geassocieerd met visuele hallucinaties en gedragsstoornissen. In de fase waarin de dementie van geringe ernst is, wordt het klinisch beeld vooral bepaald door wanen, agitatie, depressie, angst of hallucinaties (Byrne e.a. 1989; Crystal e.a. 1990). De dementie is progressief en gaat gepaard met amnesie, afasie, apraxie, agnosie en visuospatiële stoornissen (Gibb e.a. 1989; Byrne e.a. 1989). Hiermee heeft de dementie bij DLLZ een 'corticaal' karakter, waarmee het klinisch beeld verschilt van de 'subcorticale' dementie bij de ziekte van Parkinson (Derix en Hijdra 1987). De ernst van de cogni-

tieve stoornissen kan volgens Byrne e.a. (1989) van dag tot dag wisselen. Dit fluctuerend beloop verklaart dat in verschillende studies bij enkele patiënten de diagnose 'vasculaire dementie' werd gesteld, maar in alle gevallen na postmortaal onderzoek kon worden verworpen (Perry e.a. 1989; Byrne 1989). Hoewel bij DLLZ frequent extrapyramidale symptomen voorkomen, zijn deze aanvankelijk weinig ernstig en is er vrijwel nooit sprake van een uitgesproken Parkinson-syndroom. Kosaka (1990) beschrijft rigiditeit en hypokinesie zonder duidelijke tremor en Crystal e.a. (1990) noemen loopstoornissen als vroeg symptoom. In latere stadia kan extreme rigiditeit aanleiding geven tot ernstige invaliditeit (Burkhardt e.a. 1988; Byrne e.a. 1989; Crystal e.a. 1990; Kosaka e.a. 1990). De meningen over de effecten van L-dopa of andere antiparkinson medicatie lopen sterk uiteen. De ziekteduur vertoont grote variabiliteit, patiënten overlijden gemiddeld 4-6 jaar na het stellen van de diagnose. Crystal e.a. (1990) vermelden bij DLLZ in een vroeg stadium van de ziekte een relatief ernstige vertraging van het elektro-encefalogram (EEG), een verschijnsel dat bij de ZvA in het algemeen pas laat wordt gevonden.

Evenals bij de ziekte van Parkinson worden bij DLLZ verlies van neuronen met gliose en Lewy lichaampjes in de substantia nigra en elders in de hersenstam gevonden. Anders dan bij de ziekte van Parkinson worden bij DLLZ ook in de cortex wijdverspreide Lewy lichaampjes gevonden. De verhouding tussen het aantal corticale Lewy lichaampjes bij de ziekte van Parkinson en de DLLZ bedraagt circa 1:200 (Lennox e.a. 1989). Het aantal corticale Lewy lichaampjes is gecorreleerd met de ernst van de dementie (Lennox e.o. 1989). Bij een groot aantal DLLZ-patiënten (ca. 80%) worden behalve Lewy lichaampjes ook seniele plaques gevonden (Kosaka 1990; Hansen e.a. 1990; Dickson e.a. 1991). Bij een kleiner percentage patiënten (ca. 25%) wordt bovendien neurofibrillaire degeneratie beschreven (Kosaka 1990; Hansen e.a. 1990; Dickson e.a. 1991). Deze laatste groep patiënten vormde voor Hansen e.a. (1990) aanleiding om te spreken over 'the Lewy-body-variant-of-Alzheimer's-disease'. Echter, inmiddels hebben Dickson e.a. (1991), op grond van verschillen tussen de neuropathologische afwijkingen in de hippocampus bij de ZvA en DLLZ, betoogd dat de DLLZ niet beschouwd moet worden als een variant van de ZvA. Gedetailleerde bespreking van de neuropathologische onderverdeling van deze en verwante aandoeningen valt buiten het kader van dit artikel.

Frontaalkwab dementie (FKD)

Onafhankelijk van elkaar beschreven Zweedse en Engelse onderzoekers in de tweede helft van de jaren tachtig patiënten bij wie de dementie in het begin vooral bepaald wordt door persoonlijkheidsveranderingen en gedragsstoornissen: de frontaalkwab dementie (Neary e.a. 1986; Gustaf-

son 1987). Slechts een klein deel van deze patiënten bleek bij neuropathologisch onderzoek te lijden aan de ziekte van Pick (zie verder). Apathie, sociale isolatie, ontremming, stereotype gedragingen, hyperoraliteit, depressie of psychotische verschijnselen kunnen enkele jaren aan de cognitieve veranderingen voorafgaan (Gustafson 1987; Neary e.a. 1988; Jonker e.a. 1991; Miller e.a. 1991). De ontremming in combinatie met een verminderd oordeelsvermogen kan aanleiding geven tot sociaal onangepast gedrag. Soms vormen problemen op het werk, winkeldiefstal of seksuele intimidatie de eerste manifestatie van deze ziekte. Progressieve taalstoornissen treden eveneens relatief vroeg in de ziekte op, terwijl visuospatiële stoornissen en geheugenstoornissen meestal pas later worden gevonden. Behalve levendige pseudobulbair reflexen als uiting van disinhibitie ('release signs'), worden er bij het lichamelijk onderzoek veelal geen andere afwijkingen gevonden. Bij neuropsychologisch onderzoek worden vooral stoornissen gevonden bij taken die een beroep doen op het richten en vasthouden van de aandacht, op cognitieve flexibiliteit (b.v. 'Wisconsin-card-sorting-test'), of op response-inhibitie (b.v. 'Stroop-test') (Neary e.a. 1988; Miller e.a. 1991). Neary e.a. (1988) onderscheiden op grond van het klinisch beeld twee typen FDK: 1) patiënten met vooral traagheid, apathie, inertie en verminderde spontaniteit, en 2) patiënten met rusteloosheid, toegenomen agressiviteit en verhoogde afleidbaarheid.

FKD begint gemiddeld op iets jongere leeftijd (circa 60 jaar) dan de ZvA, hoewel Miller e.a. (1991) een patiënt met de eerste verschijnselen op 74-jarige leeftijd beschrijven. In vergelijking met de ZvA komt FDK vaker familiair voor. Schattingen omtrent het voorkomen van de FDK bedragen 10-20% van het totale aantal dementieën (Neary 1988; Gustafson 1987). Bij sommige patiënten treedt de FDK op in combinatie met een motorische voorhoornaandoening, waarbij de dementie enkele jaren aan de voorhoornaandoening kan voorafgaan (eigen ongepubliceerde observatie). Op de CT-scan of MRI wordt soms frontale en temporale atrofie gevonden. Bij FDK is het EEG normaal en de regionale doorbloeding van de hersenen zoals deze met 'single-photon-emitted-computerized-tomography' (SPECT) zichtbaar gemaakt kan worden, is in de frontale gebieden verminderd (Neary e.a. 1987; Jonker e.a. 1991; Miller e.a. 1991). Meestal wordt bij neuropathologisch onderzoek geen of slechts geringe macroscopische atrofie gevonden. Bij slechts 20% van de patiënten zijn er neuronale insluit-lichaampjes die wijzen op de ziekte van Pick. In de grijze stof van de frontale cortex en meestal ook in het insulagebied en in de gyrus cinguli worden specifieke afwijkingen gevonden. In de lagen 1-3 is sprake van verlies van neuronen, geringe astrocytaire gliose en spongioforme veranderingen. Gewoonlijk worden geen seniele plaques, neurofibrillaire degeneratie en congofiele angiopathie gevonden zoals bij de ZvA (Brun 1987).

Discussie

Tot voor kort ging men ervan uit dat bij een geleidelijk progressieve dementie zonder opvallende andere neurologische of psychiatrische symptomen met voldoende zekerheid de diagnose ZvA kon worden gesteld na het uitsluiten van onder andere een cerebrovasculaire aandoening, subduraal hematoom, normale druk hydrocefalus, hormonale afwijking of vitamine-deficiëntie. Zowel DSM-III-R als McKhann e.a. (1984) hanteren dit uitgangspunt, dat sinds de beschrijvingen van DLLZ en FKD wellicht niet langer houdbaar is. Zowel patiënten met FKD als patiënten met DLLZ komen door de aard van de eerste ziekteverschijnselen vaak onder behandeling van een psychiater zonder dat in eerste instantie aan een neurodegeneratieve ziekte wordt gedacht. Hoewel anders dan bij de ZvA de geheugenstoornissen bij DLLZ en FKD niet op de voorgrond staan, kunnen bij progressie van beide aandoeningen klinisch manifeste problemen met het geheugen optreden. In combinatie met andere cognitieve stoornissen of persoonlijkheidsveranderingen voldoet een patiënt in dat geval aan DSM-III-R criteria voor dementie (tabel 1; criterium A). Bij beide aandoeningen is er een geleidelijk begin met een progressief beloop (tabel 1; criterium B) en kunnen andere aandoeningen met behulp van eenvoudig onderzoek worden uitgesloten (tabel 1; criterium C). Hiermee voldoen de klinische beelden van DLLZ en FKD aan de DSM-

Tabel 1

DSM-III(-R)-criteria voor primair degeneratieve dementie van het Alzheimer-type

A. Dementie:

- a. Stoornissen in korte- en lange-termijngeheugen
- b. Ten minste één van de volgende:
 1. stoornissen van het abstracte denken
 2. oordeels- en kritiekstoornissen
 3. afasie, apraxie, agnosie
 4. persoonlijkheidsveranderingen
- c. De stoornissen hebben negatieve invloed op werk, sociale activiteiten of relaties met anderen
- d. De stoornissen treden op bij helder bewustzijn
- e. Ofwel (1) of (2):
 1. aanwijzingen voor een specifieke organische oorzakelijke factor
 2. de stoornis kan niet verklaard worden door een niet-organische psychische stoornis

B. Sluipend begin met doorgaans progressief verlopen deterioratie

C. Alle andere specifieke oorzaken van dementie zijn door anamnese, lichamelijk en laboratoriumonderzoek uitgesloten

III-R criteria voor een primair degeneratieve dementie van het Alzheimer-type. Patiënten met DLLZ of FDK zullen soms voldoen aan de criteria die worden gesteld aan een 'waarschijnlijke' ZvA door McKhann e.a. (1984), en bijna altijd zullen dergelijke patiënten volgens deze classificatie voldoen aan de criteria voor een 'mogelijke' ZvA, terwijl er bij neuropathologisch onderzoek sprake is van een geheel ander histologisch beeld. Op het ogenblik is er onvoldoende kennis ten aanzien van de exacte clinico-pathologische correlaties om betrouwbare criteria te kunnen formuleren voor de klinische differentiële diagnostiek van de ZvA, DLLZ en FDK. Neary e.a. (1988) hebben enkele richtlijnen gegeven voor de differentiatie tussen de ZvA en FDK. In tabel 2 zijn deze in gemodificeerde vorm, met toevoeging van kenmerken van DLLZ, weergegeven.

Het aanbrengen van een onderscheid tussen corticale en subcorticale dementie in het begin jaren tachtig betekende een herwaardering

Tabel 2 (gemodificeerd naar Neary e.a. 1988)

	Ziekte van Alzheimer	Frontaalkwab dementie	Diffuse Lewy lichaampjes ziekte
Anamnese	Geheugenstoornissen	Persoonlijkheidsveranderingen, c.q. gedragsstoornissen	Periodieke verwardheid
Familie-anamnese	Zelden positief	Vaker positief	Zelden positief
Onderzoek			
lichamelijk vroeg:	Geen afwijkingen	Geen afwijkingen	Loopstoornissen
laat:	Primitieve reflexen	Primitieve reflexen	Rigiditeit, hypokinesie
	Verhoogde tonus		
	Myoclonieën		
	Rigiditeit		
geheugen	Gestoord	Variabel	Laat gestoord
praxis	Vaak gestoord	Vaak intact	Laat gestoord
taal	Anomie, begrip gestoord	Stereotypie, echolalie	Anomie, begrip gestoord
visuospatiële functies	Vroeg gestoord	Vaak intact	Gestoord
sociaal gedrag	Vaak intact	Gestoord	Periodiek gestoord
gedrag en affect	Versterking premorbide trekken	Apathisch, indifferent, soms ontremd	Periodiek sterk veranderd
CT/MRI	Hippocampus atrofie	Frontale atrofie	Niet bekend
EEG	Laat vertraagd	Laat vertraagd	Vroeg vertraagd
SPECT	Temporopariëtale hypoperfusie	Frontale hypoperfusie	Niet bekend

van nauwkeurige klinische observatie van patiënten met een dementie (Derix en Hijdra 1987). De beschrijving van DLLZ en FKD naast de ZvA, benadrukt bovendien de noodzaak om ook binnen de groep patiënten met een corticale dementie aandacht te besteden aan subtiele onderlinge verschillen in klinische verschijnselen. Het besef dat ogenschijnlijk met elkaar overeenkomende klinische beelden gepaard kunnen gaan met een zeer verschillend neuropathologisch substraat, zou moeten leiden tot een grotere terughoudendheid bij het in de kliniek hanteren van diagnostische categorieën die in essentie betrekking hebben op histologische bevindingen. Zo blijkt slechts een klein deel van de (FKD-)patiënten met een klinisch beeld dat beantwoordt aan de klinische beschrijvingen van de ziekte van Pick, de voor deze aandoening kenmerkende neuropathologische afwijkingen te hebben. In de klinische praktijk vormt een juiste diagnostische classificatie geen op zichzelf staand doel, maar dient de diagnostiek vooral een pragmatisch doel. Hoewel er noch voor de ZvA, DLLZ en FKD een causale therapie beschikbaar is, lijkt het voor de symptomatische therapie wenselijk deze ziekten te onderscheiden. Patiënten met DLLZ zijn in verhoogde mate gevoelig voor extrapyramidale bijwerkingen van neuroleptica (Crystal e.a. 1990) en bij FKD is het belangrijk de op de voorgrond staande persoonlijkheidsveranderingen en gedragsstoornissen te kunnen interpreteren bij de begeleiding van familie of verzorgers.

Een juiste diagnostische classificatie van de ZvA, DLLZ en FKD is van groot belang voor wetenschappelijk onderzoek naar deze aandoeningen. Myoclonus, tremoren, rigiditeit en hypokinesie zijn beschreven bij patiënten van wie werd aangenomen dat ze de ZvA hadden (Mayeux e.a. 1985; Chui e.z. 1985). In beschouwingen over de heterogeniteit van de ZvA wordt ter illustratie frequent naar deze groep patiënten verwezen. Sinds de beschrijving van de DLLZ is de waarde van dergelijke verwijzingen onduidelijk omdat mogelijk een aantal van de veronderstelde Alzheimer-patiënten met bewegingsstoornissen niet aan de ZvA maar aan DLLZ heeft geleden. Hetzelfde geldt voor de uitgebreide literatuur over dementie bij de ziekte van Parkinson, een klinisch beeld dat verward zou kunnen worden met DLLZ.

Burns e.a. (1990) selecteerden Alzheimer-patiënten op grond van de McKhann-criteria. Zij vonden bij 16% van de patiënten wanen en bij 17% hallucinaties. Aangezien deze verschijnselen bij DLLZ frequent voorkomen, hebben deze getallen misschien deels betrekking op DLLZ-patiënten. Gegevens van dezelfde onderzoekers over de prevalentie van agressie (bij 20% van de patiënten), hyperoraliteit (6%) en seksuele ontremming (7%) hebben mogelijk deels betrekking op patiënten met FKD (Burns 1990). Hetzelfde geldt voor de bevindingen met betrekking tot de aard van persoonlijkheidsveranderingen (toegenomen passiviteit en grofheid, verminderde spontaniteit) van

Petry c.a. (1988), die patiënten met de ZvA selecteerden op grond van DSM-III criteria.

Deze diagnostische problemen zijn niet alleen voor beschrijvend klinisch onderzoek van belang. Zoals de volgende voorbeelden illustreren kan diagnostische onzekerheid ook de interpretatie van genetisch onderzoek of onderzoek naar therapie voor de ZvA bemoeilijken. Op grond van onderzoek bij 150 patiënten met de familiale vorm van de ZvA werd door een mondiale werkgroep geconcludeerd dat de ZvA genetisch heterogeen zou kunnen zijn (St. George-Hyslop e.a. 1990). Bij 22 van de 48 onderzochte families ontbrak echter neuropathologische bevestiging van de diagnose. Gezien het familiair voorkomen van FKD zouden de resultaten van dit DNA koppelingsonderzoek behalve op genetische heterogeniteit evenzeer kunnen wijzen op verkeerde klinisch-diagnostische classificatie. Bij onderzoek naar farmacotherapie voor de ZvA worden patiënten vrijwel altijd geselecteerd aan de hand van de DSM-III-R of de McKhann-criteria. Daardoor is het mogelijk dat in dergelijke trials een heterogene groep patiënten met de ZvA, DLLZ of FKD wordt behandeld, hetgeen vanzelfsprekend de interpretatie van de, veelal negatieve, resultaten bemoeilijkt.

Aangezien patiënten met DLLZ en FKD soms voldoen aan diagnostische criteria voor de ZvA, kan bij wetenschappelijk onderzoek niet worden volstaan met het globaal hanteren van deze criteria, maar moeten deze uiterst zorgvuldig en zo restrictief mogelijk worden gehanteerd teneinde homogeniteit van de onderzochte groepen te waarborgen. Afhankelijk van de aard van het onderzoek zal men zich soms zelfs moeten beperken tot patiënten die voldoen aan meer restrictieve omschrijvingen zoals bij voorbeeld van Stam (1989) die de ZvA beschrijft als een 'amnestisch syndroom met afaso-apraxo-agnostische verschijnselen'. Ieder atypisch verschijnsel in het klinisch beeld of het beloop zal moeten leiden tot heroverweging van de diagnostische classificatie.

Conclusie

De 'echte' differentiële diagnose van de ZvA houdt niet op, maar begint pas na het stellen van de syndromale diagnose dementie en na het uitsluiten van een aantal min of meer voor de hand liggende 'andere' oorzaken. Voor de differentiële diagnostiek tussen de ZvA, DLLZ en FKD is een gedetailleerd psychiatrisch, neurologisch en neuropsychologisch onderzoek van belang (tabel 2). Hoewel nog onvoldoende onderzocht, is er bij het aanvullend onderzoek misschien plaats voor een hernieuwde waardering van het EEG (in vergelijking tot de ZvA relatief vroeg gestoord bij DLLZ). De SPECT als nieuwe vorm van technische diagnostiek kan mogelijk bijdragen aan de differentiatie tussen de

ZvA (temporopariëtale hypoperfusie) en FKD (frontale hypoperfusie) (tabel 2). Meer prospectief uitgevoerd onderzoek naar clinicopathologische correlaties bij deze en verwante aandoeningen is belangrijk, maar de resultaten van dergelijk onderzoek zijn alleen toepasbaar in de klinische praktijk wanneer er, naast gebruik van geavanceerde neuropathologische technieken, ook voldoende aandacht is voor goede documentatie van klinische details. Patiëntenzorg en klinisch-wetenschappelijk onderzoek zouden gebaat zijn bij betrouwbare en valide diagnostische hulpmiddelen waarmee de ZvA, DLLZ en FKD gedifferentieerd kunnen worden.

Summary: Lewy bodies, the frontal lobe, or Alzheimer's disease?

A diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is usually made after excluding more or less obvious other causes of dementia. The diagnostic criteria for AD of DSM-III-R and McKhann et al. (1984) are based upon such an approach. Recently two disorders have been described; diffuse Lewy body disease (DLBD) and frontal lobe dementia (FLD), which may resemble AD to such an extent that diagnostic criteria for AD are fulfilled. In this paper studies on the clinical picture and the neuropathological correlate of DLBD and FLD are reviewed. Implications for patient care and for research of these two 'real' differential diagnostic possibilities for AD are discussed. Finally, some guidelines for differentiating AD, DLBD and FLD are given.

Literatuurlijst

- American Psychiatric Association (1987), *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third edition – revised (DSM-III-R)*. APA, Washington, DC.
- Burckhardt, C.R., C.M. Filley, B.K. Kleinschmidt-DeMasters, S. de la Monte, M.D. Norenberg en S.A. Schneck (1988), Diffuse Lewy body disease and progressive dementia. *Neurology* 38, 1520-1528.
- Burns, A., R. Jacoby en R. Levy (1990), Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry* 157, 72-94.
- Burn, A. (1987), Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 6, 193-208.
- Byrne, E.J., G. Lennox, J. Lowe en R.B. Godwin-Austen (1989), Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52, 709-717.
- Chui, H.C., E.L. Teng, V.W. Henderson en S.C. Moy (1985), Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 35, 1544-1550.
- Crystal, H.A., D.W. Dickson, J.E. Lizardi, P. Davies en L.I. Wolfson (1990), Antemortem diagnosis of diffuse Lewy body disease. *Neurology* 40, 1523-28.
- Derix, M.M.A., en A. Hijdra (1987), Corticale en subcorticale dementie: een zinvol onderscheid? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 131, 1070-1074.
- Dickson, D.W., D. Ruan, H. Crystal, M.H. Mark, P. Davies, Y. Kress en S.-H. Yen

- (1991), Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease. *Neurology* 41, 1402-1409.
- Gustafson, L. (1987), Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 6, 209-223.
- Hansen, L., D. Salmon, D. Galasko, E. Masliah, R. Katzman, R. DeTeresa, L. Thal, M.M. Pay, R. Hofstetter, M. Klauber, V. Rice, N. Butters en M. Alford (1990), The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 40, 1-8.
- Jonker, C., D.H. Postma en H.C. Weinstein (1991), Frontaalkwabdementie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 135, 305-308.
- Kosaka, K. (1990), Diffuse Lewy body disease in Japan. *Journal of Neurology* 237, 197-204.
- Lennox, G., J. Lowe, M. Landon, E.J. Byrne, R.J. Mayer en R.B. Godwin-Austen (1989), Diffuse Lewy body disease: correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 52, 1236-1247.
- McKhann, G., D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price en E.M. Stadlan (1984), Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939-944.
- Mayeux, R., Y. Stern en S. Spanton (1985), Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. *Neurology* 35, 453-461.
- Miller, B.L., J.L. Cummings, J. Villanueva-Meyer, K. Boone, C.M. Mehinger, I.M. Lesser en I. Mena (1991), Frontal lobe degeneration: Clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Neurology* 41, 1374-1382.
- Neary, D., J.S. Snowden, D.M. Bowen, N.R. Sims, D.M.A. Mann, J.S. Benton, B. Northen, P.O. Yates en A.N. Davison (1986), Neuro-psychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 49, 163-174.
- Neary, D., J.S. Snowden, R.A. Shields, A.W.I. Burjan, B. Northen, N. McDermott, M.C. Prescott en H.J. Testa (1987), Single photon emission tomography using ^{99m}Tc-HM-PAO in the investigation of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 50, 1101-1109.
- Neary, D., J.S. Snowden, B. Northen en P. Goulding (1988), Dementia of frontal lobe type. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 51, 353-361.
- Neary, D. (1990), Non Alzheimer's disease forms of cerebral atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 53, 929-931.
- Petry, S., J.L. Cummings, M.A. Hill en J. Shapira (1988), Personality alterations in dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology* 45, 1187-1190.
- Perry, R.H., D. Irving, G. Blessed, A. Fairbairn en E.K. Perry (1990), Senile dementia of Lewy body type. *Journal of the Neurological Sciences* 95, 119-139.
- Schulte, B.P.M. (1989), Consensus diagnostiek bij het dementiesyndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 133, 981-985.
- St. George-Hyslop, P.H., en andere leden van de 'Familial Alzheimer's Disease Collaborative Study Group' (1990), Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogenous disorder. *Nature* 347, 194-197.
- Stam, F.C. (1990), Begripsbepaling. In: *Diagnostiek bij het dementiesyndroom*. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, Utrecht, p. 8-19.

Dankbetuiging

Graag bedanken wij prof. dr. H. van Crevel, prof. dr. P. Eikelenboom en prof. dr. M. Vermeulen voor hun kritisch commentaar.

Dit artikel kwam tot stand mede dank zij steun van: Stichting Klinische Neurologie AZUA, Alzheimer stichting, Stichting Willem H. Kröger en Glaxo Neurologie.

W.A. van Gool en H.C. Weinstein zijn beiden werkzaam als neuroloog, respectievelijk in het Academisch Medisch Centrum en PCA 'Valeriuskliniek'. Correspondentie: dr. W.A. van Gool, afdeling Neurologie, H2-214, AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-2-1992.