

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online)tijdschriften van Uitgeverij Boom zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.cedar.nl/pro).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.

info@boomamsterdam.nl
www.boomuitgeversamsterdam.nl

Opinie: Diagnostische dilemma's in de neuropsychologische diagnostiek bij gedragsvariant frontotemporale dementie

- ▶ Esther van den Berg
- ▶ Sanne Franzen
- ▶ Judy van Hemmen
- ▶ Jackie Poos
- ▶ Lize Jiskoot

- **Samenvatting** — Gedragsvariant frontotemporale dementie (bvFTD) is een vorm van dementie die zich meestal presenteert voor het 65ste levensjaar met ernstige gedragsveranderingen zoals ontremming of apathie. In de klinische praktijk is bvFTD een moeilijke diagnose; zowel onder- als overdiagnose komen regelmatig voor. In dit opinieartikel geven wij aan de hand van negen 'rode vlaggen' en 'valkuilen' een overzicht van de diagnostische dilemma's bij bvFTD, zoals het onderscheid met andere vormen van dementie, de aard van de gedragsveranderingen en het cognitieve profiel bij neuropsychologisch onderzoek. Vanuit onze ervaring als FTD Expertisecentrum geven wij aan de hand van voorbeelden en casusbeschrijvingen tevens handvatten voor de klinische praktijk.

Inleiding

Frontotemporale dementie (FTD) is een ernstige neurodegeneratieve ziekte die zich meestal voor het 65ste levensjaar aandient met gedragsveranderingen (behavioural variant FTD; bvFTD) en/of taalstoornissen (primair progressieve afasie; PPA). Naar schatting heeft 5 tot 20% van de patiënten met dementie een vorm van FTD (Moll van Charante e.a., 2012). Daarmee is FTD samen met de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende vorm van dementie op jonge leeftijd. Exacte prevalentiecijfers zijn niet bekend. Onder de 65 jaar wordt de prevalentie van bvFTD geschat op vier tot vijftien per honderdduizend mensen (Moll van Cha-

rante e.a., 2012). Op basis van deze prevalentiecijfers kan worden geschat dat een huisarts met een gemiddelde normpraktijk van tweeduizend patiënten die 25 jaar werkt, hooguit één patiënt met FTD in zijn praktijk heeft. Bij naar schatting 10 tot 40% van de patiënten is er een aantoonbare erfelijke oorzaak (Warren e.a., 2013). De meest voorkomende zijn MAPT- of GRN-mutaties of een repeatverlening in het C9orf72-gen, die autosomaal dominant overerven. Voor FTD bestaat geen curatieve behandeling. Mensen met FTD leven doorgaans twee tot acht jaar met hun ziekte (Coyle-Gilchrist e.a., 2016). In latere fases van de ziekte ontstaan vaak slikproblemen en een aanzienlijk deel van de patiënten overlijdt aan de gevolgen van een aspiratiepneumonie.

Vanwege de lage prevalentie, de presentatie met gedragsveranderingen en de relatief jonge leeftijd waarop symptomen zich presenteren is de diagnostiek bij bvFTD moeilijk. In het FTD Expertisecentrum (onderdeel van het Alzheimercentrum van het Erasmus MC) zien wij patiënten met een verdenking op bvFTD. Dit betreft verwijzingen voor een tweede mening bij patiënten die, samen met hun familie, doorgaans een lange zoektocht hebben doorgemaakt langs verschillende medische specialisten. De lijdensdruk bij de mantelzorgers van deze patiënten is zonder uitzondering hoog. Patiënten presenteren zich op onze polikliniek met veranderingen in emoties, cognitie, gedrag en persoonlijkheid, waarbij ergens in het traject de term FTD in de differentiaaldiagnose is gevallen. Vaak komt deze suggestie voort uit de resultaten van een neuropsychologisch onderzoek waarbij (1) heteroanamnestische gedragsveranderingen worden gemeld en (2) er executieve functiestoornissen in het testonderzoek worden gevonden. Bij veel patiënten die wij om deze reden voor een tweede mening verwezen krijgen, wordt echter geen bevestiging gevonden voor de diagnose bvFTD. Als neuropsychologen binnen het FTD Expertisecentrum pleiten wij voor terughoudendheid van neuropsychologen om in de specifieke situatie waarbij gedragsveranderingen en executieve functiestoornissen worden gevonden in het neuropsychologisch onderzoek (NPO) bvFTD als waarschijnlijke diagnose te stellen. In dit artikel leggen we uit waarom. Wij hechten eraan om op te merken dat het geenszins onze intentie is om te suggereren dat wij het beter weten dan onze collega's in het veld. Wij zijn ons dagelijks bewust van de valkuilen bij de diagnostiek van FTD en willen juist handvatten bieden om de neuropsychologische diagnostiek bij deze moeilijke diagnose te verbeteren. Wij richten ons in dit artikel op de gedragsvariant FTD. Voor de diagnostiek van de taalvarianten (primair progressieve afasie; PPA) verwijzen we naar Jiskoot e.a. (2020, zie pp. 19-36 in dit nummer).

bvFTD versus andere vormen van dementie

Bij de klassieke presentatie van de ziekte van Alzheimer wordt bij neuropsychologisch onderzoek een geheugenstoornis gevonden, die veelal gepaard gaat met andere 'corticale' functiestoornissen zoals apraxie, constructieve stoornissen, agnosie of fatische stoornissen (McKhann e.a., 2011). Executieve stoornissen kunnen zeker voorkomen, maar zijn in de regel minder uitgesproken in de diagnostische fase. Het klassieke cognitieve profiel bij bvFTD is bijna het spiegelbeeld van het alzheimerprofiel. Er zijn bij bvFTD relatief intacte geheugen- en constructieve functies, maar uitgesproken executieve functiestoornissen (Rascovsky e.a., 2011). Dit onderscheid blijkt echter vooral een theoretische werkelijkheid. De ziekte van Alzheimer kan zich atypisch presenteren, vooral bij patiënten met een debuut van de symptomen onder de 65 jaar. Posterieure corticale atrofie en logopene progressieve afasie zijn voorbeelden van dergelijke atypische presentaties van de ziekte van Alzheimer. De laatste jaren is er tevens meer aandacht voor een 'frontale', gedrags- of disexecutieve variant van de ziekte van Alzheimer, waarbij patiënten zich presenteren met gedragsveranderingen (Ossenkoppele e.a., 2015) en stoornissen in de executieve functies en sociale cognitie. Deze patiënten zijn op het niveau van het fenotype (dus wat we zien in de spreekkamer en bij het neuropsychologisch onderzoek) niet betrouwbaar te onderscheiden van een klassieke bvFTD. Beeldvormend onderzoek van de hersenen zoals magnetic resonance imaging (MRI) en positron emissie tomografie (PET) en onderzoek naar eiwitten in het hersenvocht kunnen dan nodig zijn om tot een meer zekere diagnose te komen. Bij 10 tot 40% van de patiënten met een klinische diagnose bvFTD wordt alzheimerpathologie gevonden bij amyloïd PET of post mortem histopathologisch onderzoek (Ossenkoppele e.a., 2015).

In de klinische criteria voor bvFTD staat expliciet vermeld dat de geheugenfuncties relatief gespaard zijn (zie Tabel 1, pp. 4-5 voor een overzicht van de criteria). Onder neuropsychologen in de klinische praktijk is dit (onbedoeld) verworpen tot het idee dat een gestoord geheugen *tegen* een bvFTD pleit (en *voor* de ziekte van Alzheimer). Dit is echter een achterhaald standpunt. Geheugenstoornissen komen voor bij patiënten met bvFTD, zelfs aan het begin van de ziekte (Hornberger & Piguet, 2012). Het gaat hierbij niet (alleen) om lage geheugenprestaties die voortkomen uit executieve problemen, zoals overzicht houden en strategisch denken (nodig voor gestructureerd en efficiënt ophalen uit het geheugen), maar ook om primaire geheugenstoornissen, zoals een beperkte opnamecapaciteit, onvoldoende consolidatie en een falend opdiepvermogen. Wetenschappelijke studies naar de aard en ernst van geheugen-

stoornissen bij bvFTD laten zien dat de geheugenstoornissen bij de ziekte van Alzheimer meestal ernstiger zijn dan bij bvFTD (Poos e.a., 2018). Dit betekent echter niet per se dat het vinden van een geheugenstoornis bij een individuele patiënt pleit tegen bvFTD. Bepaalde genetische varianten, in het bijzonder MAPT-mutaties, worden zelfs gekenmerkt door (semantische) geheugenstoornissen (Rohrer e.a., 2010; Jiskoot e.a., 2016; 2018). Wat betreft de kenmerkende gedragsveranderingen bij bvFTD is het nog van belang om op te merken dat gedragsveranderingen en neuropsychiatrische symptomen veelvoorkomende symptomen zijn bij de ziekte van Alzheimer, dementie met Lewy-lichaampjes en vasculaire dementie. Bij de ziekte van Alzheimer komen neuropsychiatrische symptomen als agitatie, angst, veranderde eetvoorkeuren, wanen en/of ontremming voor bij 80% van de patiënten, ook in de vroege fase van de ziekte (Lyketsos e.a., 2011). Als we rekening houden met de lage incidentie van bvFTD dan is de a-priorikans dat iemand met gedragsveranderingen boven de 65 jaar de ziekte van Alzheimer of een vasculaire dementie heeft vele malen groter dan de kans op bvFTD. Op de aard van de gedragsveranderingen komen we verderop terug.

TABEL 1 Criteria van Rascovsky e.a. voor gedragsvariant frontotemporale dementie

| <i>I. Neurodegeneratieve aandoening</i> | |
|---|---|
| A. | Er is sprake van progressieve cognitieve en/of gedragsstoornissen |
| <i>II. Mogelijk bvFTD</i> | |
| Ten minste 3 van de volgende groepen gedrags- en cognitieve symptomen (A-F) moeten aanwezig zijn. Bovendien moeten ze consistent/bij herhaling voorkomen, i.t.t. incidenteel of eenmalig. | |
| A. | Vroege (< 3 jaar na debuut klachten) disinhibitie in gedrag (ten minste 1 van de volgende): |
| | A.1. sociaal inadequaat gedrag A.2. decorumverlies A.3. impulsief gedrag |
| B. | Vroege apathie of inertie (ten minste 1 van de volgende) |
| | B.1. apathie B.2. inertie |
| C. | Vroeg verlies van sympathie of empathie (ten minste 1 van de volgende) |
| | C.1. afname invoelbaarheid in behoeftes en gevoelens van anderen C.2. verminderde sociale interesse, of verminderde interesse in interpersoonlijke contacten |

| | |
|----|--|
| D. | Vroeg perseveratief, compulsief, ritualistisch gedrag (ten minste 1 van de volgende): |
| | D.1. eenvoudige repetitieve bewegingen D.2. complex, compulsief of ritualistisch gedrag D.3. stereotiepe spraak |
| E. | Hyperoraliteit en veranderde eetgewoonten (ten minste 1 van de volgende): |
| | E.1. veranderde voorkeur in voeding E.2. binge eating, toename alcohol- en nicotinegebruik E.3. orale exploratie of inname van niet eetbare objecten |
| F. | Neuropsychologisch profiel: executieve functiestoornissen bij relatief gespaarde geheugen- en visuospatiële functies (alle drie moeten aanwezig zijn): |
| | F.1. executieve functiestoornissen F.2. relatief gespaard episodisch geheugen F.3. relatief gespaarde visuospatiële vaardigheden |

III. Waarschijnlijke bvFTD

Aan alle volgende criteria (A-C) moet zijn voldaan

| | |
|----|---|
| A. | Diagnose mogelijke bvFTD |
| B. | Significante functionele achteruitgang in cognitie of gedrag |
| C. | Beeldvormend onderzoek consistent met bvFTD (ten minste 1 van de volgende): |
| | C.1. frontale en/of anterior temporele atrofie op CT of MRI C.2. frontaal en/of anterior hypometabolisme op PET of SPECT |

IV. Zekere bvFTD

Er moet worden voldaan aan criterium A + 1 van B of C

| | |
|----|---|
| A. | Diagnose mogelijke of waarschijnlijke bvFTD |
| B. | Histopathologisch bewijs voor FTD bij biopsie of autopsie |
| C. | Aanwezigheid van een bekende pathogene mutatie |

V. Exclusiecriteria voor bvFTD

Criteria A en B moeten negatief zijn voor zowel een diagnose mogelijke als waarschijnlijke bvFTD. Criterium C mag positief zijn bij een diagnose mogelijke bvFTD, maar niet bij waarschijnlijke bvFTD.

| | |
|----|---|
| A. | De symptomen zijn beter te verklaren door andere niet-neurodegeneratieve aandoeningen |
| B. | De gedragsproblemen zijn beter te verklaren door een psychiatrische stoornis |
| C. | Biomarkers suggestief voor alzheimer of een andere neurodegeneratieve aandoening |

Bron: Rascovsky e.a. (2011)

bvFTD versus psychiatrische aandoeningen

Bij vrijwel alle patiënten met bvFTD worden heteroanamnestisch grote veranderingen in het gedrag of de persoonlijkheid gerapporteerd. Patiënten zijn initiatiefloos, ontremd, minder empathisch, egocentrisch, dwangmatig of (verbaal) agressief. Het is niet eenvoudig om bij deze symptomen het onderscheid te maken tussen bvFTD en primair psychiatrische aandoeningen. Niet zelden worden de symptomen, tezamen met verminderd functioneren op het werk en thuis, gezien als onderdeel van een burn-out, levensfaseproblematiek of relatieproblemen. Pas als de klachten persisteren of toenemen na ziekmelding of vermindering van stress, wordt gedacht aan een mogelijke dementie. Nu kunnen burn-out of relatieproblemen wel vroeg in het ziektebeloop van bvFTD aanwezig zijn, maar ze lijken eerder het gevolg van de cognitieve en gedragsmatige veranderingen dan de oorzaak. Een belangrijk onderscheid om in gedachten te houden bij het onderscheid met psychiatrische aandoeningen is dat veel patiënten met FTD een blanco psychiatrische voorgeschiedenis hebben. Psychiatrische aandoeningen komen ook niet vaker voor bij bvFTD dan bij andere vormen van dementie (Gossink e.a., 2016b). Psychiatrische aandoeningen, zoals een autismespectrumstoornis, anti-sociale persoonlijkheidsstoornis of obsessief-compulsieve stoornis, hebben doorgaans een debuut in de kindertijd of adolescentie. De ernst van deze psychiatrische symptomen neemt op latere leeftijd eerder af dan toe. Een belangrijke uitzondering op bovenstaande bevindingen zijn de patiënten die bvFTD ontwikkelen op basis van C9orf72-repeat-verlenging. Deze genetische mutatie leidt tot amyotrofische laterale sclerose (ALS) of bvFTD (of een combinatie daarvan). C9orf72-patiënten hebben vaak wel een psychiatrische voorgeschiedenis (als onderdeel van een langer bestaande, langzaam progressieve FTD) en meestal ook een positieve familieanamnese voor ALS of psychiatrische aandoeningen. Het betreft hier meestal milde psychotische symptomen (zoals wanen en hallucinaties) die bij sporadische bvFTD alsook andere genetische vormen nageenog niet voorkomen.

Apathie in het kader van een depressieve stoornis kan moeilijk te onderscheiden zijn van apathie bij bvFTD. In onze ervaringen rapporteren patiënten met bvFTD echter meestal geen somberheid en ontbreken ook andere vitale kenmerken, zoals een toegenomen slaapbehoefte of verminderde eetlust. De apathie bij FTD is veel meer een ontbreken van (initiatief tot) gedrag dan een motivationeel probleem, zoals bij depressie het geval kan zijn. Zelfbeschadigend gedrag kan voorkomen bij bvFTD, maar dit komt voort uit perseveratie, obsessie of compulsie (zoals het stuklo-

pen van de voeten door dwangmatig (hard)lopen), en niet vanuit een intentie tot zelfbeschadiging. Op eenzelfde manier proberen we in de praktijk onderscheid te maken tussen obsessief/compulsief gedrag bij een obsessief-compulsieve stoornis versus bvFTD, onrust bij een manische episode versus bvFTD en egocentrisme/onverschilligheid voor anderen bij een antisociale persoonlijkheidsstoornis versus bvFTD.

Korte casusbeschrijvingen

Om herkenning te voorkomen zijn details van de personen die worden beschreven veranderd.

Vignet 1

Een 62-jarige man werd gezien voor neuropsychologisch onderzoek. Dhr. heeft zelf geen klachten. Hij kijkt naar buiten, praat over het weer en over België. Zoon vertelt dat er sinds vijf jaar veranderingen zijn in het gedrag. Dhr. maakte in winkels op luide toon opmerkingen over het postuur van mensen en ging mee voetballen tijdens een voetbalwedstrijd van zijn kleinzoon. Hij heeft een sterke preoccupatie met België, terwijl hij eerder geen specifieke interesse voor het land had. Alles wat afkomstig is uit België bewaart hij, hij koopt het liefst spullen uit België en wil er elke dag naartoe worden gereden. Daarnaast is dhr. plotsteling gek op achtbanen. Dhr. heeft geen interesse meer in familieleden of vrienden. Bij een recent sterfgeval in de omgeving reageerde dhr. alleen dat het jammer was dat hij die dag niet naar België kon gaan. In het laatste jaar is dhr. ook vergeetachtig geworden en herkent dhr. soms bekende mensen niet meer. Bij het spreken valt op dat dhr. verkeerde woorden gebruikt en geneigd is bovenschikkingen te noemen ('hond' en 'koe' worden 'beest'). Dhr. spreekt alleen nog als hij wordt aangesproken. Het bedienen van de afstandsbediening en de magnetron gaat goed. Bij het psychometrisch testonderzoek noemt dhr. elke paar minuten de tijd op het horloge en geeft hij aan dat het tijd is om naar huis te gaan. Hij staat dan ook op en is nauwelijks te bewegen om in de testkamer te blijven. Vanwege beperkte coöperatie en motivatie werd het testonderzoek al snel afgebroken. Op de Boston benoemtaak werden slechts drie van de zestig afbeeldingen correct benoemd. Dhr. geeft bij de meeste afbeeldingen de aanduiding 'dasje'. Dhr. was verhoogd afleidbaar en vroeg voortdurend uitleg over geluiden op de gang. Op basis van het klinische beeld, beeldvormend on-

derzoek van de hersenen (temporale atrofie re>li) en liquor-onderzoek (geen aanwijzingen voor alzheimerpathologie) werd de diagnose waarschijnlijke bvFTD gesteld, met vroege semantische stoornissen.

Vignette 2

Een 58-jarige vrouw werd door de huisarts verwezen vanwege woedeaanvallen. In de thuissituatie is dit recent geëscaleerd en heeft zij eenmalig haar echtgenoot hardhandig tegen de knieën geschopt. Vijf jaar eerder werd mw. in de GGZ onderzocht vanwege een verdenking op autisme. Mw. wordt tijdens het neuropsychologisch onderzoek vergezeld door haar dochter. Bij binnenkomst geeft mw. een hand en steekt zij direct van wal over het brei- en haakwerk dat zij aan het maken is en laat zij hier ongevraagd foto's van zien op haar telefoon. Gevraagd naar de klachten vertelt mw. over het voorval van het schoppen. Zij heeft er spijt van omdat haar echtgenoot inmiddels ergens anders is gaan wonen en zij wil dat hij terug naar huis komt. Zij vertelt gedetailleerd over haar daginvulling (compleet met tijdstippen en genuttigde etenswaren). Mw. eet momenteel uitsluitend brood en yoghurt. Dochter vult aan dat het huwelijk van haar ouders harmonieus en liefdevol was en er geen eerdere voorvallen van agressie zijn geweest. Sinds ongeveer zeven jaar vallen veranderingen in het gedrag op en de laatste maanden gaat het functioneren hard achteruit. Mw. heeft een vaste dagroutine en is erg op zichzelf gericht. Voorheen was mw. juist meellevend en had zij een goed contact met familie en vrienden. Een inhoudelijk gesprek voeren lukt niet meer, mw. neemt vrijwel geen initiatief meer en tikt voortdurend met de hand of de voet tegen de tafel. Tijdens het psychometrisch testonderzoek vallen spraakdrang en stereotiepe uitingen op ('dat mag je best vragen...'). Mw. is ongeremd en wil snel door alle tests heen. Er worden stoornissen gevonden in de taal en het geheugen. Daarnaast zijn er lichtere tekorten in de executieve functies en de sociale cognitie. Het cognitieve profiel zou kunnen passen bij een bvFTD, maar een frontale presentatie van een Alzheimer is eveneens mogelijk. Voor de eerdere verdenking op autisme wordt door de psychiater geen bevestiging gevonden. Met behulp van aanvullend onderzoek (MRI-scan van de hersenen: links temporale atrofie; FDG PET-scan: verminderd metabolisme links temporaal en mediofrontaal; liquor-onderzoek: geen aanwijzingen voor alzheimerpathologie) wordt de diagnose waarschijnlijke bvFTD gesteld.

Vignet 3

Een 68-jarige man werd verwezen vanuit een psychiatrisch ziekenhuis vanwege gedragsveranderingen zoals ontremming, decorumverlies en motorische onrust. Tijdens opname in ons ziekenhuis 'ontsnapt' dhr. meerdere keren om uit de ziekenhuiswinkel borrelnootjes te stelen. Echtgenote en dochter bemerken sinds twee jaar vreemd gedrag dat plotseling ontstaan is, maar met de tijd steeds vreemder wordt: patiënt schaamt zich nergens meer voor (naakt door het huis lopen, urine en ontlasting laten lopen terwijl er visite is), eet veel (hij steelt zakken snoep die hij al lopend door de supermarkt opeet) waardoor hij meer dan dertig kilo is aangekomen, vertoont provocerend gedrag richting echtgenote (administratie verscheuren) en zelfbeschadigend gedrag (vingers bijten, wonden maken op zijn onderarm). Dhr. vertelt zelf over dit gedrag dat hij 'geestelijk in de war is'. Hij weet dat stelen niet mag, maar kan zich niet beheersen. Dhr. is vriendelijk, maar kinderlijk in het contact. Tijdens het testonderzoek werkt dhr. gehaast en heeft hij veel sturing nodig. Hij snauwt naar de onderzoeker als hij het juiste antwoord niet weet. Dhr. plast tot twee keer toe in de onderzoekskamer. De testresultaten laten een profiel met 'frontale kenmerken' zien, met stoornissen in de taal, aandacht, executieve functies, werkgeheugen en sociale cognitie. Bij neurologisch onderzoek en MRI van de hersenen worden geen afwijkingen gevonden. Tijdens multidisciplinair overleg wordt als werkdiagnose een frontaal syndroom, meest waarschijnlijk niet in het kader van FTD, gesteld. Vanwege de zware druk op het systeem wordt dhr. tijdelijk opgenomen in een verpleeghuis. De gedragsproblemen gaan dan grotendeels in remissie. Patiënt heeft baat bij de geboden structuur van de afdeling. Na thuiskomst nemen de klachten weer toe. Drie jaar na het eerste neuropsychologisch onderzoek vindt een herhalingsonderzoek plaats. Het cognitieve profiel is onveranderd. Een (frontotemporale) dementie als verklaring voor de gedragsveranderingen wordt dan onwaarschijnlijk geacht. Er volgt een nieuwe beoordeling door de psychiater, waaruit verwaarlozing en misbruik in de kindertijd naar voren komen. Mogelijk kunnen de forse gedragsstoornissen gezien worden als 'acting-out' in reactie op huidige stressoren en traumatische gebeurtenissen in het verleden. Predisponerend lijken laagbegeerdheid, een zwak geïntegreerde persoonlijkheidsstructuur en zeer beperkte copingvaardigheden, waarbij dhr. in regressie raakt. Patiënt wordt terugverwezen naar het psychiatrisch ziekenhuis voor verdere behandeling en begeleiding.

Rode vlaggen en valkuilen in de neuropsychologische diagnostiek bij bvFTD

Als neuropsychologen binnen het FTD Expertisecentrum is ons werk soms eenvoudig. Wij zien patiënten vaak aan het einde van de diagnostische rit. De bvFTD is dan soms al dermate gevorderd dat nauwelijks nog testonderzoek mogelijk is en de diagnose al snel duidelijk is. Anderzijds, als het klinisch beeld al jaren stabiel blijkt (sommige patiënten of partners melden zich met klachten die al tientallen jaren bestaan), is een bvFTD als onderliggende neurodegeneratieve oorzaak onwaarschijnlijk. Toch zijn er ook op onze polikliniek wekelijks diagnostische puzzels waarbij het niet duidelijk is wat er aan de hand is. Hieronder volgt een overzicht van rode vlaggen en valkuilen in de neuropsychologische diagnostiek bij bvFTD. Dit overzicht is niet uitputtend en is gebaseerd op onze eigen ervaringen van de afgelopen jaren, in de hoop dat collega-neuropsychologen zich gesteund voelen in hun overwegingen bij de diagnostiek van bvFTD.

1. Aard van de gedragsveranderingen

Gedragsveranderingen zijn er in vele soorten en maten en kunnen vele verschillende oorzaken hebben. Veranderingen in het gedrag bij ouder wordende mensen zijn normaal en zelden indicatief voor bvFTD. Mensen raken bijvoorbeeld sneller geïrriteerd, maken ruzie, zijn minder flexibel en zijn soms minder initiatiefrijk. Dit zijn niet de typerende veranderingen die bij bvFTD voorkomen. Het gaat bij bvFTD vrijwel altijd om een duidelijke knik in het functioneren (in de loop van maanden tot jaren), waarbij patiënten gedrag laten zien dat niet eerder voorkwam of gedrag dat er altijd was en nu juist niet meer voorkomt. De gedragsveranderingen kunnen extreem en bizar zijn. Zo kan er sprake zijn van preoccupaties, rituelen en dwangmatige handelingen. Denk aan een atheïstische man die gepreoccupeerd raakt door het geloof, een moeder die geen interesse meer heeft voor de schoolprestaties van de kinderen, een zestiger die zich alleen nog huppelend door het huis beweegt, of een man die na het omstoten van een drinkglas het nut niet inziet van het opruimen van de scherven. Deze gedragingen staan stuk voor stuk ver af van gedrag dat we als de norm beschouwen.

Het gaat bij bvFTD (juist) niet om een versterking van persoonlijkheidstrekken. Notoir in onze polikliniek zijn de verwijzingen van 'de moeilijke man' met autistiforme trekken. Met de routine en dagstructuur van een baan lukt het deze mensen om goed te functioneren, maar als men na de pensionering zonder zinvolle invulling van de dag thuis

komt te zitten, wordt de dynamiek in de relatie soms onhoudbaar. Met behulp van 'dr. Google' is een diagnose bvFTD door partners dan al snel gesteld, omdat veel van de klachten wel op enige manier in te passen zijn in de criteria voor bvFTD. Van een bvFTD is in deze situatie echter zelden sprake.

2. Eetgewoonten

Dat bij bvFTD veranderingen in het eetpatroon voorkomen, is over het algemeen bekend. Het gaat hierbij niet alleen om meer of minder inname van voedsel, maar ook om veranderde voorkeuren. Minder trek hebben of wat minder vlees eten behoort tot de normale variatie bij het ouder worden. Bij een patiënt die een normaal eetpatroon had, maar nu uitsluitend nog krielaardappeltjes wil eten, is de verdenking op bvFTD echter hoger. Een verandering die vaak wordt vermeld, is een grote voorkeur voor zoet. Patiënten zijn hierin niet te remmen en partners moeten zoetwaren verstoppen. Het tempo van eten ligt vaak ongekend hoog, zonder dat patiënten rekening houden met tafelgenoten (bijvoorbeeld beginnen zodra het eten op tafel komt, borden van anderen aflikken). Vaak komen patiënten kilo's aan door dit veranderde eetgedrag.

3. Ziektebesef en ziekte-inzicht

Patiënten die de spreekkamer binnenlopen met de mededeling dat ze denken bvFTD te hebben, hebben dit in onze ervaring vrijwel nooit. Het ontbreken van ziekte-inzicht is een kernsymptoom van de ziekte. Het komt echter voor dat patiënten enige mate van besef tonen. Op de vraag 'waarom bent u hier vandaag?' kan een onaangedaan antwoord komen 'omdat ik FTD heb'. Van een doorvoeld inzicht in wat het betekent om deze ziekte te hebben en welke implicaties dat heeft voor de patiënt en de omgeving, is echter geen sprake. Ervaren lijdensdruk omtrent de diagnose bvFTD is ongebruikelijk (er is overigens wel evidente lijdensdruk bij bepaalde vormen van PPA). Het is voor partners dan ook schokkend wanneer patiënten de diagnose gelaten of zelfs lachend 'in ontvangst' nemen en daarna overgaan tot de orde van de dag. Een recente zeventigjarige patiënt met een (langzaam progressieve) bvFTD beschreef dat hij altijd als postbezorger had gewerkt, maar inmiddels vier dagen per week de dagopvang bezoekt. De suggestie van de behandelend neuroloog dat veel mensen van zeventig toch een andere invulling van de dag hebben, veegde hij met kinderlijke vrolijkheid van tafel.

4. Familie-anamnese en comorbide aandoeningen

bvFTD maakt deel uit van een spectrum aan ziekten dat loopt van motorische aandoeningen als ALS en aandoeningen in het Parkinson-plus-spectrum (progressieve supranucleaire verlamming (PSP), corticobasale degeneratie (CBD)) tot hogere orde cognitieve aandoeningen zoals PPA. Bij naar schatting 10 tot 40% van de patiënten is er sprake van een erfelijke vorm van bvFTD met een autosomaal dominant overervingspatroon met vaak volledige penetrantie (dat wil zeggen dat een kind van een bekend mutatie-dragers 50% kans heeft om de mutatie te hebben en een vorm van FTD te ontwikkelen ergens in het leven). Het is dus van belang om na te vragen of er familieleden zijn met dementie (welke vorm dan ook), psychiatrische problematiek en/of parkinsonachtige beelden. Bij patiënten met bvFTD komen ook regelmatig comorbide aandoeningen in de motoriek (slikproblemen, verminderde mobiliteit) en de taal/spraak (verbale abstractie, agrammatisme, woordvindstoornissen, articulatieproblemen) voor. Aan het einde van de ziekte zijn veel patiënten niet meer in staat tot spreken (mutisme).

5. Het cognitieve profiel

Bij de meeste neuropsychologen zit ingebakken dat bij bvFTD geen afwijkingen zichtbaar hoeven te zijn in het NPO of bij beeldvormend onderzoek van de hersenen. Ook in onze ervaring komt het voor dat er geen stoornissen worden 'gevangen' op het NPO terwijl er toch een reële verandering op bvFTD bestaat. Bepaalde vormen van 'frontaal' gedrag, zoals ontremming, apathie en verlies van inlevingsvermogen zijn nu eenmaal moeilijk te meten met neuropsychologisch onderzoek. Daarnaast kunnen de gedragsymptomen zo uitgesproken zijn dat ze als het ware de cognitieve problemen (in ieder geval heteroanamnestisch) maskeren. De wijze waarop een testprestatie tot stand komt, kan toch indicatief zijn voor FTD, zoals reeds starten met een test tijdens de uitleg, of het persevereren in woorden of instructies uit voorgaande tests.

In vrijwel alle gevallen is er bij verwijzing naar ons centrum eerder neuropsychologisch onderzoek verricht. Dit is prettig omdat het dan mogelijk is herhaalonderzoek te doen om het beloop in kaart te brengen. Wat daarbij opvalt, is dat het eerdere testonderzoek vaak sterk gericht is op geheugen, executieve functies en aandacht. Voor de meeste onderzoeksvragen is dat weliswaar passend, maar bij bvFTD is het van groot belang om ook de taalfuncties en de sociale cognitie uitgebreid te meten. Een benoemtaak (zoals de Boston Benoemtaak), woordvloeiendheid en de emotieherkenning (bijvoorbeeld Ekman Faces of Emotion Recognition Test) zijn in onze visie het minimaal noodzakelijke om een zinvolle

uitspraak te doen over de aanwezigheid van bvFTD. In de taal komen regelmatig stereotypie, problemen met verbale abstractie, semantische stoornissen en niet-vloeiende/agrammatische kenmerken voor, die alleen bij uitgebreider onderzoek van de taalfuncties aan het licht komen. Wat betreft de sociale cognitie kunnen stoornissen op alle niveaus voorkomen, zowel de perceptie (emotieherkenning) als het begrip (Theory of Mind) en de regulatie (moreel redeneren) (Van den Berg e.a., 2018). Deze zijn echter alleen te achterhalen als instrumenten voor sociale cognitie ook daadwerkelijk deel uitmaken van het testonderzoek.

Executieve functiestoornissen komen vaak voor tijdens een NPO bij een patiënt met bvFTD. Deze redenering kan echter niet zomaar worden omgedraaid. Executieve functiestoornissen zijn vaak specifiek en komen bij vele verschillende neurologische en psychiatrische ziekten voor.

6. Het beloop in de tijd

Vergeleken met andere vormen van dementie kent bvFTD een relatief agressief ziektebeloop. In ons centrum wordt wetenschappelijk onderzoek gedaan naar familiale FTD. Daarmee worden mensen gevolgd die drager zijn van een van de bekende genetische mutaties voor FTD, maar nog asymptomatisch zijn. Tot ongeveer twee jaar voor de diagnose bvFTD is bij deze mensen op het neuropsychologisch onderzoek feitelijk niets afwijkends te zien. Na de diagnose kent de ziekte vaak een explosiever beloop en gaat het (cognitief) functioneren vaak sneller achteruit (Jiskoot e.a., 2018; Jiskoot e.a., 2019). Patiënten met bvFTD op basis van een GRN-mutatie zijn vanwege de snelle progressie een à twee jaar na de diagnose meestal niet meer formeel testbaar. Drie jaar na de diagnose bvFTD is ongeveer 50% van de patiënten nog in leven (Roberson e.a., 2005). Ter vergelijking: bij de ziekte van Alzheimer ligt dit percentage op ongeveer 80%. Dit alles impliceert dat als de klachten langer dan tien jaar bestaan en de betreffende persoon nog steeds zelfstandig thuis kan functioneren een bvFTD minder waarschijnlijk is. Een 'schoon' NPO terwijl er (hetero)anamnestisch al meerdere jaren klachten zijn, kan voorkomen, maar vormt eerder de uitzondering dan de regel.

7. Het contact in de spreekkamer

In het contact met patiënten met bvFTD is er vaak sprake van een 'off'-gevoel in de afstemming. Er is bijvoorbeeld te veel of te weinig interpersoonlijke ruimte of te veel of te weinig initiatief tot spreken. Deze afstemmingsproblemen kunnen vergelijkbaar zijn met sociale en communicatieproblemen die voorkomen bij een autismespectrumstoornis, met het grote verschil dat patiënten met bvFTD een normale ontwik-

keling hebben doorgemaakt en dit gedrag niet eerder is voorgekomen. Patiënten met bvFTD houden bij het handen schudden de hand soms een fractie te lang vast, komen te dicht in je persoonlijke ruimte staan en/of hebben een verbaasde blik waarbij de wenkbrauwen zijn opgetrokken. Grensoverschrijdend gedrag (bijvoorbeeld seksueel getinte opmerkingen richting onderzoeker) en decorumverlies (bijvoorbeeld boeren en scheten laten in de spreekkamer) zien we met regelmaat. Patiënten reageren in de regel niet op emoties van familieleden in de spreekkamer (kijken een andere kant op of beginnen een eigen verhaal te vertellen terwijl de partner huilend naast hen zit). Het begrip voor figuurlijk taalgebruik is ook vaak aangedaan. Dit is eenvoudig te testen met een grapje of door een figuurlijke uitdrukking te gebruiken (onderzoeker: 'U klinkt als een bezige bij'; patiënt: 'Een bij? Wat heeft een bij ermee te maken? Ik hou niet van bijen. Van wespen trouwens ook niet'). Patiënten die de onderzoeker met opmerkingen op de kast proberen te krijgen ('Wat een kinderachtige spelletjes!') of manipulerend gedrag vertonen, hebben zelden bvFTD. Om iemand op de kast te krijgen, is het immers nodig om te begrijpen wat jouw opmerking met de ander doet. De hiervoor vereiste 'Theory of Mind'-vaardigheden ontbreken bij bvFTD. Agressief en boos gedrag in de spreekkamer komt ook voor, maar in de regel werken patiënten juist verrassend goed mee met het onderzoek. Er lijken geen bewuste overwegingen te zijn over het wel of niet getest willen worden. Het komt uiteraard voor dat iemand niet meer testbaar is, door afleidbaarheid, onrust, voortdurend op willen staan en weglopen (bijvoorbeeld om familie te gaan zoeken) of obsessief tijdsbeheer (het onderzoek zou drie uur duren, dus patiënt gaat na exact drie uur weg). Patiënten met bvFTD doen in de testsituatie echter meestal gewoon mee met wat er van hen wordt verwacht en kunnen onaangedaan een volledig neuropsychologisch onderzoek doorlopen. Als patiënten echter eenmaal hebben besloten te willen stoppen, heeft het in onze ervaring weinig zin om te proberen verder te gaan.

8. Phenocopy bvFTD

Een deel van de mensen die voldoen aan de criteria voor mogelijke bvFTD (Tabel 1) heeft weinig tot geen afwijkingen bij beeldvormend onderzoek van de hersenen en laat ook geen duidelijke progressie van de FTD-symptomen zien over de tijd. Deze groep patiënten wordt aangeduid met de term 'benigne' of 'phenocopy' bvFTD (Kipps e.a., 2010) en vormt vanzelfsprekend een uitdaging in de (neuropsychologische) diagnostiek. Over de etiologie van phenocopy bvFTD is nog veel onbekend. Systematisch onderzoek naar de rol van psychiatrische symptomen in

deze groep laat zien dat 85% van deze patiënten een of meerdere comorbide psychiatrische of psychologische aandoeningen heeft, waarbij een recente impactvolle levensgebeurtenis (36%), een stemmingsstoornis (33%), relatieproblemen (30%) en cluster C-persoonlijkheidskenmerken (24%) het vaakst voorkomen (Gossink e.a., 2016a).

9. Gebruik van diagnostische criteria

In 2011 zijn door Rascovsky e.a. gereviseerde diagnostische criteria gepubliceerd (zie Tabel 1). Ons advies hierover is kort: gebruik de criteria! Uiteraard betreft het hier klinische criteria die geen 100% sensitiviteit en specificiteit hebben. Een verbetering van de huidige criteria ten opzichte van de voorgaande criteria van Neary e.a. (1998) betreft onder andere het gebruik van meerdere niveaus van diagnostische zekerheid (mogelijke, waarschijnlijke en zekere FTD), waardoor een diagnose bvFTD zwaarder leunt op ondersteunende bevindingen als beeldvorming en functionele achteruitgang (gerapporteerd door naasten). Een andere verandering is een grotere flexibiliteit in het toepassen van de criteria; waar eerder patiënten moesten voldoen aan de vijf kernsymptomen moeten er nu drie of meer van een totaal aan zes kerncriteria aanwezig zijn, en een minder uitputtende lijst van exclusiecriteria. Beide zorgen ervoor dat de diagnose bvFTD makkelijker in de beginfase van de ziekte gesteld kan worden. Ten slotte is er getracht ambigue beschrijvingen van kernsymptomen (zoals 'emotionele afstomping' en 'reguleren van gedrag') te verduidelijken. Wellicht laat ook nu nog de formulering van bepaalde criteria te veel ruimte voor interpretatie, maar formuleringen als 'orale exploratie van niet-eetbare objecten' en 'stereotiepe spraak' laten toch weinig aan de verbeelding over.

Integratie en conclusie

Bovenstaand overzicht laat zien dat de diagnostiek van bvFTD moeilijk is, maar dat er wel vragen, kenmerken en instrumenten zijn die de clinicus kunnen helpen. Wat de neuropsychologische diagnostiek bij bvFTD nog complexer maakt, is dat er relatief veel uitzonderingen zijn. Hieronder vallen bijvoorbeeld langzaam progressieve beelden bij een C9orf72-mutatie (Papma e.a., 2017) en 'phenocopy'-beelden die alle kenmerken van een bvFTD hebben, maar geen progressie laten zien (Steketee e.a., 2016; Gossink e.a., 2016a). Deze uitzonderingen kunnen het gevoel versterken om 'voor de zekerheid' toch een bvFTD in de overwegingen mee te nemen. *Better safe than sorry*. Wij zien echter ook de keerzijde van deze redenatie. Als de diagnose bvFTD eenmaal is geopperd, is het bij-

zonder moeilijk om deze verdenking te weerleggen. Partners van patiënten met gedragsveranderingen zijn vaak ten einde raad en herkennen de symptomen van bvFTD die zij op internet opzoeken. Artsen en neuropsychologen in ons centrum voeren regelmatig moeilijke gesprekken om uit te leggen waarom er toch geen sprake is van bvFTD. Partners zijn boos en teleurgesteld, vaak vanuit een begrijpelijk gevoel van machteloosheid en onrecht als blijkt dat het enige advies dat we soms kunnen geven, is dat zij (ook) goed voor zichzelf moeten zien te zorgen. Schrijvende voorbeelden zijn er van mensen die volstrekt gezond zijn, maar onder druk van de omgeving de geheugenpolikliniek bezoeken voor analyse of zelfs ten onrechte worden opgenomen vanwege een verdenking op bvFTD. Wij denken ook aan een patiënt die anderhalf jaar op een verpleegafdeling voor jonge mensen met dementie verbleef, maar geen bvFTD bleek te hebben. Moeten neuropsychologen dan overdreven voorzichtig zijn bij het diagnosticeren van bvFTD? Wat ons betreft niet. Er zijn vaak goede redenen om bvFTD in de differentiaaldiagnose op te nemen, aanvullend onderzoek te doen of door te verwijzen. Zeker als de specifieke expertise op het gebied van FTD ontbreekt in de eigen setting, kan ook het uitsluiten van een diagnose bvFTD een reden voor doorverwijzing zijn. Zoals hierboven beschreven moeten we ons als neuropsychologen echter realiseren dat (heteroanamnestisch gerapporteerde) gedragsveranderingen vele oorzaken kunnen hebben en dat stoornissen in de executieve functies meestal aspecifiek zijn en niet per se op bvFTD wijzen. Wij pleiten ervoor om in dergelijke situaties alleen bvFTD in de bespreking of conclusie van het neuropsychologisch onderzoek te opperen als daar aanvullend bewijs (bijvoorbeeld beeldvorming) voor is en bvFTD niet als verlegenheidsdiagnose te gebruiken als het cognitieve profiel niet typisch past bij een andere diagnose, zoals de ziekte van Alzheimer.

Esther van den Berg Alzheimercentrum Erasmus MC en FTD Expertisecentrum, afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, e-mail: e.vandenberg@erasmusmc.nl.

Sanne Franzen Alzheimercentrum Erasmus MC en FTD Expertisecentrum, afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Judy van Hemmen Alzheimercentrum Erasmus MC en FTD Expertisecentrum, afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Jackie Poos Alzheimercentrum Erasmus MC en FTD Expertisecentrum, afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Lize Jiskoot Alzheimercentrum Erasmus MC en FTD Expertisecentrum, afdeling Neurologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

Literatuur

- Berg, E. van den, Beeks, D., Poos, J.M., Van Swieten, J.C., Papma, J.M. & Jiskoot, L.C. (2018). Sociale cognitie bij gedragsvariant frontotemporale dementia: Een meta-analyse. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 13, 81-99.
- Coyle-Gilchrist, I.T., Dick, K.M., Patterson, K., Vázquez Rodríguez, P., Wehmann, E., Wilcox, A., Lansdall, C.J., Dawson, K.E., Wiggins, J., Mead, S., Brayne, C. & Rowe, J.B. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86, 1736-1743.
- Gossink, F.T., Dols, A., Kerssens, C.J., Krudop, W.A., Kerklaan, B.J., Scheltens, P., Stek, M.L. & Pijnenburg, Y.A. (2016a). Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87, 64-68.
- Gossink, F.T., Dols, A., Krudop, W.A., Sikkes, S.A., Kerssens, C.J., Prins, N.D., Scheltens, P., Stek, M.L. & Pijnenburg, Y.A. (2016b). Formal psychiatric disorders are not overrepresented in behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51, 1249-1256.
- Hornberger, M. & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: A critical review. *Brain*, 135, 678-692.
- Jiskoot, L.C., Dopfer, E.G., Heijer, T.D., Timman, R., Van Minkelen, R., Van Swieten, J.C. & Papma, J.M. (2016). Presymptomatic cognitive decline in familial frontotemporal dementia: A longitudinal study. *Neurology*, 87, 384-391.
- Jiskoot, L.C., Panman, J.L., Van Asseldonk, L., Franzen, S., Meeter, L.H.H., Donker Kaat, L., Van der Ende, E.L., Dopfer, E.G.P., Timman, R., Van Minkelen, R., Van Swieten, J.C., Van den Berg, E. & Papma, J.M. (2018). Longitudinal cognitive biomarkers predicting symptom onset in presymptomatic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, 265, 1381-1392.
- Jiskoot, L.C., Panman, J.L., Meeter, L.H., Dopfer, E.G.P., Donker Kaat, L., Franzen, S., Van der Ende, E.L., Van Minkelen, R., Rombouts, S.A.R.B., Papma, J.M. & Van Swieten, J.C. (2019). Longitudinal multimodal MRI as prognostic and diagnostic biomarker in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Brain*, 142, 193-208.
- Jiskoot, L.C., Satoer, D., Seelaar, H., Dopfer, E.G.P., Eikelboom, W.S. & Van den Berg, E. (2020). Primair Progressieve Afasie: Klinische praktijk, knelpunten in de diagnostiek en behandeling, en suggesties voor verbetering en toekomstig wetenschappelijk onderzoek. *Tijdschrift voor Neuropsychologie*, 19-36.
- Kipps, C.M., Hodges, J.R. & Hornberger, M. (2010). Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: Recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Current Opinion in Neurology*, 23, 628-632.
- Lyketsos, C.G., Carrillo, M.C., Ryan, J.M., Khachaturian, A.S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R. & Miller, D.S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*, 7, 532-539.
- McKhann, Guy M., Knopman, David S., Chertkow, Howard, Hyman, Bradley T., Jack, Clifford R. Jr., Kawas, Claudia H., Klunk, William E., Koroshetz, Walter J., Manly, Jennifer J., Mayeux, Richard, Mohs, Richard C., Morris, John C., Rosser, Martin N., Scheltens, Philip, Carrillo, Maria C., Thies, Bill, Weintraub, Sandra & Phelps, Creighton H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*, 7(3), 263-269.
- Moll van Charante, E., Perry, M., Vernooij-Dassen, M.J.F.J., Boswijk, D.F.R., Stoffels, J., Achthoven, L. & Luning-Koster, M.N. (2012). NHG-Standaard Dementie (derde herziening). *Huisarts Wet*, 55(7) 306-317.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., Boone, K., Miller, B.L., Cummings, J. & Benson, D.F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical

- cal diagnostic criteria. *Neurology*, 5(1), 1546-1554.
- Ossenkoppele, R., Pijnenburg, Y.A., Perry, D.C., Cohn-Sheehy, B.I., Scheltens, N.M., Vogel, J.W., Kramer, J.H., Van der Vlies, A.E., La Joie, R., Rosen, H.J., Van der Flier, W.M., Grinberg, L.T., Rozemuller, A.J., Huang, E.J., Van Berckel, B.N., Miller, B.L., Barkhof, F., Jagust, W.J., Scheltens, P., Seeley, W.W. & Rabinovici, G.D. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*, 138, 2732-2749.
- Papma, J.M., Jiskoot, L.C., Panman, J.L., Dopper, E.G., Den Heijer, T., Donker Kaat, L., Pijnenburg, Y.A.L., Meeter, L.H., Van Minkelen, R., Rombouts, S.A.R.B. & Van Swieten, J.C. (2017). Cognition and gray and white matter characteristics of presymptomatic C9orf72 repeat expansion. *Neurology*, 89, 1256-1264.
- Poos, J.M., Jiskoot, L.C., Papma, J.M., Van Swieten, J.C. & Van den Berg, E. (2018). Meta-analytic review of memory impairment in behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24, 593-605.
- Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D. e.a.. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456-2477.
- Roberson, E.D., Hesse, J.H., Rose, K.D., Slama, H., Johnson, J.K., Yaffe, K., Forman, M.S., Miller, C.A., Trojanowski, J.Q., Kramer, J.H. & Miller, B.L. (2005). Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*, 65, 719-725.
- Rohrer, J.D., Ridgway, G.R., Modat, M., Ourselin, S., Mead, S., Fox, N.C., Rossor, M.N. & Warren, J.D. (2010). Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage*, 53, 1070-1076.
- Steketee, R.M.E., Meijboom, R., Bron, E.E., Osse, R.J., De Koning, I., Jiskoot, L.C., Klein, S., De Jong, F.J., Van der Lugt, A., Van Swieten, J.C. & Smits, M. (2016). Structural and functional brain abnormalities place phenocopy frontotemporal dementia (FTD) in the FTD spectrum. *NeuroImage: Clinical*, 11, 595-605.
- Warren, J.D., Rohrer, J.D. & Rossor, M.N. (2013). Clinical review: Frontotemporal dementia. *BMJ*, 347, f4827.