

## Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift heb ik veranderingen in cognitie en hersenvolume gedurende het ziektebeloop van verschillende erfelijke vormen van frontotemporale dementie (FTD) in kaart gebracht, heb ik nieuwe cognitieve instrumenten die FTD diagnostiek kunnen verbeteren onderzocht, en heb ik een psychosociale interventiestudie voor het verlagen van angst en depressieve gevoelens in de presymptomatische fase van FTD geëvalueerd. Op basis van mijn resultaten heb ik aanbevelingen gedaan over welke cognitieve maten sensitief zijn ten behoeve van het verbeteren van de diagnostiek, en welke potentie hebben om gebruikt te worden als uitkomstmaat in opkomende klinische trials.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie op het FTD spectrum, en introduceert de doelstellingen van dit proefschrift.

De resultaten behaald binnen hoofdstuk 2 bevestigen de waarde van neuropsychologisch onderzoek en normatieve hersenvolumetrie als gevoelige (bio)markers voor het volgen van het ziektebeloop in genetische FTD. In hoofdstuk 2.1 heb ik cognitieve profielen cross-sectioneel vergeleken tussen symptomatische *C9orf72*, *GRN* en *MAPT* mutatie dragers met gedragsvariant FTD, en in hoofdstuk 2.2 heb ik cognitieve achteruitgang longitudinaal gemeten in de presymptomatische, prodromale en symptomatische fase. Longitudinale hersenatrofie in de presymptomatische fase in vergelijking met een grote referentiepopulatie wordt beschreven in hoofdstuk 2.3. Deze studies laten duidelijke gen-specifieke patronen van cognitieve achteruitgang en atrofie zien in *C9orf72*, *GRN* en *MAPT* mutatie dragers, waarbij de eerste veranderingen al gemeten worden in de presymptomatische en prodromale fase. Het profiel van *C9orf72* mutatie dragers wordt gekarakteriseerd door globale cognitieve stoornissen. Cognitieve tekorten en afwijkend hersenvolume zijn al aanwezig in de presymptomatische fase, maar er is minimale achteruitgang over de tijd. Stoornissen in het episodisch en semantisch geheugen zijn kenmerkend voor een *MAPT* mutatie. De eerste tekorten ontstaan al in de presymptomatische en prodromale fase, en gaan gepaard met een sterke achteruitgang in temporaalkwab volume. Executieve functie tests lijken sensitief voor *GRN* mutaties, echter er zijn minimale cognitieve veranderingen in de presymptomatische fase, met progressieve achteruitgang in meerdere domeinen rond het ontstaan van klachten. Het hersenvolume van *GRN* mutatie dragers blijft in het normale bereik, maar gaat wel sneller achteruit over de tijd in vergelijking met een referentiepopulatie.

In hoofdstuk 3 heb ik drie nieuwe cognitieve instrumenten in het FTD spectrum onderzocht, namelijk: de Test Relaties Abstracte Concepten (TRACE), een cognitieve samengestelde (composite) score (GENFI-Cog), en een dynamische emotieherkenningstaak (Emotion Recognition Test; ERT). In hoofdstuk 3.1 heb ik een test voor het meten van abstracte semantische associaties in het FTD spectrum onderzocht. Resultaten lieten zien dat de TRACE sensitief is in het vaststellen van subtiele semantische tekorten, en onderscheid kan maken

tussen gedragsvariant FTD en verschillende vormen van primair progressieve afasie (PPA). Echter, het patroon van prestaties op zowel een taak voor concrete als abstracte stimuli leek de meest aanvullende informatie te leveren om onderscheid te maken tussen subtypes. Daarom raad ik neuropsychologen aan om zowel een test voor concrete als abstracte woordkennis af te nemen bij een verdenking op een FTD diagnose. In hoofdstuk 3.2, heb ik gen-specifieke cognitieve samengestelde (composite) scores voor *C9orf72*, *GRN* en *MAPT* mutatie dragers ontwikkeld. De steekproefgroottes voor een hypothetische klinische trial waren aanzienlijk lager bij het gebruik van GENFI-Cog als uitkomstmaat dan de individuele neuropsychologische testen. Dit betekent dat GENFI-Cog potentie heeft om als primaire cognitieve uitkomstmaat gebruikt te worden in opkomende klinische trials. De resultaten uit hoofdstuk 3.3 laten stoornissen in emotieherkenning in zowel patiënten met gedragsvariant FTD als de ziekte van Alzheimer (AD) zien, en daarnaast ook subtiele tekorten in presymptomatische *C9orf72* mutatie dragers. Deze bevindingen benadrukken de waarde van het gebruik van dynamische paradigma's voor het herkennen van emoties in de diagnostiek bij jonge dementie.

In het verleden werd een relatief gespaard geheugen gezien als de gouden standaard om patiënten met FTD te onderscheiden van AD. In hoofdstuk 4 onderzoek ik of deze assumptie (een gespaard geheugen in FTD) gegrond is. In hoofdstuk 4.1 rapporteer ik een meta-analyse over episodisch geheugen in patiënten met gedragsvariant FTD in vergelijking met gezonde controles en patiënten met AD. De resultaten laten geheugenstoornissen in gedragsvariant FTD zien, alhoewel deze minder ernstig zijn dan bij AD. Hoofdstuk 4.2 beschrijft een studie waarin geheugen in presymptomatische en symptomatische *C9orf72*, *GRN* en *MAPT* mutatie dragers alsook de onderliggende neurale mechanismen onderzocht zijn. Een geheugenstoornis werd in alle symptomatische, maar ook presymptomatische *C9orf72* en *MAPT* mutatie dragers geobserveerd, met verschillende onderliggende neurale mechanismen. Tot slot, heb ik in hoofdstuk 4.3 herkenning geheugen vergeleken tussen patiënten met gedragsvariant FTD en AD. Vergelijkbaar met de resultaten uit de meta-analyse, vond ik een stoornis in patiënten met gedragsvariant FTD, echter minder ernstig dan in AD. Tezamen genomen laten deze resultaten zien dat geheugenproblemen een integraal onderdeel zijn van het klinische FTD spectrum, en niet als exclusie criterium gezien moeten worden voor een FTD diagnose.

In hoofdstuk 5 heb ik de effectiviteit en uitvoerbaarheid van een mindfulness stress reductie programma onderzocht op het verlagen van angst en depressie in presymptomatische mutatie dragers en individuen die 50% kans hebben op een genetische mutatie die FTD veroorzaakt. Zowel kwantitatief als kwalitatief verzamelde data laten zien dat de cursus positieve effecten heeft op het verlagen van angst en depressieve symptomen, echter gerandomiseerde trial is nodig om deze resultaten te bevestigen.

In hoofdstuk 6, bied ik een samenvatting van en interpreteer ik de resultaten behaald binnen mijn proefschrift, beschrijf ik hoe deze relateren aan andere bevindingen binnen het veld, en geef ik suggesties voor vervolgonderzoek.