

# Samenvatting

Frontotemporale dementie (FTD) is een klinisch en pathologisch heterogene vorm van dementie op jonge leeftijd, waarbij de eerste symptomen zich meestal openbaren voor de leeftijd van 65 jaar. Als gevolg van degeneratie van de frontale en/of temporale hersenkwabben wordt de ziekte gekenmerkt door uitgesproken veranderingen in het gedrag (gedragsvariant FTD; bvFTD) en/of de taal (primair progressieve afasie; PPA), maar ook geïsoleerde of bijkomende verschijnselen van parkinsonisme en motorneuronziekte zijn beschreven. De diagnose is moeilijk te stellen, en er bestaat vaak veel tijd tussen de eerste klachten en de uiteindelijke diagnose. FTD heeft in 10-30% een autosomaal dominant overervingspatroon. Mutaties in de progranuline (*GRN*) en microtubule-associated protein tau (*MAPT*) genen, en de meer recent ontdekte repeat expansie in chromosoom 9 open reading frame 72 (*C9orf72*) zijn de drie meest voorkomende oorzaken. Deze familiale vormen van FTD bieden een uniek ziektemodel, omdat we mutatiedragers kunnen identificeren in hun presymptomatische fase, en hen over tijd kunnen volgen om zodoende gevoelige biomarkers te ontwikkelen voor o.a. het vaststellen van ziekte, het volgen van ziekteprogressie, en het evalueren van toekomstige ziektemodificerende medicatie.

**Hoofdstuk 1** geeft de **algemene introductie** over de ontwikkeling van klinische biomarkers in familiale FTD en beschrijft de doelstellingen van dit proefschrift.

**Hoofdstuk 2** beschrijft het eerste onderzoek naar multimodale beeldvormingsbiomarkers in presymptomatische familiale FTD. Multimodale beeldvormingsbiomarkers zijn van groot belang bij het ontrafelen van het ziektemechanisme, en hebben bij andere vormen van dementie al bewezen grote diagnostische meerwaarde boven het conventionele gebruik van slechts één modaliteit. **Hoofdstuk 2.1** onderzoekt veranderingen in de integriteit van de witte en het volume van de grijze stof na vier jaar follow-up van het FTD-RisC cohort. In deze periode converteerden acht mutatiedragers naar FTD, en ontwikkelden zij bvFTD (n=5) of niet-vloeiende variant PPA (nfvPPA; n=3). Door geconverteerde met niet-geconverteerde mutatiedragers met elkaar te vergelijken, vonden de onderzoekers een toenemend verlies van witte stof integriteit en grijze stof volume vanaf twee jaar voorafgaand aan de eerste symptomen, maar ook dat conversie voorspeld kan worden door achteruitgang binnen geselecteerde witte stof banen en grijze stof gebieden. Dit bevestigt de aanwezigheid van subtiele hersenveranderingen (gemeten met MRI) in presymptomatische FTD, en onderstreept dat multimodale MRI-maten in potentie gevoelige prognostische en diagnostische biomarkers voor presymptomatische tot vroeg-symptomatische familiale FTD kunnen zijn. Ook in dit cohort, zij het bij de *C9orf72* repeat expansie – beschrijft **Hoofdstuk 2.2** de eerste resultaten van de studie naar presymptomatische veranderingen in witte stof integriteit en grijze stof volume, en hun relatie met cognitieve achteruitgang. Bij presymptomatische *C9orf72* mutatiedragers was er reeds sprake van een subtiele achteruitgang in de aandachts- en executieve functies, alsmede witte stof integriteitsverlies van banen die de frontale kwabben, thalamus en motorische gebieden met elkaar verbinden. In een oudere subgroep van mutatiedragers (dus dichterbij debuut van de ziekte), was er daarnaast sprake van verlies van het volume van de grijze stof in de thalamus, het cerebellum, en de pariëtale en temporale kwabben. Deze resultaten

illustreer dat cognitieve maten, T1-gewogen MRI en DTI gebruikt kunnen worden als biomarkers om presymptomatische familiale FTD en/of ALS aan te tonen.

**Hoofdstuk 3** gaat verder op het gebied van beeldvorming, en beschrijft het gebruik van DTI in spraak- en taalonderzoek en het onderzoek naar witte stof parameters als potentiële biomarkers in presymptomatische familiale FTD. **Hoofdstuk 3.1** geeft een samenvatting van de normale anatomie van de belangrijkste witte stofbanen die betrokken zijn bij taal, en geeft een gedetailleerde beschrijving van de optimale plaatsing van seeds/targets voor DTI-tractografie, welke meestal wordt gebruikt voor pre-operatieve evaluaties van hersentumoren. Als laatste geeft het hoofdstuk een overzicht van de meest gebruikte klinische onderzoeksapplicaties van DTI, te weten in cerebrovasculaire aandoeningen en PPA. **Hoofdstuk 3.2** beschrijft veranderingen in de integriteit van de witte stof in een groot internationaal cohort (GENFI) van presymptomatische FTD mutatie dragers en gezonde niet dragers uit dezelfde families. In vergelijking met niet dragers was er bij FTD mutatie dragers sprake van zeer vroege veranderingen in de witte stof integriteit – vanaf wel 30 jaar voorafgaand aan de eerste symptomen, en WS integriteit daalde bij hen consistent vanaf 3 jaar voor tot 10 jaar na het geschatte ontstaan van de eerste symptomen. Daarnaast werden verschillende patronen van WS integriteitsverlies gevonden in de 3 mutaties, hetgeen waarschijnlijk onderliggend is aan de verschillende fenotypische uitingsvormen van *GRN*, *MAPT* en *C9orf72*. De resultaten suggereren dat verlies van de integriteit van de witte stof een consistent kenmerk is van FTD, en omdat de veranderingen hierin eerder in het ziekteproces optreden dan grijze stof volumeverlies, is DTI mogelijk een gevoeliger biomarker.

Neuropsychologisch onderzoek wordt gezien als een belangrijk hulpmiddel in het diagnostisch proces bij dementie. Zokan het niet alleen het bestaan van cognitieve stoornissen vaststellen, maar ook differentiëren tussen verschillende vormen van dementie en FTD. Vanuit een klinisch onderzoeksperspectief zouden cognitieve maten ook waardevol kunnen blijken als biomarker voor diagnostiek en ziektefasering. **Hoofdstuk 4** geeft vier neuropsychologische studies in presymptomatische en symptomatische FTD weer. **Hoofdstuk 4.1** beschrijft de 2-jarige follow-up van presymptomatische *MAPT* en *GRN* mutatie dragers in FTD-RisC. Bij *MAPT* mutatie dragers was er sprake van een sterkere achteruitgang in sociale cognitie dan bij *GRN* mutatie dragers. Geheugenprestaties gingen significant achteruitgang vanaf 8 (in *MAPT*) en 6 (in *GRN*) jaar voor het geschatte ontstaan van de eerste symptomen. Taal en sociale cognitie gingen alleen in *MAPT* mutatie dragers achteruit vanaf respectievelijk 7 en 5 jaar voor het geschatte ontstaan van symptomen. De resultaten bevestigen de prognostische waarde van neuropsychologisch onderzoek als potentiële klinische biomarker in de presymptomatische fase van familiale FTD. **Hoofdstuk 4.2** gaat verder op dit werk, en onderzoekt cognitieve achteruitgang in een 4-jarige follow-up periode binnen hetzelfde cohort. Geconverteerde mutatie dragers met een *MAPT* mutatie vertoonden achteruitgang binnen de domeinen taal, aandacht, executief functioneren, sociale cognitie en geheugen, en geconverteerde *GRN* mutatie dragers gingen alleen achteruitgang in de aandachts- en executieve functies. Cognitieve achteruitgang in sociale cognitie, taal, aandacht en executieve functies was voorspellend voor conversie. Daarnaast was achteruitgang op fonologie en lettervloeiendheid predictief voor conversie naar nvfPPA, en achteruitgang op categorische woordvloeiendheid predictief voor een onderliggende *MAPT* mutatie. Deze resultaten suggereren een mutatiespecifiek patroon van cognitieve achteruitgang van

de presymptomatische naar vroeg-symptomatische ziektefase, en bevestigen de prognostische waarde van neuropsychologische trajecten in conversie naar symptomatische FTD. **Hoofdstuk 4.3** beschrijft het gebruik van kwalitatieve aspecten van veelgebruikte verbale vloeiendheidstaken in bvFTD en PPA. Niet alleen maakten PPA patiënten kleinere clusters dan bvFTD patiënten, ook wisselden patiënten met een semantische variant van PPA (svPPA) meer tussen clusters dan de andere typen PPA. De resultaten wijzen erop dat kwalitatieve aspecten van verbale vloeiendheid extra informatie kunnen bieden, die gebruikt kunnen worden voor diagnostische doeleinden. **Hoofdstuk 4.4** beschrijft een meta-analyse over de mate en aard van geheugenstoornissen in bvFTD. De resultaten wijzen uit dat bvFTD patiënten evidente stoornissen hebben in het werk- en episodisch geheugen in vergelijking tot controles, en dat testen die een beroep doen op het encoderen en ophalen van informatie goed onderscheiden tussen Alzheimer dementie en FTD patiënten. Dit suggereert dat in plaats van een exclusie criterium bij FTD, geheugenstoornissen juist gezien zouden moeten worden als integraal onderdeel van het klinische spectrum, en uitgebreide geheugentaken daarom standaard onderdeel uit moeten maken van de neuropsychologische testbatterij bij FTD.

**In Hoofdstuk 5** worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift geïntegreerd weergegeven, geplaatst in het kader van eerdere literatuur, en overwegingen en mogelijke richtingen voor toekomstig onderzoek geschetst m.b.t. onderzoek naar MRI en neuropsychologische biomarkers voor FTD.