

## Nieuwe inzichten in frontotemporale dementie

S.M.ROSSO, P.HEUTINK, A.TIBBEN, M.F.NIERMEIJER EN J.C.VAN SWIETEN

Frontotemporale dementie (FTD) is een neurodegeneratieve aandoening, die gekenmerkt wordt door progressieve gedragsveranderingen en stoornissen in taal-functies en frontale functies. Geheugenstoornissen staan zeker in het begin minder op de voorgrond. Het klinisch onderscheid tussen FTD en de veel vaker voorkomende ziekte van Alzheimer is dankzij recentelijk geïntroduceerde klinische criteria vergemakkelijkt.<sup>1</sup> De correcte klinische diagnose is van belang, omdat de klinische presentatie en het beloop van FTD een geheel andere begeleiding van de patiënt en de partner vereisen dan de ziekte van Alzheimer.<sup>2</sup>

De prevalentie, het familiair voorkomen, de etiologie, en de klinische en de pathologische heterogeniteit van FTD zijn de laatste jaren onderwerp van onderzoek geweest. Primair progressieve afasie en semantische dementie zijn klinisch duidelijk van deze ziekte onderscheiden entiteiten, doch vertonen sterke neuropathologische overeenkomsten met FTD. In dit artikel gaan wij voornamelijk in op FTD; waar het primair progressieve afasie of semantische dementie betreft, vermelden wij dit expliciet.

**Tauopathieën.** De identificatie van het gendefect dat verantwoordelijk is voor de erfelijke vorm van FTD heeft meer inzicht gegeven in de pathofysiologische achtergronden van een hele groep van neurodegeneratieve aandoeningen, de zogenaamde tauopathieën. Daarnaast heeft dit de mogelijkheid geboden tot presymptomatische diagnostiek en het belang van goede genetische counseling van risicodragers voor deze aandoening onderstreept.

### PREVALENTIE EN FAMILIAIR VOORKOMEN VAN FTD

Het voorkomen van FTD wordt geschat op 10-20% van de preseniele dementieën.<sup>3</sup> Een eerste epidemiologisch onderzoek naar de prevalentie van FTD in Nederland in 1997 gaf een schatting van 1/100.000 in de leeftijdsgroep van 50-60-jarigen en 3/100.000 in de leeftijdsgroep van 60-70-jarigen.<sup>4</sup> Vervolgonderzoek heeft aangetoond dat het aantal levende patiënten per 1 juli 1995 waarschijnlijk 2 à 3 maal zo hoog ligt als aanvankelijk geschat. Het gaat mogelijk om 25-50 nieuwe patiënten per jaar. Primair progressieve afasie en semantische dementie

### SAMENVATTING

– Frontotemporale dementie (FTD) is een neurodegeneratieve aandoening, die zich klinisch kenmerkt door progressieve gedragsveranderingen, fatische stoornissen en uitval van frontale cognitieve functies.

– Frontotemporale atrofie bij CT en MRI en hypoperfusie van de voorste hersengebieden bij 'single photon emission'-CT (SPECT) zijn kenmerkend voor de ziekte.

– Bij neuropathologisch onderzoek wordt stapeling van abnormaal gefosforyleerd tau-eiwit in neuronen en gliacellen in een deel van de sporadische en erfelijke ziektegevallen gevonden, terwijl een specifiek beeld met neuronenvlies, spongiose en gliose wordt gezien in de overige gevallen.

– Bij ongeveer 20% van de FTD-patiënten is er een erfelijke vorm in het spel met een autosomaal dominant overervingspatroon. Mutaties in het *tau*-gen zijn aangetoond in families met stapeling van abnormaal tau-eiwit in de hersenen.

– Presymptomatische diagnostiek bij familieleden van FTD-patiënten met *tau*-mutaties behoort nu tot de mogelijkheden, maar dient pas te geschieden na zorgvuldige bespreking van de voor- en nadelen in een centrum met neurogenetische expertise.

komen beduidend minder vaak voor, maar exacte gegevens ontbreken. Een familiaire vorm van FTD met een autosomaal dominant overervingspatroon wordt bij ongeveer 20% van de patiënten gezien, waarbij de dementie zich bij aangedane familieleden op vergelijkbare beginleeftijd en met dezelfde klinische verschijnselen presenteert.<sup>5</sup>

### KLINISCHE VERSCHIJNSELEN VAN FTD

De ziekte begint meestal tussen het 40e en 60e levensjaar met een duidelijke piek tussen 50 en 60 jaar. De ziekteduur varieert tussen 5 en 15 jaar.<sup>6</sup> Kenmerkend is het begin met ontremd gedrag. Zwerfgedrag, ongedurigheid en vraatzucht zijn andere belangrijke symptomen. Fatische en andere frontale functiestoornissen, zoals verhoogde afleidbaarheid en verminderde concentratie, zijn vaak reeds in de vroege fase aanwezig en kunnen het gedrag mede beïnvloeden. Ook andere aspecten van het handelen of het gedrag, die niet direct aan FTD doen denken, kunnen bij FTD nadelig beïnvloed zijn.<sup>7-10</sup> Initiatieverlies met zelfverwaarlozing en verlies van aandacht voor de omgeving zijn vaak de enige beginsymptomen, en worden nogal eens ten onrechte geduid als uiting van depressie of anhedonie. Bij andere patiënten wordt obsessief-compulsief gedrag gezien, met continue specifieke activiteiten (legpuzzels maken, tellen, verzamelen) of fixaties op bepaalde ideeën.<sup>7</sup> Schizofrenie wordt soms als initiële diagnose overwogen, totdat er cognitieve stoornissen ontstaan en

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam.

Afd. Neurologie: mw.S.M.Rosso, arts-onderzoeker; dr.J.C.van Swieten, neuroloog.

Afd. Klinische Genetica: dr.P.Heutink, moleculair bioloog; prof.dr.M.F. Niermeijer, klinisch geneticus.

Afd. Medische Psychologie: prof.dr.A.Tibben, medisch psycholoog.

Correspondentieadres: dr.J.C.van Swieten (vanswieten@neur.azr.nl).

de correcte diagnose wordt gesteld.<sup>8,9</sup> Artistieke gaven in de vorm van opmerkelijke teken- of schilderprestaties komen bij een enkele patiënt tot uiting.<sup>10</sup> Verlies van emotionele betrokkenheid bij ingrijpende levensgebeurtenissen (overlijden van naasten, geboorte van kleinkinderen) leidt soms tot pijnlijke situaties voor directbetrokkenen en kan ten onrechte een indicatie zijn voor psychotherapie.

Binnen de recentelijk opgestelde consensuscriteria zijn de achteruitgang in sociaal en zelfregulerend gedrag, verlies van ziekte-inzicht en emotionele vervlakking vereiste kenmerken voor de diagnose 'FTD' (tabel).<sup>1</sup> De progressieve afasie kenmerkt zich door een niet-vloeiende spontane spraak, fonemische parafasieën

Klinische criteria voor frontotemporale demencie, primair progressieve afasie en semantische demencie<sup>1</sup>

*kenmerkend voor alledrie aandoeningen*

- sluipend begin met langzame progressie\*
- beginleeftijd jonger dan 65 jaar
- eerstegraadsfamilielid met een dergelijke aandoening†
- aandoeningen van de motorische voorhoornen

*hoofdcriteria per klinisch syndroom frontotemporale demencie\**

- gestoorde gedragsregulatie (ontremming, agitatie, apathie)
- achteruitgang in sociaal gedrag (betreft sociale omgangsnormen, etiquette)
- emotionele vervlakking
- gebrek aan ziekte-inzicht

*primair progressieve afasie*

- niet-vloeiende spontane spraak met tenminste één van de volgende kenmerken:
- agrammatisme
- fonemische parafasieën
- anomie

*semantische demencie*

- taalstoornis gekenmerkt door
  - progressieve, vloeiende, lege, spontane taal
  - begripsstoornissen
  - semantische parafasieën
- en/of perceptiestoornis gekenmerkt door
  - prosopagnosia‡
  - associatieve agnosie

*exclusiecriteria*

- acuut begin met aanvalsgewijze progressie
- trauma capitis gerelateerd aan het begin van de klachten
- vroege, ernstige geheugenstoornissen
- ruimtelijke desoriëntatie
- logoklonische, haperende spraak met 'de draad kwijtraken' ('loss of train of thought')
- myoklonieën
- corticospinale zwakte
- cerebellaire ataxie
- choreoathetosis

\*Aan alle 4 criteria moet worden voldaan.

†Eerstegraadsfamilielid: broer, zus, vader, moeder, zoon, dochter.

‡Gestoorde gezichtsherkenning.

en benoemstoornissen,<sup>1,11</sup> terwijl een vloeiende lege spontane spraak met verlies van woordbegrip en semantische parafasieën en visuele agnosie bij de semantische demencie worden gezien.<sup>1,12</sup>

*Neuropsychologie.* Het patroon van cognitieve functiestoornissen bij FTD is de laatste 10 jaar duidelijk geworden.<sup>6</sup> Onvoldoende aandacht, gebrek aan zelfcontrole en impulsiviteit, aangetoond bij onderzoek met psychometrische tests, zijn typerend voor de frontale disfunctie. Een verminderde woordproductie (bijvoorbeeld het opnoemen van diernamen), een gestoord abstractievermogen (zich uitend in concretiseren of het onvermogen spreekwoorden uit te leggen), alsook een verminderde mentale flexibiliteit is reeds in de vroege fase opvallend. Een duidelijk onderscheid met de ziekte van Alzheimer zijn de intacte oriëntatie en geheugenfuncties, en de behouden visuospatieële vaardigheden.

*Beeldvormend onderzoek.* Atrofie van de frontale en temporale hersenkwabben is karakteristiek voor de ziekte,<sup>1</sup> en is frontaal meestal het ernstigst. De atrofie is bij 30% van de patiënten asymmetrisch en neemt in enkele jaren sterk toe (figuur 1). Bij patiënten met progressieve afasie en semantische demencie is de atrofie daarentegen temporaal het duidelijkst.<sup>11,12</sup> De CT- of MRI-scan heeft normale uitslagen in de beginfase van de ziekte bij ongeveer 10% van de FTD-patiënten. Klinische ervaring leert ons dat een verminderde perfusie in de frontotemporale schors in de beginfase bij alle patiënten door middel van 'single photon emission'-CT (SPECT) aantoonbaar is.<sup>13</sup>

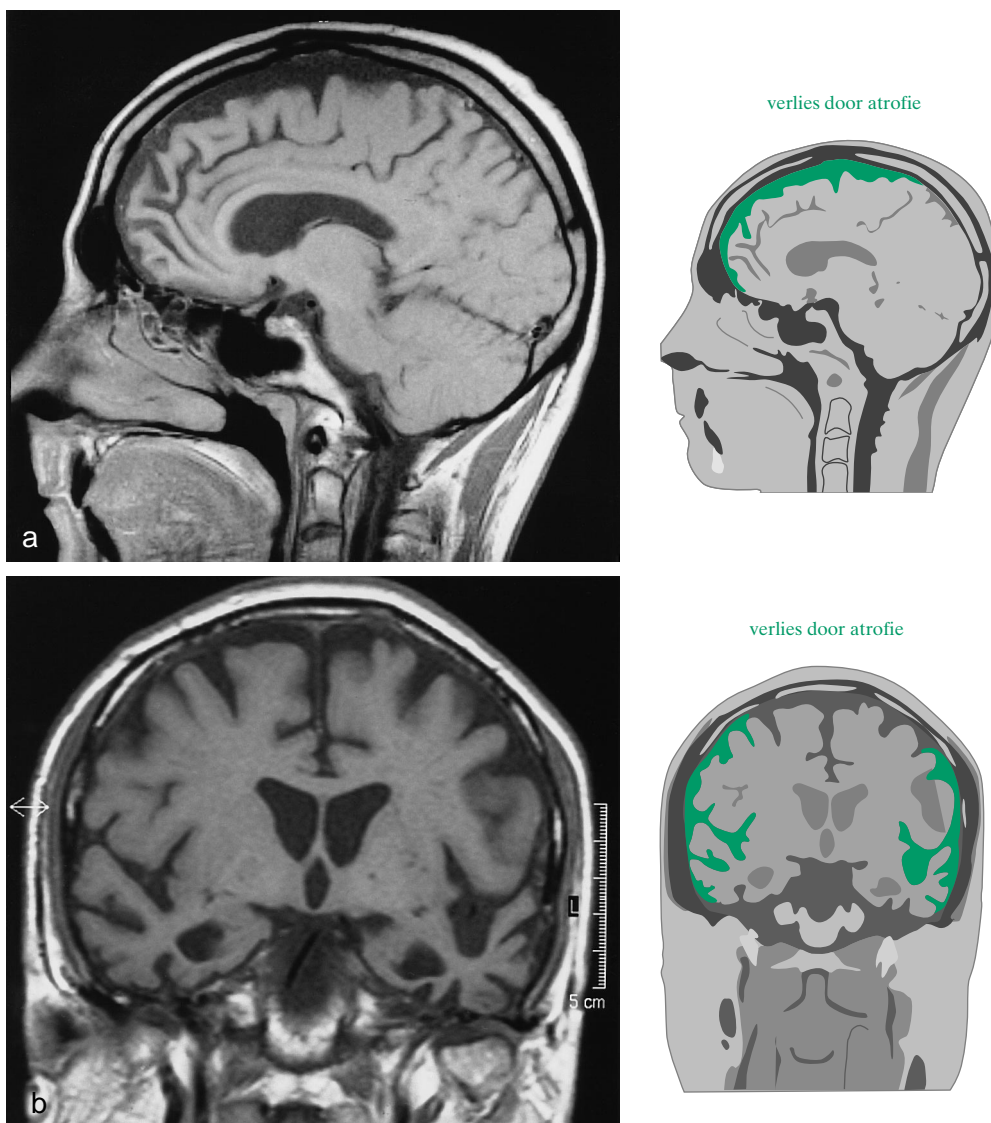
NEUROPATHOLOGISCHE INDELING VAN FTD

Neuronenverlies, gliose en spongiose in de oppervlakkige schorslagen zijn kenmerkend voor FTD, maar ook voor progressieve afasie en semantische demencie. Deze veranderingen kunnen variëren in verdeling en ernst over de frontale en temporale schors. De samenhang tussen de klinische, de neuropathologische en de genetische bevindingen wordt in figuur 2 toegelicht. FTD is neuropathologisch onder te verdelen in 3 typen, alnaargelang de aanwezigheid en de aard van neerslag van abnormaal gefosforyleerd tau-eiwit.<sup>14-17</sup>

*Frontotemporale demencie zonder tau-afwijkingen.* Deze vorm wordt bij ongeveer 60% van de patiënten aange troffen. Het betreft meestal de sporadische vorm en enkele familiale gevallen, waarbij tot op heden nog geen mutaties zijn gevonden (zie figuur 2, A en D).<sup>14,16</sup>

*De erfelijke vorm van FTD met tau-afwijkingen.* Deze erfelijke vorm komt voor bij circa 20% van de patiënten en wordt gekenmerkt door stapeling van abnormaal hypergefosforyleerd tau-eiwit in neuronen (zogenaamde 'pretangles' en neurofibrillaire 'tangles'; figuur 3) en soms ook in de gliacellen (zie figuur 2, C).<sup>15-17</sup>

*De ziekte van Pick.* De diagnose van deze ziekte wordt gesteld op grond van de histopathologische kenmerken en is slechts mogelijk indien talrijke tau-eiwitbevattende Pick-lichaampjes in schors, hippocampus en diverse subcorticale nucleï aanwezig zijn. Deze vorm komt bij circa 20% van de groep FTD-patiënten voor (zie figuur 2, B).<sup>14</sup>



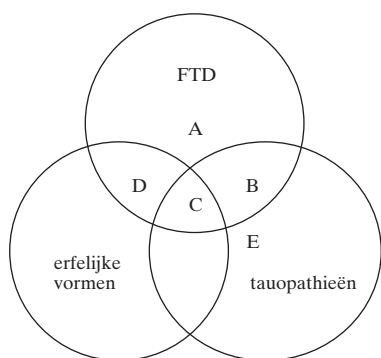
FIGUUR 1. MRI-opnamen (T<sub>1</sub>-gewogen) van het cerebrum bij een patiënt met frontotemporale demencie: (a) patiënt met evidente atrofie van frontaalkwab (sagittale coupe); (b) patiënt met asymmetrische atrofie van de temporale kwabben, links duidelijker dan rechts (coronale coupe).

#### GENETISCHE OORZAKEN EN HETEROGENITEIT

Meer dan 15 verschillende mutaties in het gen voor het met microtubuli verband houdende tau-eiwit zijn sinds 1998 in families met erfelijke FTD geïdentificeerd;<sup>18-24</sup> het tau-eiwit is van belang voor de stabiliteit van de neuronale cellen. Genotype-fenotypeonderzoeken hebben aangetoond dat de beginleeftijd van de klinische symptomen voor de meeste mutaties tussen de 40 en 60 jaar ligt, doch bij bepaalde mutaties beduidend lager kan zijn (rond het 30e levensjaar).<sup>21-22</sup> Het vroeg optreden van parkinsonisme, het voorkomen van epileptische insulpen en van corticobasale degeneratie zijn eveneens aan specifieke mutaties gebonden.<sup>21-23</sup> De genetische oorzaak in een aantal FTD-families zonder *tau*-mutaties blijft vooralsnog onduidelijk, aangezien tau-depositie

ontbreekt en neuronale cytoplasmatische ubiquitine-positieve inclusies gevonden worden in de aangedane corticale gebieden.<sup>5, 23-25</sup> Daarnaast is een familie beschreven met een locus op chromosoom 3.<sup>26</sup> Het toekomstig onderzoek richt zich op het identificeren van andere loci en op het verantwoordelijk gendefect op chromosoom 3. De als centraal beschouwde rol van de tau-eiwitneerslagen heeft tot de aanduiding 'tauopathieën' geleid. Stapeling van het abnormaal tau-eiwit wordt ook aangetroffen in de hersenen van patiënten met andere neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer, progressieve supranucleaire verlamming en corticobasale degeneratie. Deze aandoeningen onderscheiden zich neuropathologisch van elkaar door verschil in distributie en aard van de tau-deposities. De genetische





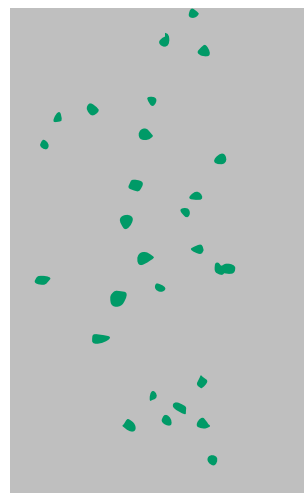
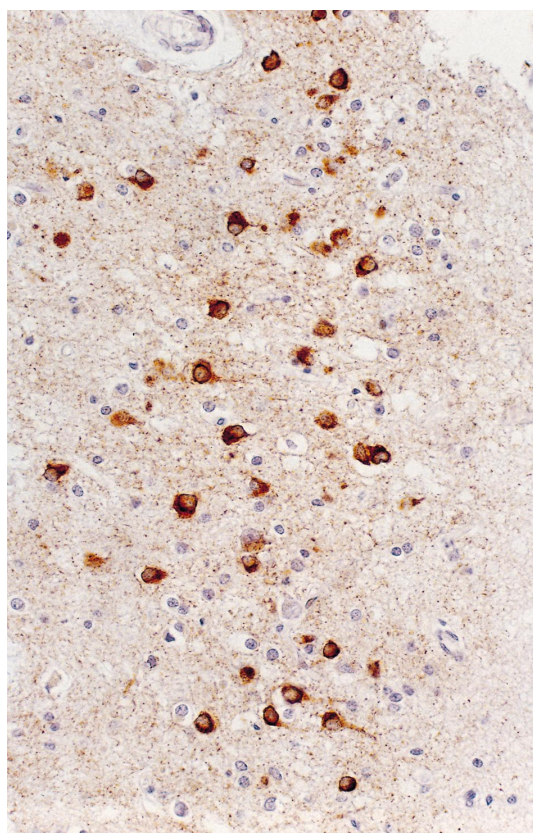
FIGUUR 2. Schematische weergave van het verband tussen klinische verschijnselen, autosomaal dominante overerving en neerslag van zogenaamd tau-eiwit bij de neuropathologische indeling van frontotemporale dementie (FTD). Onderscheiden worden: (A) de sporadische vorm van FTD zonder tau-afwijkingen en (B) de vorm met tau-afwijkingen die zich manifesteren als Pick-lichaampjes (ziekte van Pick); (C) erfelijke vormen van FTD met tau-afwijkingen (patiënten met mutaties in het *tau*-gen); (D) erfelijke FTD zonder tau-afwijkingen (familiaire FTD met ubiquitine-positieve insluitsels in neuronen); (E) andere neurodegeneratieve aandoeningen met tau-afwijkingen, zoals de ziekte van Alzheimer en progressieve supranucleaire verlamming.

factor en het pathofysiologisch mechanisme van deze ziekten zijn nog niet gevonden, ofschoon genetische en biochemische onderzoeken hebben aangetoond dat het *tau*-gen waarschijnlijk betrokken is bij de pathogenese bij progressieve supranucleaire verlamming.<sup>27</sup>

#### GENETISCHE COUNSELING EN PRESYMPTOMATISCHE DIAGNOSTIEK

De identificatie van het verantwoordelijke gendefect voor een aantal families met FTD heeft risicodragers uit deze families de mogelijkheid tot presymptomatische diagnostiek gegeven. Veel familieleden zijn zich jarenlang reeds bewust van het erfelijk karakter van de aandoening en de persoonlijke risico's. Angst de ziekte te krijgen en de persoonlijke risico's kunnen voor deze risicodragers bedreigend worden.<sup>28</sup> Soms willen familieleden van FTD-patiënten meer weten omtrent de kansen dat er een erfelijke aandoening in het geding is teneinde belangrijke levensbepalende beslissingen te kunnen nemen.

Bij vragen naar het mogelijk erfelijk karakter van de aandoening is een goede familieanamnese noodzakelijk. Informatie over ziekten en doodsoorzaak van eerstegraadsfamilieleden van de patiënt is hierbij van essentieel belang. Als er aanwijzingen zijn voor een familiaire vorm, is het verstandig patiënt en familieleden te ver-



'pretangles'

FIGUUR 3. Immunohistochemische afbeelding met AT-8 (een monokonaal antilichaam tegen abnormaal gefosforyleerd tau-eiwit) toont zogenaamde 'pretangles' in de frontale cortex van een patiënt met een *tau*-mutatie (P301L; daarbij is op positie 301 van het tau-eiwit een proline vervangen door een leucine); 225 maal vergroot.

wijzen naar een klinisch-genetisch centrum of naar een neurologisch centrum met expertise op het gebied van neurogenetische aandoeningen.

#### BEHANDELING EN BEGELEIDING

De laatste jaren is in toenemende mate de belasting voor mensen die zorg dragen voor dementiepatiënten onderwerp van onderzoek geweest.<sup>29, 30</sup> De gedragsproblemen van FTD-patiënten blijken aanzienlijk bij te dragen tot de belasting van partners, waarbij voor deze partners het opleidingsniveau, het vermogen zich emotioneel te uiten, de sociale ondersteuning en de relatie met de patiënt andere belangrijke determinanten zijn. Partners van FTD-patiënten blijken bijzonder veel behoefte te hebben aan goede informatie over dit relatief zeldzame ziektebeeld en aan adviezen over de benadering van de patiënt. Een terugkerend probleem is het volledig gebrek aan ziekte-inzicht bij de patiënt en een onwrikbaar afwijzen van hulp- en zorgverlening, tot grote wanhoop van de partner en de andere gezinsleden. Met behulp van toekomstig onderzoek zal de problematiek voor zorgdragers in kaart gebracht worden, zodat interventies en praktische oplossingen kunnen worden ontwikkeld om de zorgbelasting voor partners te verminderen.

Het onderzoek waarop dit artikel berust, wordt ondersteund door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO, projectnummer: 940-38-005) en de Nederlandse Hersenstichting 1999. Mw.J.A.Dalebout, psychiater, en mw.T.A.M.Siepmann, assistent-geneeskundige, gaven commentaar op het manuscript.

#### ABSTRACT

##### *New views on frontotemporal dementia*

– Frontotemporal dementia (FTD) is a neurodegenerative disorder characterised by progressive behavioural disturbance, aphasia and a decline in frontal cognitive functions.

– Frontotemporal atrophy on CT and MRI, and hypoperfusion of the frontal brain regions on single-photon emission computed tomography (SPECT), are characteristic findings.

– Neuropathological examination reveals deposition of abnormally phosphorylated tau protein in neurons and glial cells in a number of the sporadic and familial cases, while aspecific changes with neuronal loss, spongiosis and gliosis are found in the remaining cases.

– A familial form with an autosomal dominant pattern of inheritance is seen in 20% of FTD patients. Mutations in the *tau* gene have been identified in a number of families with deposition of abnormal tau protein in affected brain regions.

– Presymptomatic DNA testing is now available for relatives of patients with *tau* mutations, but must only be considered after extensive genetic counselling in a centre with neurogenetic expertise.

#### LITERATUUR

- 1 Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
- 2 Levy ML, Miller BL, Cummings JL, Fairbanks LA, Craig A. Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol* 1996;53:687-90.

- 3 Knopman DS, Mastri AR, Frey 2d WH, Sung JR, Rustan T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990;40:251-6.
- 4 Stevens M, Duijn CM van, Kamphorst W, Knijff P de, Heutink P, Gool WA van, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;50:1541-5.
- 5 Heutink P, Stevens M, Rizzu P, Bakker E, Kros JM, Tibben A, et al. Hereditary frontotemporal dementia is linked to chromosome 17q21-q22: a genetic and clinicopathological study of three Dutch families. *Ann Neurol* 1997;41:150-9.
- 6 Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Fronto-temporal lobar degeneration. *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*. Londen: Churchill Livingstone; 1996.
- 7 Mendez MF, Perryman KM, Miller BL, Swartz JR, Cummings JL. Compulsive behaviors as presenting symptoms of frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997;10:154-7.
- 8 Lamote H, Tan KL, Verhoeven WMA. Frontotemporale dementie bij een jonge vrouw met ogenschijnlijk schizofrenie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1962-5.
- 9 Sumi SM, Bird ThD, Nochlin D, Raskind MA. Familial presenile dementia with psychosis associated with cortical neurofibrillary tangles and degeneration of the amygdala. *Neurology* 1992;42:120-7.
- 10 Miller BL, Cummings JL, Mishkin F, Boone K, Prince F, Ponton M, et al. Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;51:978-82.
- 11 Turner RS, Kenyon LC, Trojanowski JQ, Gonatas N, Grossman M. Clinical, neuroimaging, and pathologic features of progressive non-fluent aphasia. *Ann Neurol* 1996;39:166-73.
- 12 Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115(Pt 6):1783-806.
- 13 Read SL, Miller BL, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1243-7.
- 14 Bergmann M, Kuchelmeister K, Schmid KW, Kretschmar HA, Schröder R. Different variants of frontotemporal dementia: a neuropathological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;92:170-9.
- 15 Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol* 1998;8:387-402.
- 16 Mann DM, McDonagh AM, Snowden J, Neary D, Pickering-Brown SM. Molecular classification of the dementias. *Lancet* 2000;355:626.
- 17 Spillantini MG, Crowther RA, Kamphorst W, Heutink P, Swieten JC van. Tau pathology in two Dutch families with mutations in the microtubule-binding region of tau. *Am J Pathol* 1998;153:1359-63.
- 18 Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393:702-5.
- 19 Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7737-41.
- 20 Rizzu P, Swieten JC van, Joosse M, Hasegawa M, Stevens M, Tibben A, et al. High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genet* 1999;64:414-21.
- 21 Swieten JC van, Stevens M, Rosso SM, Rizzu P, Joosse M, Koning I de, et al. Phenotypic variation in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations. *Ann Neurol* 1999;46:617-26.
- 22 Sperfeld AD, Collatz MB, Baier H, Palmbach M, Storch A, Schwarz J, et al. FTDP-17: an early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizures caused by a novel mutation. *Ann Neurol* 1999; 46:708-15.
- 23 Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G, Hasegawa M, Ghigo G, Tabaton M, et al. Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in tau. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:667-77.
- 24 Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Conference Participants. *Ann Neurol* 1997;41:706-15.
- 25 Kertesz A, Kawarai T, Rogaeva E, St. George-Hyslop P, Poorkaj P, Bird TD, et al. Familial frontotemporal dementia with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions. *Neurology* 2000;54:818-27.

- <sup>26</sup> Brown J, Ashworth A, Gydesen S, Sorensen A, Rossor M, Hardy J, et al. Familial non-specific dementia maps to chromosome 3. *Hum Mol Genet* 1995;4:1625-8.
- <sup>27</sup> Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, et al. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997;41:277-81.
- <sup>28</sup> Tibben A, Stevens M, Wert GM de, Niermeijer MF, Duijn CM van, Swieten JC van. Preparing for presymptomatic DNA testing for early onset Alzheimer's disease/cerebral haemorrhage and hereditary Pick disease. *J Med Genet* 1997;34:63-72.

- <sup>29</sup> Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 1998;51(1 Suppl 1):S53-60.
- <sup>30</sup> Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:210-5.

Aanvaard op 28 april 2000

## Voor de praktijk

# Dwalingen in de methodologie. XXI. Hoe te komen tot een gewogen totaalscore van afzonderlijke scores op een vragenlijst

G.J.P.VAN BREUKELLEN EN M.P.F.BERGER

Stel, een huisarts krijgt een patiënt op het spreekuur met als klachten trillende handen en slaapproblemen. Om na te gaan of een overdosis coffeïne hier wellicht de oorzaak van kan zijn, vraagt de huisarts hoeveel koppen koffie, thee en cola de patiënt per dag drinkt. Wanneer het antwoord luidt: '10 koffie en 4 thee', en de huisarts als indicatie samenvat dat 14 koppen coffeïnehoudende drank per dag genuttigd worden, dan rijst de vraag of dit een goede samenvatting is. Wat als de patiënt '4 koffie en 10 thee' had opgegeven? Het mag duidelijk zijn dat bij de bepaling van de dagelijkse consumptie van coffeïne een kop koffie zwaarder moet tellen dan een kop thee omdat koffie 5 maal zoveel coffeïne bevat als thee. Ongewogen optelling kan dan misleiden.

Bij vragenlijsten treedt een analoog probleem op. Men heeft de antwoorden van patiënten op een aantal meerkeuzevragen of items die hetzelfde kenmerk meten, en men wil de antwoorden combineren tot één totaalscore omdat men veronderstelt dat deze totaalscore betrouwbaarder en klinisch relevanter is dan elk item afzonderlijk. Maar hoe kan men nu de juiste weging per item bepalen? Wat is, bijvoorbeeld, het mobiliteitsgehalte van elk item in een vragenlijst over mobiliteit? In het algemeen zijn 3 verschillende wegingsmethoden bruikbaar: (a) ongewogen optelling tot een totaalscore; hierbij wordt ieder item hetzelfde gewicht gegeven; (b) weging naar de klinische relevantie van het item; hierbij is de rol van de clinicus cruciaal; (c) statistische weging; de gewichten worden in dit geval door middel van statistische analyse van de gegevens bepaald.

In dit artikel tonen wij met een voorbeeld aan dat deze 3 weegmethoden tot verschillende onderzoeks-

### SAMENVATTING

- In medisch onderzoek worden antwoorden van patiënten op een aantal vragen vaak gecombineerd tot één uitkomstmaat of totaalscore voor een algemener patiëntkenmerk, bijvoorbeeld mobiliteit.
- Voor de weging van deze vragen in de berekening van de totaalscore bestaan er verschillende klinische en statistische criteria. De keuze van de gewichten kan de verschillen tussen patiënten beïnvloeden.
- De totaalscore wordt meestal statistisch geanalyseerd alsof deze variabele van interval-meetniveau is en daarmee conclusies over de grootte van verschillen tussen patiënten toestaat, maar deze totaalscore is eerder van ordinaal meetniveau. De onjuistheid van deze intervalaannamen kan de verschillen tussen (groepen) patiënten beïnvloeden.
- Tenslotte zijn verschillen tussen patiënten minder afhankelijk van de wegingsmethode en van de aanname van interval-meetniveau naarmate de totaalscore gebaseerd is op homogenere vragen.
- Voor zowel de homogeniteitsbepaling als de weging zijn er statistische methoden beschikbaar in de standaardcomputer-software.

uitkomsten kunnen leiden. Wij geven daarbij aan wanneer statistische weging te prefereren is boven klinische weging. Er worden items met een continu antwoordtype (op een zogenaamde visuele analoge schaal (VAS)) en items met een dichotome of ordinale score-uitkomst onderscheiden. Hierbij komt ook de gevoeligheid van de verschillen tussen (groepen) patiënten voor de gebruikte weging van de items aan bod.

### ITEMS MET CONTINUE SCORING

*Gemeten score en ware score.* In een onderzoek naar de gezondheid van oudere patiënten wordt de dagelijkse mobiliteit gemeten aan de hand van 4 items: (a) traplopen, (b) wassen/aankleden, (c) huishouden en (d) boodschappen doen. Bij elk item dient de patiënt op een VAS, dat is een lijnstuk van bijvoorbeeld 10 cm dat loopt

Universiteit Maastricht, capaciteitsgroep Methodologie en Statistiek, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Dr.G.J.P.van Breukelen en prof.dr.M.P.F.Berger, methodologen-statistici.

Correspondentieadres: prof.dr.M.P.F.Berger (martijn.berger@stat.uni-maas.nl).