

vordering van de klinische farmacologie als klinische vakrichting uitgebracht, waaronder het doorwrochte rapport van de commissie-Haex,<sup>5</sup> dat Nederland op dit punt op één lijn met het Verenigd Koninkrijk en Zweden gebracht zou hebben. Vroegere bewindslieden legden deze rapporten echter naast zich neer. De aanbeveling om nu een splinterdiscipline een bijzondere plaats binnen het medische curriculum te verschaffen, blijft zonder de implementatie van eerdere rapporten in de lucht hangen. Als men echter de ontwikkelingen van de laatste 10 jaar nader beschouwt, lijken de kansen voor goed gemist te zijn.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Geneesmiddelen en ouderen – advies van een commissie van de Gezondheidsraad. Publ 1994/29. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994.
- <sup>2</sup> Kiezen en delen. Rapport van de commissie Keuzen in de zorg. Rijswijk: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, 1993.
- <sup>3</sup> Crooks J, Stevenson IH, redacteurs. Drugs and the elderly – perspectives in geriatric clinical pharmacology. London: MacMillan, 1979.
- <sup>4</sup> Ahronheim JC. Handbook of prescribing medications for geriatric patients. Boston: Little, Brown & Co., 1992.
- <sup>5</sup> Klinische farmacologie. Rapporten van de Gezondheidsraad reeks 13, 19 november 1981. Den Haag: Gezondheidsraad, 1981.

Aanvaard op 20 maart 1995

## Capita selecta

### *Familiaire vormen van frontotemporale dementie*

M.STEVENS, J.C.VAN SWIETEN, C.M.VAN DUIJN, A.TIBBEN EN M.F.NIERMEIJER

De term 'frontotemporale dementie' (FTD) is recentelijk geïntroduceerd voor een primair degeneratief ziekteproces van de neuronen in de frontale en temporale schors.<sup>1-4</sup> Frontaalkwabdementie is de meest voorkomende vorm van FTD.<sup>5</sup> De ziekteverschijnselen bij de frontaalkwabdementie ontstaan meestal in de preseniele leeftijd (40-65 jaar) en bestaan voornamelijk uit gedragsveranderingen: vooral verwaarlozing van werk en eigen omgeving, sociale ontremming, overmatig eten en drinken, ongedurigheid of apathie, zwerfgedrag en stereotiep gedrag.<sup>1,2,4,6</sup> Uiteindelijk ontwikkelt zich in 5 tot 8 jaar een beeld met urine-incontinentie, bradykinesie, rigiditeit en mutisme.<sup>5</sup> Klinische en neuropathologische criteria helpen de aandoening van andere ziekten te onderscheiden. Frontaalkwabdementie onderscheidt zich van de ziekte van Alzheimer door het ontbreken van vroege geheugenstoornissen en van de ziekte van Huntington door de afwezigheid van onwillekeurige bewegingen. Vasculaire dementie gaat nagenoeg altijd gepaard met focale neurologische uitvalsverschijnselen.

De tweede, veel minder vaak voorkomende vorm van FTD is frontaalkwabdementie met verschijnselen van een motorische-voorhoornaandoening. De derde vorm is progressieve afasie met gedragsveranderingen.

Deze drie klinische vormen van FTD hebben een vergelijkbaar pathologisch substraat.<sup>3,7,8</sup> Er is macroscopisch een lobaire atrofie van de frontale en vaak van de

temporale schors, terwijl bij microscopisch onderzoek niet-specifieke veranderingen (neuronenverlies, gliose en spongiose) in de cortex en in sommige subcorticale structuren worden gevonden.<sup>3,5</sup> Seniele plaques en neurofibrillaire degeneratie – kenmerkend voor de ziekte van Alzheimer – ontbreken.

In dit artikel bespreken wij het familiair voorkomen, de diagnostiek inclusief de beeldvormende technieken, en de ontwikkelingen in het moleculair-genetisch onderzoek aangaande FTD.

#### EPIDEMIOLOGIE EN GENETICA

De prevalentie van FTD, het aantal patiënten met deze aandoening in de bevolking, en de incidentie, het aantal nieuwe patiënten per jaar per 100.000 inwoners, zijn niet bekend. De verhouding tussen FTD en de ziekte van Alzheimer loopt uiteen van 1:10 binnen de groep van patiënten met preseniele dementie tot 1:30 binnen de totale groep van dementiepatiënten.<sup>3,9</sup> De oorzaak van FTD is niet bekend. Er zijn geen omgevingsfactoren gevonden die verband houden met de ziekte. FTD kent naast een sporadische vorm ook een familiaire vorm met een autosomaal dominant overervingspatroon.<sup>10</sup> Een Nederlandse en een Zweedse familie met de dominante vorm zijn eerder beschreven.<sup>11,12</sup> In de Nederlandse familie manifesteerden de ziekteverschijnselen zich bij 25 familieleden in 3 opeenvolgende generaties tussen het 40e en 50e levensjaar.<sup>11</sup> Onderzoeken naar de verhouding tussen de sporadische en de erfelijke vorm laten tegenstrijdige resultaten zien. Tot voor kort werd algemeen geschat dat 20% van de gevallen familiair zou zijn.<sup>10</sup> In recent onderzoek werden echter bij 40 tot 50% van de patiënten met FTD eerstegraadsfamilieleden met dementie gevonden.<sup>1,2,13</sup>

Maar in alle gevallen ging het om groepen van minder dan 20 patiënten en werd een overervingspatroon niet vermeld. Ter illustratie volgt hier de ziektegeschiedenis

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Neurologie, Dr. Molwaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

M.Stevens, arts-onderzoeker; dr.J.C.van Swieten, neuroloog. Erasmus Universiteit, Rotterdam.

Afd. Epidemiologie en Biostatistiek: mw.dr.C.M.van Duijn, genetisch epidemioloog.

Afd. Klinische Genetica: dr.A.Tibben, klinisch psycholoog (tevens: afd. Medische Psychologie en Psychotherapie); prof.dr.M.F.Niermeijer, klinisch geneticus.

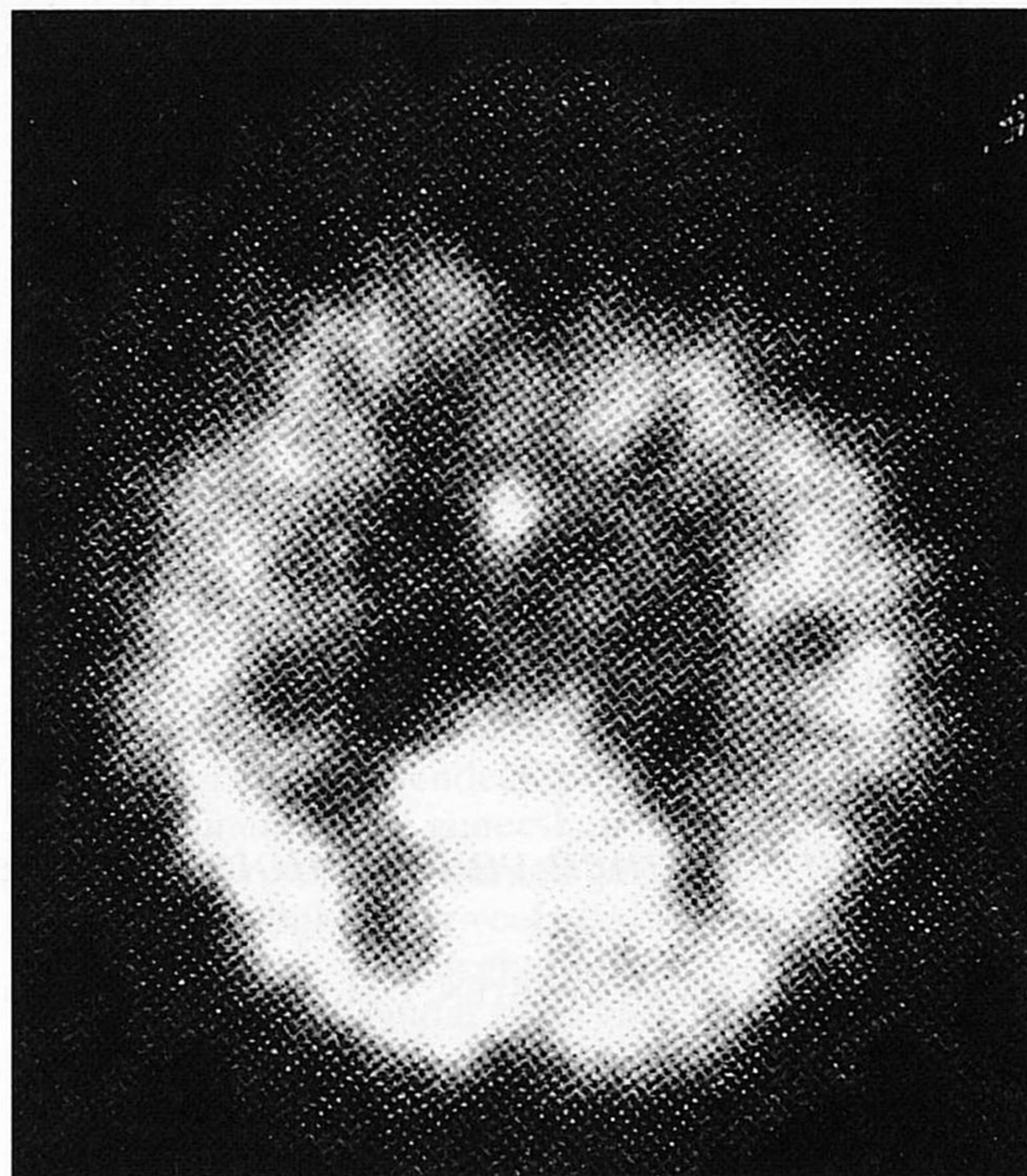
Correspondentie-adres: dr.J.C.van Swieten.

van een patiënt uit een nog niet beschreven familie met de erfelijke vorm van FTD.

Bij patiënt A, een vrouw van 57 jaar, voltrok zich 3 jaar voordat de diagnose werd gesteld een langzaam progressieve gedragsverandering. Voordien was zij nauwgezet en tactvol, doch nu begon zij steeds vaker ongepaste opmerkingen in gezelschap te maken, en zij werd grover in haar woordkeus. Patiënte werd initiatiefloos en apathisch, verwaarloosde het huishouden en ging geleidelijk aan minder spreken. Haar interesse beperkte zich tot het kijken naar de televisie. Ziektebesef ontbrak. Eeten drinkgewoonten waren ontremd geraakt en er was sprake van emotionele vervlakking. De vader van patiënte had dezelfde verschijnselen gehad en was op 65-jarige leeftijd overleden. Bij een tante en twee ooms met hetzelfde beeld kon de diagnose 'frontaalkwabdementie' bij pathologisch onderzoek worden bevestigd: in de frontale en temporale schors werd een ernstig neuronenvlies gezien met enkele opgeblazen ('ballooned') cellen, maar zonder insluitlichaampjes van Pick.

Bij neurologisch onderzoek bleek dat oriëntatie qua tijd, plaats en persoon, het geheugen en de ruimtelijk-visuele functies intact waren. Neuropsychologisch onderzoek toonde sterk verminderde prestaties bij testen van planning, organisatie van gedachten en regulerende vaardigheden, zoals categoriegebonden woorden opnoemen, afbeeldingen op volgorde leggen en de Wisconsin-kaartsorteringstest. Woordvindingsstoornissen werden niet gevonden. Patiënte persevereerde en vertoonde echolalie. Spreekwoorden werden alleen concreet uitgelegd (niet in figuurlijke zin). Van complexe tekeningen werden alle elementen benoemd, maar de samenhang werd niet begrepen. Het elektro-encefalogram (EEG) toonde geen afwijkingen. 'Single photon emission computed tomography' (SPECT)-onderzoek toonde een sterke doorbloedingsstoornis van de frontale schors en een geringe van de pariëtale en de temporale schors (figuur 1). Kernspinresonantie-tomografie (MRI) liet een duidelijke atrofie van de frontale schors en de nucleus caudatus zien, met licht verwijde ventrikels op transversale T<sub>2</sub>-gewogen spin-echo- en transversale en coronale 'inversion recovery'-opnamen (figuur 2).

De ziekte van patiënte had ook gevolgen voor andere familieleden, vooral voor een zoon en een broer. De zoon van de patiënte was reeds vanaf zijn vroege volwassenheid bekend met het vóórkomen van de ziekte in de familie van zijn moeder. Hij had zich laten steriliseren voordat hij een relatie begon. Zijn vader had al enige tijd het vermoeden dat het bij zijn vrouw om dezelfde ziekte ging als waaraan haar vader was overleden en hij vreesde vanaf die tijd de consequenties voor zijn kinderen. Toen de diagnose 'frontaalkwabdementie' bij zijn vrouw was bevestigd, kon de kans van de kinderen op de ziekte op 50% worden geschat. De zoon rekende erop dat hij ziek zou worden, maar wilde geen gebruik maken van eventuele presymptomatische diagnostiek. Hij had met zijn echtgenote afgesproken dat zij hem bij 'onhandelbaarheid' in een verpleeghuis zou laten opnemen. De broer van patiënte was steeds angstiger geworden nadat bij zijn zuster de dementie was vastgesteld, ofschoon hij reeds 20 jaar bekend was met de erfelijkheid van de dementie in zijn familie. Hij verwachtte de ziekte te krijgen. Hij had twee volwassen dochters en een zoon, en had zich inmiddels laten steriliseren. Bij zijn kinderen zagen wij een rem op de persoonlijkheidsontwikkeling vanwege de 25% kans op frontaalkwabdementie. De dochters (midden twintig in leeftijd) wilden geen vaste relatie. Eén dochter overwoog reeds sterilisatie. De zoon wilde zo snel mogelijk aan het werk en wilde geen tijd verliezen met een studie. De broer vertoonde, nu hij de leeftijd naderde waarop de ziekte zich kon openbaren, toenemende preoccupatie met verschijnselen, in het bijzonder vergeetach-

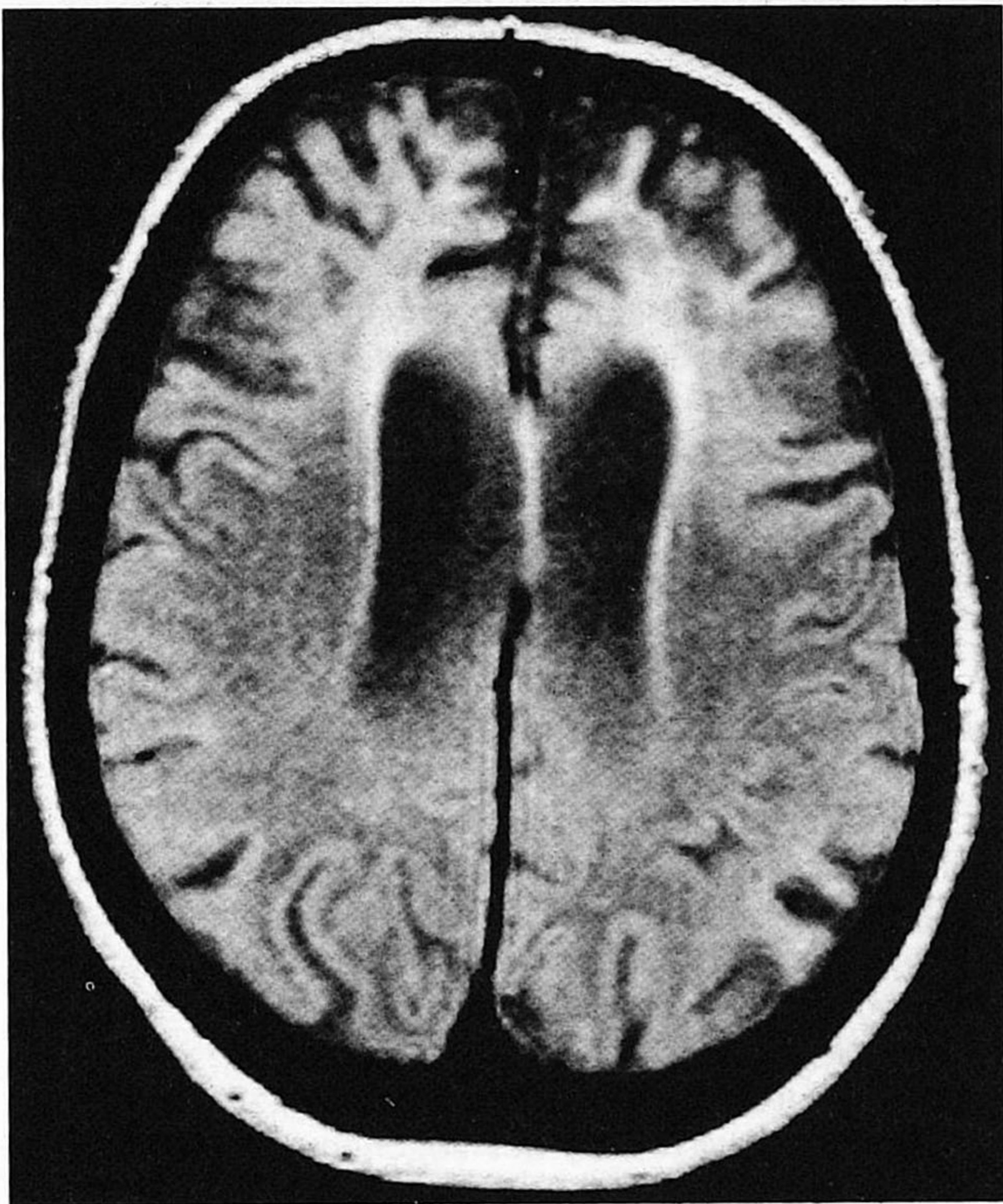


FIGUUR 1. Ernstige perfusiestoornis (te weinig wit contrast) van <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropyleenamine-oxime (HMPAO) in de frontale kwabben (aan de bovenzijde van de afbeelding) en in mindere mate in de pariëtale kwabben op een 'single photon emission computed tomography' (SPECT)-scan bij patiënt A.

tigheid (ofschoon dat geen beginsymptoom van frontaalkwabdementie is), terwijl zijn echtgenote voortdurend lette op veranderingen in het gedrag van haar man (zogenaamde 'symptom search'). Hoewel de dreiging van de ziekte door elk gezinslid ten volle ervaren werd, sprak men er onderling niet over. De broer hoopte dat presymptomatische diagnostiek in de toekomst mogelijk zou worden. Hij zou zich hiervoor aanmelden wanneer zijn kinderen over de eigen kansen op de ziekte geïnformeerd zouden willen worden. Hij maakte zich vooral ongerust over zijn oudste zoon. Destijds werden door de ziekte van de vader van patiënte de familierelaties in diverse generaties grondig verstoord. In de gesprekken met risicodragers uit verschillende takken van de familie kwam vaak het verwijt naar voren dat de direct betrokken familieleden van een patiënt (partner en kinderen) zich ten tijde van de ziekte door de andere familieleden in de steek gelaten voelden. Ons verzoek om medewerking aan een onderzoek naar de oorzaak van de ziekte riep bij sommige familieleden heftige reacties op. De plotselinge confrontatie met frontaalkwabdementie doorbrak de psychologische afweer (die vooral bestond uit ontkenning en vermijdingsgedrag) waarmee de dreiging van de ziekte tot dan toe werd afgewend.

#### BESCHOUWING

*Frontaalkwabdementie.* Patiënt A was afkomstig uit een grote familie met frontaalkwabdementie. Uit heteroanamnestische gegevens van gezonde familieleden bleek dat bij 28 leden in 5 generaties van dementie sprake was. De waarschijnlijkheidsdiagnose 'frontaalkwabdementie' werd aan de hand van de huidige klinische criteria bij 18 van de 28 demente familieleden retrospectief gesteld. De diagnose werd bij 10 familieleden pathologisch beves-



FIGUUR 2. Uitgesproken atrofie van de frontale gyri (aan de bovenzijde van de afbeelding) op een T<sub>2</sub>-gewogen kernspinresonantie-tomogram (spin-echorelaxatietijd (TRSE): 2222 ms; echartijd (TE): 30 ms) bij patiënt A, met lokale hyperintensiteit in de subcorticale en periventriculaire witte stof.

tigd. Wat betreft de ziekteverschijnselen, de leeftijd waarop de eerste symptomen optraden en de duur van het ziekteproces was er een opmerkelijke overeenkomst tussen de verschillende familieleden met de ziekte. Naast gedragsveranderingen waren verminderde spontane spraak, stereotiepe uitdrukkingen en verbale perseveratie de meest kenmerkende verschijnselen.<sup>2 10 14</sup>

Het beeldvormend onderzoek van de hersenen ondersteunt later in het ziekteproces vaak de klinische diagnose. Het computertomogram (CT-scan) toont dan atrofie van de frontaalkwab, en bij sommige patiënten is er ook atrofie van de voorste pool van de temporaalkwab en van de nucleus caudatus zichtbaar.<sup>13 15 16</sup> Een verminderde opname van het radioactief farmacon in deze schorsgebieden bij SPECT-onderzoek treedt reeds op voordat de atrofie op CT zichtbaar wordt.<sup>14</sup> De atrofie en de hypoperfusie kunnen asymmetrisch zijn. De pathologische afwijkingen zijn het duidelijkst in de frontale schors, terwijl de ernst van de degeneratie in de temporale schors en de subcorticale structuren varieert.<sup>3 7 17</sup> Er wordt van de ziekte van Pick gesproken als er Pick-insluitels (ronde intraneuronale argyrofiele lichaampjes) en opgeblazen neuronen in de schors aanwezig zijn. De ziekte van Pick is de bekendste vorm van frontaalkwabdementie, maar komt slechts bij een klein deel (circa 20%) van de totale groep van patiënten met frontaalkwabdementie voor, en onderscheidt zich klinisch op geen enkele wijze van frontaalkwabdementie zonder Pick-insluitels.<sup>10</sup>

*Frontaalkwabdementie met symptomen van motorische-voorhoornaandoening.* De dementie van het frontale type wordt in een aantal gevallen begeleid door de verschijnselen van een motorische-voorhoornaandoening.<sup>18 19</sup> De patiënten met dit gecombineerde beeld krijgen een onduidelijke spraak, slikstoornissen en zwakte in de armen in enkele maanden tot meer dan 1 jaar na het ontstaan van de gedragsveranderingen. Anders dan bij amyotrofische laterale sclerose beperken de motorische verschijnselen (dysartrie, zwakte, fasciculaties) zich vaak tot de tong en de bovenste extremiteiten.<sup>20</sup> Toegevoegd peesrekkingsreflexen en reflexen volgens Babinski kunnen bij een enkele patiënt aanwezig zijn. De ziekte leidt over het algemeen in enkele jaren tot de dood. Elektromyografisch onderzoek toont uitval van motorische voorhoorncellen (fasciculaties, fibrillaties en reuzenpotentialen). Evenals bij patiënten met alleen frontaalkwabdementie is bij patiënten met frontaalkwabdementie en motorische-voorhoornaandoening het EEG normaal en zijn er de reeds genoemde CT-, MRI- en SPECT-afwijkingen.<sup>19</sup> Een familiale vorm van de combinatie frontaalkwabdementie-motorische-voorhoornaandoening met een autosomaal dominant overervingspatroon is beschreven.<sup>20</sup> Naast de afwijkingen in de frontale schors is er een degeneratie van de N. hypoglossus-kern en de motorische voorhoorncellen in het cervicale en het thoracale ruggemerg.<sup>13 19 20</sup>

*Progressieve afasie.* Progressieve afasie is een langzaam progressieve aandoening met woordvindingsstoornissen, geleidelijk minder spreken en uiteindelijk mutisme.<sup>21 22</sup> Sommige patiënten vertonen stereotiep en (of) ontremd gedrag, meestal pas enkele tot vele jaren na het ontstaan van de fatische stoornissen. De CT-scan toont uni- of bilaterale atrofie van het voorste deel van de temporaalkwab met verwijding van de fissura cerebri lateralis (Sylvii), waarbij de frontaalkwab in mindere mate is aangetast.<sup>16 21 23 24</sup> De ziekte kan zich binnen één familie ook enigszins verschillend manifesteren. Zo kregen twee broers op ongeveer 60-jarige leeftijd progressieve afasie;<sup>25</sup> het ziektebeeld van apathie afgewisseld door agressief gedrag vertoonde zich bij één van hen reeds na enkele maanden, terwijl het zich bij zijn broer pas na 7 jaar ontwikkelde. Bij progressieve afasie zijn de pathologische afwijkingen die van frontaalkwabdementie, maar die komen dan het meest voor in de temporale kwabben.<sup>16 21 23 24</sup> Ofschoon fatische stoornissen bij de ziekte van Alzheimer vaak met geheugenstoornissen gepaard gaan, kan deze ziekte alleen met pathologisch onderzoek worden uitgesloten.

*De samenhang tussen de verschillende vormen van frontotemporale dementie.* Het is vooralsnog onduidelijk of de verschillende vormen van FTD qua etiologie wel van elkaar verschillen. Ze worden ook wel aangeduid met de neutrale term 'lobaire atrofieën'.<sup>8</sup> De verschillende klinische beelden overlappen elkaar gedeeltelijk wat betreft symptomen, pathologische afwijkingen en familiair vóórkomen. De drie vormen onderscheiden zich pathologisch van elkaar doordat de ernst en de verdeling van de afwijkingen in de frontale en temporale schors varieert, evenals de betrokkenheid van de subcorticale

structuren zoals corpus striatum, amygdala en hippocampus.<sup>7</sup> FTD heeft klinisch en pathologisch ook veel gemeen met enkele nauw verwante ziektebeelden, zoals hereditaire dysfatische demantie en afatische demantie met motorische-voorhoornaandoening.<sup>26 27</sup>

*Etiologie.* Wat de etiologie van de vormen van FTD betreft, hebben wij mogelijk te maken met één en hetzelfde ziekteproces, maar met variabele expressie. Het is niet uitgesloten dat de klinische heterogeniteit berust op variabiliteit van één gendefect of op het vóórkomen van verschillende gendefecten op dezelfde chromosomale locus, of op verschillende loci.

*Frontotemporale demantie als familiale aandoening.*

Het vóórkomen van een erfelijke aandoening, waarmee families veelal sinds meerdere generaties bekend zijn, heeft vaak onzekerheid en angst veroorzaakt. Het familielevens wordt overschaduwd door de voortdurende dreiging van een ontluisterende aandoening die niet te behandelen is. Wij zien dan ook dat preoccupatie met vroege ziekteverschijnselen en symptom search bij eigen kinderen en andere risicodragende familieleden kenmerkende reacties zijn, maar ook ontkenning en vermijding van de confrontatie met de aandoening ('zolang men niet over de ziekte spreekt, bestaat die ook niet'). Symptom search in families met FTD betreft dan vooral gedragsveranderingen zoals decorumverlies en ontremd gedrag, zwerfgedrag en verwaarlozing van sociale contacten en persoonlijke hygiëne. Het verschijnsel 'preselectie', dat eerder is waargenomen in families met de ziekte van Huntington, hebben wij in de families met erfelijke FTD waargenomen: door de familieleden zelf wordt 'voorspeld' wie wel en wie niet ziek zal worden.<sup>28</sup> Ten onrechte worden bij preselectie en symptom search overeenkomsten in persoonlijkheid en fysieke kenmerken met het zieke familielid aangevoerd. Deze psychologische mechanismen kunnen worden beschouwd als afweerreactie, gericht tegen de angst voor de toekomst; de angst wordt zo bezworen en onder controle gehouden. Ze kunnen ook gezien worden als een vorm van 'mental rehearsal': het langzaam vertrouwd raken met het 'worst case'-scenario van de dreigende en beangstigende ziekte.

Genetisch onderzoek kan grote gevolgen hebben voor de familieverhoudingen.<sup>29 30</sup> Dit is vaak terug te voeren op de effecten die de ziekte in het verleden heeft gehad op de familierelaties. Conflicten kunnen ertoe leiden dat de voor DNA-koppelingsonderzoek vereiste medewerking van diverse familieleden niet wordt verleend. Ook kan het vragen om medewerking schuldgevoel en schaamte oproepen. Wanneer bij medische bemoeienis latente familieconflicten worden aangetroffen, dient uiteraard psychologische begeleiding te worden aangeboden. Als er in toekomst mogelijkheden voor presymptomatische diagnostiek komen, zal dat voor familieleden die er gebruik van willen maken verstrekkende gevolgen hebben voor het verdere leven, inclusief gezinsplanning.<sup>31</sup>

*Moleculair-genetisch onderzoek.* Van de erfelijke vorm van FTD is tot op heden geen gendefect bekend. Het onderzoek wordt bemoeilijkt doordat tot nu toe slechts enkele families met de erfelijke vorm geïdentifi-

ceerd zijn waarvoor ook geldt dat nog voldoende familieleden in leven zijn (of dat weefselmonsters van overleden patiënten beschikbaar zijn). Het is niet uitgesloten dat FTD, zoals de ziekte van Alzheimer, genetisch heterogeen is. Recent moleculair-biologisch onderzoek heeft reeds gendefecten opgespoord die de oorzaak zijn van andere erfelijke hersenaandoeningen die pas op latere leeftijd tot uiting komen, waaronder cerebrale amyloïdose, ziekte van Alzheimer, ziekte van Creutzfeldt-Jakob en ziekte van Huntington. De familiale vorm van FTD blijkt niet gekoppeld te zijn aan de genen van deze hersenziekten.<sup>32 33</sup> Wat betreft het amyloïd-precursorproteïne (APP)-gen was dit ook niet te verwachten, aangezien bij FTD niet of nauwelijks seniele plaques of amyloïdstapeling in de vaatwanden worden aangetroffen. De patiënten met familiale FTD hebben ook geen mutatie in het prionproteïne (PrP)-gen zoals beschreven bij spongiforme encefalopathieën, die zowel klinisch als pathologisch enige gelijkenis met FTD vertonen.<sup>34 35</sup> FTD kan dus niet als een variant van spongiforme encefalopathie of ziekte van Alzheimer worden beschouwd. Er is zeer recentelijk een sterke aanwijzing voor een koppeling met chromosoom 17q21-23 (de maximale lod-score voor de marker GP3A is 3,28 en recombinatiefraction ( $\theta$ ) = 0) bij het zogenoemde disinhibitiedementie-parkinsonisme-amyotrofie-complex gevonden, dat zowel klinisch als pathologisch een grote overeenkomst met FTD vertoont.<sup>36</sup> Het is voornamelijk niet duidelijk of een koppeling aan dit chromosoom voorkomt in families met FTD (en zo ja, in hoeveel).

*Onderzoek.* FTD is een belangrijke oorzaak van seniele demantie, waarvoor voornamelijk geen therapie voorhanden is. Een door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) gesubsidieerd onderzoek naar FTD is recentelijk vanuit Rotterdam gestart. In dit onderzoek wordt getracht antwoord te geven op de vraag hoe vaak FTD voorkomt in de bevolking, en wat de verhouding van de familiale vorm ten opzichte van de sporadische vorm is. Bovendien zal bij de erfelijke vorm in het moleculair-genetisch onderzoek naar een gendefect worden gezocht. Voor een dergelijk onderzoek is medewerking van patiënten en hun familieleden nodig en ook samenwerking tussen vele klinici, genetici en pathologen. Zodra er in een familie aanwijzingen zijn voor een erfelijk vóórkomen van FTD wordt getracht de familie in dit moleculair-genetische onderzoek op te nemen. Begeleidingsaspecten, reacties van risicodragers en de medisch-ethische problematiek rond deelneming aan wetenschappelijk en, te zijner tijd, eventueel voorspellend diagnostisch onderzoek zijn eveneens onderwerp van studie. Via het moleculair-genetisch onderzoek zal mogelijk meer inzicht verkregen kunnen worden in etiologie en mechanismen die de klinische variatie van de ziekte veroorzaken.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. Clinical picture and differential diagnosis. Arch Gerontol Geriatr 1987;6:209-23.
- <sup>2</sup> Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:353-61.

- <sup>3</sup> Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Neuropathology*. Arch Gerontol Geriatr 1987;6:193-208.
- <sup>4</sup> Mansvelt J van. Pick's disease. A syndrome of lobar cerebral atrophy, its clinico-anatomical and histopathological types. Enschede: Van der Loeff, 1954.
- <sup>5</sup> The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:416-8.
- <sup>6</sup> Jonker C, Postma DH, Weinstein HC. Frontaalkwabdemantie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:305-8.
- <sup>7</sup> Mann DMA, South PW, Snowden JS, Neary D. Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:605-14.
- <sup>8</sup> Neary D, Snowden JS, Mann DMA. The clinical pathological correlates of lobar atrophy. *Dementia* 1993;4:154-9.
- <sup>9</sup> Jellinger K, Danielczyk W, Fischer P, Gabriel E. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly. *J Neurol Sci* 1990;95:239-58.
- <sup>10</sup> Cummings JL, Benson DF, editors. *Dementia: a clinical approach*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992:75-93.
- <sup>11</sup> Groen JJ, Endtz LJ. Hereditary Pick's disease. Second re-examination of a large family and discussion of other hereditary cases, with particular reference to electroencephalography and computerized tomography. *Brain* 1982;105:443-59.
- <sup>12</sup> Passant U, Gustafson L, Brun A. Spectrum of frontal lobe dementia in a Swedish family. *Dementia* 1993;4:160-2.
- <sup>13</sup> Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, Sung JH, Rustan T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990;40:251-6.
- <sup>14</sup> Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, Boone K, Mehringer CM, Lesser IM, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 1991;41:1374-82.
- <sup>15</sup> Knopman DS, Christensen KJ, Schut LJ, Harbaugh RE, Reeder T, Ngo T, et al. The spectrum of imaging and neuropsychological findings in Pick's disease. *Neurology* 1989;39:362-8.
- <sup>16</sup> Graff-Radford NR, Damasio AR, Hyman BT, Hart MN, Tranel D, Damasio H, et al. Progressive aphasia in a patient with Pick's disease: a neuropsychological, radiologic, and anatomic study. *Neurology* 1990;40:620-6.
- <sup>17</sup> Kosaka K, Ikeda K, Kobayashi K, Mehraein P. Striatopallidonigral degeneration in Pick's disease: a clinicopathological study of 41 cases. *J Neurol* 1991;238:151-60.
- <sup>18</sup> Morita K, Kaiya H, Ikeda T, Namba M. Presenile dementia combined with amyotrophy: a review of 34 Japanese cases. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:263-77.
- <sup>19</sup> Neary D, Snowden JS, Mann DMA, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:23-32.
- <sup>20</sup> Constantinidis J. Syndrome familial: association de maladie de Pick et sclérose latérale amyotrophique. *Encephale* 1987;13:285-93.
- <sup>21</sup> Snowden JS, Neary D, Mann DMA, Goulding PJ, Testa HJ. Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992;31:174-83.
- <sup>22</sup> Snowden JS, Neary D. Progressive language dysfunction and lobar atrophy. *Dementia* 1993;4:226-31.
- <sup>23</sup> Kirshner HS, Tanridag O, Thurman L, Whetsell WO. Progressive aphasia without dementia: two cases with focal spongiform degeneration. *Ann Neurol* 1987;22:527-32.
- <sup>24</sup> Scheltens Ph, Ravid R, Kamphorst W. Pathologic findings in a case of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994;44:279-82.
- <sup>25</sup> Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Familial progressive aphasia: its relationship to other forms of lobar atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1122-5.
- <sup>26</sup> Morris JC, Cole M, Banker BQ, Wright D. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. *Ann Neurol* 1984;16:455-66.
- <sup>27</sup> Caselli RJ, Windebank AJ, Petersen RC, Komori T, Parisi JE, Okazaki H, et al. Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. *Ann Neurol* 1993;33:200-7.
- <sup>28</sup> Kessler S, Bloch M. Social system responses to Huntington disease. *Fam Process* 1989;28:59-68.
- <sup>29</sup> Tibben A. What is knowledge but grieving? On psychological effects of presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1993.
- <sup>30</sup> Wexler NS. Huntington's disease and other late genetic disorders. In: Emery A, Pullen G, editors. *Psychological aspects of genetic counseling*. New York: Academic Press, 1984.
- <sup>31</sup> Steenstraten IM van der, Tibben A, Roos RAC, Kamp JJP van de, Niermeijer MF. Predictive DNA-testing for Huntington disease: nonparticipants compared with participants in the Dutch program. *Am J Hum Genet* 1994;55:618-25.
- <sup>32</sup> Brown J, Gydesen S, Sorensen SA, Brun A, Smith S, Houlden H, et al. Genetic characterization of a familial non-specific dementia originating in Jutland, Denmark. *J Neurol Sci* 1993;114:138-43.
- <sup>33</sup> Neary D, Pickering-Brown S, Roberts D, Owen P. Apolipoprotein E4 alleles and non-Alzheimer's disease forms of dementia [letter]. *Neurodegeneration* 1993;2:300-1.
- <sup>34</sup> Owen F, Cooper PN, Pickering-Brown S, McAndrew C, Mann DMA, Neary D. The lobar atrophies are not prion encephalopathies. *Neurodegeneration* 1993;2:195-9.
- <sup>35</sup> Collinge J, Palmer MS, Sidle KCL, Mahal SP, Campbell T, Brown J. Familial Pick's disease and dementia in frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type are not variants of prion disease [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:762.
- <sup>36</sup> Lynch T, Sano M, Marder KS, Bell KL, Foster NL, Defendini RF, et al. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy-complex. *Neurology* 1994;44:1878-84.

Aanvaard op 17 november 1994

## Vitamine K: nieuwe inzichten in de relatie met het botmetabolisme

K.-S.G.JIE, M.H.J.KNAPEN, B.S.P.HELLEMONS, K.HAMULYÁK EN C.VERMEER

Meer dan een halve eeuw heeft men gedacht dat vitamine K uitsluitend nodig was voor de aanmaak van bepaalde bloedstollingsfactoren. Er zijn nu echter ook vitamine

K-afhankelijke eiwitten bekend die betrokken zijn bij de mineralisatie van weefsels.<sup>1-3</sup> In het bot zijn dat osteocalcine ('bone Gla protein' of BGP), 'matrix Gla protein' (MGP)<sup>4</sup> en proteïne S,<sup>5</sup> in de nieren 'kidney Gla protein' (KGP) en in de atherosclerotisch verkalkte vaatwand het 'plaque Gla protein' (PGP).<sup>6</sup> Het is dus niet zo vreemd dat vitamine K steeds vaker in verband wordt gebracht met de calciumhuishouding, met name in relatie tot de botstofwisseling.<sup>1 2 7-9</sup> De industrie heeft hierop ingespeeld met het op de markt brengen van vitamine K-preparaten die vrij bij de drogist verkrijgbaar zijn. Deze

Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.  
Vakgroep Biochemie: K.-S.G.Jie; mw.ing.M.H.J.Knapen en dr.C.Vermeer, biochemici.  
Vakgroep Huisartsgeneeskunde: B.S.P.Hellemons, huisarts.  
Academisch Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Maastricht.  
Dr.K.Hamulyák, internist.  
Correspondentie-adres: dr.C.Vermeer.