

Frontotemporale Demenzen: ein klinischer Review

Frontotemporale Demenzen repräsentieren eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen mit prototypischen klinischen Syndromen, die durch progrediente Veränderungen des Verhaltens, der Persönlichkeit und der Sprache charakterisiert sind. Sie repräsentieren die klinische Seite einer Reihe von heterogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems, die ihren Ursprung in lokalisiert frontotemporal auftretenden Proteinopathien mit einem hohen genetischen Anteil haben. Eine akkurate und möglichst frühe Diagnostik frontotemporaler Demenzen ermöglicht die gezielte Beratung der betroffenen Personen, deren Familien, der involvierten Versorgungssysteme und eine individuelle symptomatische Behandlung. Die psychiatrische Differenzialdiagnostik ist eine interdisziplinäre Aufgabe.

Bernd Ibach

Einleitung

Frontotemporale Demenz (FTD) ist ein Oberbegriff für eine Gruppe klinischer Syndrome, die sich durch eine progrediente Veränderung der Persönlichkeit, des Verhaltens und der Sprache charakterisieren lassen. Die wichtigsten Entitäten sind die behaviourale Variante der frontotemporalen Demenzen (bvFTD) sowie die nicht flüssige (nfvPPA) und die semantische Variante (svPPA) der Primär Progressiven Aphasien.



Bernd Ibach
(Foto: zVg)

Letztere wird auch als semantische Demenz bezeichnet (Abbildung 1).

Während die klinische Entität der bvFTD typischerweise durch eine Motoneuronerkrankung (MND) kompliziert werden kann (und vice versa), bestehen klinische, neuropathologische und molekularbiologische Zusammenhänge von allen drei FTD-Varianten mit der kortikobasalen Degeneration (CBD) und der progressiven supranukleären

Blickparese (PSP), die auch als atypische Parkinsonsyndrome bezeichnet werden.

Dank der enormen histopathologischen, molekularbiologischen und genetischen Erkenntnisgewinne in den vergangenen Jahrzehnten, erfährt die systematische Einteilung der FTD seit der Erstbeschreibung durch Arnold Pick 1896 (6) einen kontinuierlichen Veränderungsprozess. Die vorliegende Arbeit gibt einen kurzen Überblick über den gegenwärtigen Wissenstand zu frontotemporalen Demenzen. Der Schwerpunkt liegt auf der klinischen Symptomatik, Diagnosestellung und den therapeutischen Ansätzen.

Epidemiologie

Die populationsbasierte Prävalenz der FTD wird auf 11/100 000 geschätzt und hängt sehr von den untersuchten Altersgruppen ab. Der weitaus grösste Anteil der Erkrankungen beginnt in einem Alter zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt und

wird auf 40% der früh beginnenden Demenzerkrankungen geschätzt (8) (Abbildung 2). Gleichwohl muss davon ausgegangen werden, dass viele Fälle im höheren Alter und bei Hochbetagten, selten bei sehr früh beginnenden Erkrankungen, aus unterschiedlichen Gründen nicht erkannt werden. Der Krankheitsverlauf beträgt durchschnittlich sechs Jahre vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod der Patienten. Diese Daten werden flankiert von auf zwei Jahre beschränkten malignen Verläufen bei FTD plus MND bis über 20 Jahre andauernden Erkrankungen im genetischen Zusammenhang mit C9orf72-Hexanucleotid-Expansions (*Kasten*).

C9orf72-Repeat Expansions, Frontotemporale Demenzen und psychiatrische Syndrome

- Psychiatrische Symptome werden besonders häufig im Kontext von C9orf72-Mutationen beschrieben.
- C9orf72-Repeat Expansions werden bei bvFTD, bvFTD plus ALS und ALS beobachtet.
- Wegen des oft langsamen Krankheitsverlaufs (> 10 Jahre) der bvFTD mit früher psychotischer Symptomatik und erst später Manifestation typischer bvFTD-Symptome ist eine sorgfältige psychiatrische Diagnostik erforderlich.
- Psychiatrische Störungsbilder werden auch bei GRN- und MAPT-Mutationen beschrieben.
- Einige Autoren empfehlen in Fällen von später Erstmanifestation eines psychiatrischen Störungsbildes mit einem weiteren betroffenen Familienmitglied ersten Grades eine genetische Beratung zu diagnostischen Zwecken.

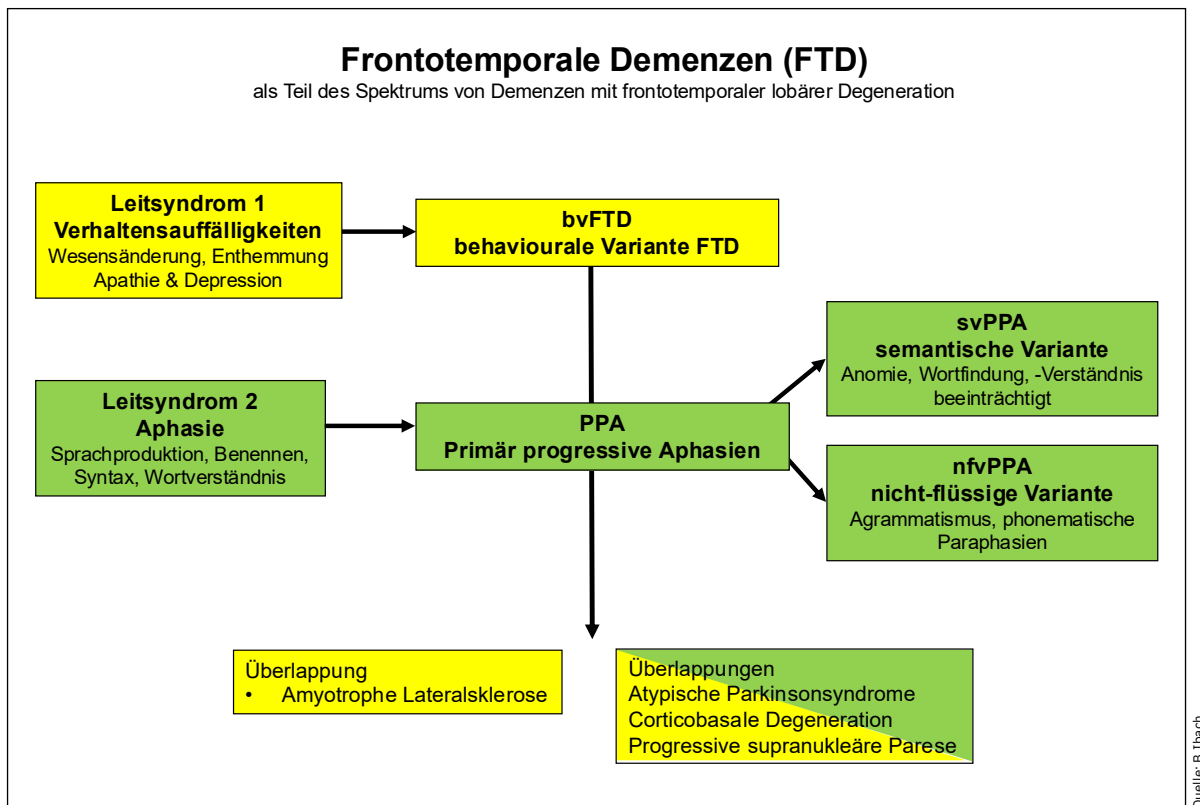


Abbildung 1: Frontotemporale Demenzen (FTD) als Teil des Spektrums von Demenzen mit frontotemporaler lobärer Degeneration

Diagnosestellung

Die korrekte Diagnosestellung eines FTD-Syndroms ist herausfordernd. Einerseits ist die klinische Erfahrung mit diesen Erkrankungen häufig begrenzt. Andererseits kann sich die differenzialdiagnostische Abgrenzung einer Persönlichkeitsveränderung oder Aphasie gegenüber anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen oder Schlaganfällen als schwierig erweisen (Abbildung 3). Um Fehldiagnosestellungen zu vermeiden, müssen auffällige neuroradiologische Befunde mit Vorsicht interpretiert werden. Zur klaren Urteilsbildung ist eine detaillierte Fremdanamnese unumgänglich. Eine betroffene Person wird nicht selbst über eine Wesensänderung, einen Verlust von Empathie oder ähnliche Veränderung des Sozialverhaltens respektive eine fehlende Einsichtsfähigkeit berichten. Grundsätzlich ist eine gründliche klinische psychiatrische und neurologische Untersuchung erforderlich, um das gesamte syndromale Spektrum der FTD-Gruppe zu erfassen. Die neuroradiologische und neuropsychologische Diagnostik liefert wichtige Beiträge und kann, nicht selten erst in Form von Verlaufsuntersuchungen, notwendige Informationen liefern.

Da monogenetische Ursachen eine wichtige Rolle spielen, ist die Erhebung der Familienanamnese ebenfalls von grosser Bedeutung. Hinweise auf früh verstorbene Angehörige, psychiatrische Erkrankungen oder «Alzheimer» (als Synonym für jede Form von Demenz), Motoneuron- oder Parkinsonerkrankungen können wegweisend sein.

Im Folgenden werden die drei syndromalen Prototypen der frontotemporalen Demenzen beschrieben, die sich trotz aller

charakteristischen Merkmale erheblich überlappen können, besonders in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Behaviourale Variante (bvFTD)

Dieses Syndrom ist durch eine früh im Krankheitsverlauf einsetzende Verhaltensänderung und Beeinträchtigung exekutiver Funktionen gekennzeichnet. Hierzu gehören gemäss den aktuellen diagnostischen Kriterien eine emotionale Verflachung, soziale Enthemmung, Apathie und Antriebsminderung, der Verlust von Empathie, Perseverationen, repetitive oder stereotyp verbale und motorische Verhaltensmuster (z.B. Horten von Gegenständen) sowie eine Hyperoralität mit Vorlieben für Süßes (Carbohydrate craving) (7). Neuropsychologisch steht ein dysexekutives Syndrom im Vordergrund. Das episodische Gedächtnis und visuospatiale Funktionen sind in frühen Krankheitsstadien weniger betroffen.

Selten liegen alle der genannten Symptome zur gleichen Zeit vor. Das heterogene klinische Bild variiert häufig im Krankheitsverlauf und erinnert an den Farbenwechsel eines Chamäleons. Die erste neuropsychologische Untersuchung kann unauffällige Testergebnisse ergeben. Deshalb kommt der Verhaltensbeobachtung während der Untersuchung eine hohe Bedeutung zu. Eine Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses schliesst eine bvFTD nicht kategorisch aus. Wie bei keiner anderen neurodegenerativen Erkrankung kommt der Längs- und Querschnittsanamnese aus dem Familien- oder Freundeskreis und gelegentlich aus dem professionellen Umfeld (betroffene Personen sind häufig noch erwerbstätig) eine ausserordentlich hohe Bedeutung zu (2).

Ausserhalb der aktuellen diagnostischen Kriterien kann eine grosse Zahl von weiteren Symptomen auftreten. Hierzu gehören eine fehlende Krankheitseinsicht, Verhalten ohne dessen Konsequenzen zu berücksichtigen (z.B. soziale oder finanzielle Risikoabschätzung), Veränderung der Empfindlichkeit für sämtliche sensorische Reize (z.B. Schmerz), abschätzige Äusserungen gegenüber dritten Personen (z.B. Menschen des öffentlichen Lebens), neu auftretende Hobbies (z.B. für Musik). Das Vollbild einer akuten psychotischen Störung kann ebenso auftreten wie eine mittel- oder schwergradig ausgeprägte Major Depression (mit der Folge einer frustrierten Psychotherapie). Die Sprachproduktion verarmt mit zunehmender Krankheitsdauer bis zum Mutismus und wird zunächst von einer Sprechapraxie begleitet.

Die zerebrale MRT (Magnetresonanztomografie) zeigt im Idealfall eine (asymmetrische) frontale und/oder temporale kortikale Atrophie, deren Ausmass und regionale Verteilung zwischen und innerhalb der Hemisphären sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können. Eine Besonderheit stellt die isolierte Atrophie des rechten Temporallappens dar. Das klinische Bild ist dann typischerweise von einer Prosopagnosie, einem Verlust der Emotionalität, Hypochondriasis und einer schweren emotionalen Verflachung geprägt, die klinisch an eine Persönlichkeitsstörung erinnern kann (Psychopathie). Selten können ausserdem eine Hyperreligiosität und Halluzinationen beobachtet werden.

Während die cMRT sowohl in der Positiv- wie Ausschlussdiagnostik hilfreich ist, kann bei unklaren Befunden der Einsatz einer FDG-Positronenemissionstomografie wertvolle Hinweise auf regionale frontotemporale Hypometabolismen liefern.

Primäre progressive Aphasie, semantische Variante (svPPA)

Das zentrale Kennzeichen der svPPA ist der progrediente Verlust des semantischen Gedächtnisses, also des Systems, das unser kumuliertes Wissen über die Sprache, Objekte und Konzepte verkörpert (3). Bei der Alzheimer-Krankheit hingegen ist das episodische Gedächtnis betroffen, das autobiografische Ereignisse kodiert. Menschen mit svPPA vergessen in zunehmendem Masse die Bedeutung von gesprochenen und geschriebenen Worten («Was ist ein Handy?»). Der Sprachfluss hingegen bleibt inklusive korrekter Grammatik lange erhalten. Wenn sich Umschreibungen von Begriffen häufen (Pfirsich – Obst – Nahrung – Ding), wird die Sprache inhaltsleer. Können Gegenstände nicht mehr benannt werden (z.B. «Schlüssel»), kann es initial noch gelingen, deren Funktion zu beschreiben («Tür öffnen»). Bei einer Oberflächendyslexie oder -dysgraphie werden irregulär ausgesprochene Worte nicht mehr korrekt als Ganzes erfasst, ausgesprochen oder niedergeschrieben. Diagnostisch wegweisend sind jedoch das gestörte Wortverständnis und die ausgeprägte Anomie.

Nach einiger Zeit wird die aphasische Symptomatik zunehmend vom klinischen Bild der bvFTD überlagert. Dann ist es durchaus möglich, dass ein Patient sich der aphasischen Problematik bewusst bleibt («Ich kann nicht einmal mehr meiner Tochter bei den Hausaufgaben helfen, ich verstehe ihre Fra-

gen nicht mehr»), während keine Einsicht für die begleitende Wesensänderung besteht.

In der zerebralen Bildgebung (MRT) zeigt sich bei der svPPA das sehr konstante Bild einer fokalen, asymmetrischen, kortikalen Atrophie, die sich typischerweise im anteromedialen und inferioren, linksseitigen Temporallappen (Temporallpol) manifestiert. Ihr Vorkommen ist überwiegend sporadisch.

Primär progressiven Aphasie, nicht flüssige/agrammatische Variante (nfvPPA)

Das Syndrom der nicht flüssigen Aphasie ist durch eine beeinträchtigte Sprachproduktion mit angestrenzter, verzögerter und grammatikalisch fehlerhafter Sprache charakterisiert (3). Betroffene mit nfvPPA sind meistens älter als Menschen mit anderen FTD-Syndromen. Typisch sind phonematische Paraphasien («Staubensauger» anstatt «Staubsauger»), die Verwendung falscher Worte («sie» vs. «er»), Agrammatismus und artikulatorische Schwierigkeiten (Sprechapraxie), die an eine Broca-Aphasie erinnern. Das Vorlesen von Texten gelingt deshalb nur schwer (Telegrafienstil), deren Inhalt kann jedoch korrekt wiedergegeben werden. Dies steht in Kontrast zu Patienten mit svPPA, die den Inhalt a priori flüssig vorgelesener Texte nicht korrekt oder gar nicht mehr wiedergeben können. Klinisch tritt eine nfvPPA gehäuft mit einer Parkinsonsymptomatik und/oder Symptomen einer kortikobasalen Degeneration (CBD), progressiven supranukleären Blickparese (PSP) oder sehr selten mit einer MND auf (3).

Der Schluckvorgang kann beeinträchtigt werden, auch exekutive Funktionen lassen nach. Häufig kommt es zu ausgeprägten depressiven Störungsbildern, die mit Suizidalität einhergehen können. Bei vielen Patienten bleiben das Störungsbewusstsein und die allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten lange erhalten. Extrapyramidal motorische Symptome (supranukleäre Blickparese, posturale Instabilität, Dystonie, erhöhter Muskeltonus) und eine Apraxie der Extremitäten können ebenfalls beobachtet werden und weisen auf die enge Verwandtschaft mit der CBD-PSP-Pathologie hin.

Charakteristischerweise lässt sich in der cMRT eine asymmetrisch links betonte kortikale Atrophie des Gyrus frontalis inferior, der Insula und des anterioren Gyrus temporalis superior nachweisen. Die Atrophiemuster unterliegen jedoch starken Schwankungen und können Mittelhirnstrukturen und die Basalganglien miteinschliessen.

Differenzialdiagnostik

Im Kern geht es bei den differenzialdiagnostischen Überlegungen darum, behandelbare Ursachen eines FTD-Syndroms auszuschliessen. Primär psychiatrische Störungsbilder müssen daher erkannt und möglichst früh abgegrenzt werden. Hierzu gehört das gesamte Spektrum von psychischen Erkrankungen mit einer Erstmanifestation in der zweiten Lebenshälfte (3). Es kann davon ausgegangen werden, dass insbesondere die bvFTD grundsätzlich jedes psychiatrische Störungsbild imitieren kann (4).

Medikamentöse Nebenwirkungen dürfen ebenfalls nicht übersehen werden, hierzu zählen beispielsweise durch Dopa-

minagonisten induzierte Enthemmungsphänomene bei Parkinsonerkrankung oder Restless-Legs-Syndrom. Aphasien können im Zusammenhang mit zerebrovaskulären Erkrankungen oder Tumoren respektive als funktionelles Symptom einer psychiatrischen Störung auftreten. Infektiöse und inflammatorische Ursachen (inklusive autoimmuner Enzephalitiden) müssen ebenfalls ausgeschlossen werden. Die logopenisch-aphasische Variante der Alzheimerkrankheit ist klinisch durch eine Anomie und aussergewöhnlich lange Sprechpausen gekennzeichnet, ohne Hinweise für ein semantisches Sprachdefizit. Die Liquordiagnostik oder ein Amyloid-PET (Positronenemissionstomografie) können zur Untersuchung der Alzheimerbiomarker genutzt werden.

Eine neuropsychologische Diagnostik kann die FTD-Diagnosestellung unterstützen. Zeigt sich im Kontrast zu einer Verbesserung der klinisch-psychiatrischen Symptomatik eine Progredienz exekutiver Defizite, kann dies ein Hinweis für eine bvFTD sein. Mit der genauen Beobachtung qualitativer Merkmale exekutiver Tests können Hinweise auf sprachliche Stereotypen, ungewöhnliche Lösungsstrategien für Testaufgaben, Verhaltensauffälligkeiten, Impulsivität oder Rigidität systematisch erfasst werden.

In unklaren Fällen kann das Gesamtergebnis einer neuropsychologischen Testbatterie (Aufmerksamkeit, ausführliche Sprachtestung, Gedächtnis, visuospaziale Tests, Exekutivfunktionen, soziale Kognition) in Zusammenschau mit den klinischen, neurobiologischen und anamnestischen Befunden erheblich zur Diagnosestellung beitragen.

Neurobiologie

Die gemeinsame histopathologische Grundlage der FTD-Gruppe ist die intrazelluläre Ablagerung von aggregierten Proteinen. In ca. 50% aller Fälle lässt sich das ubiquitär exprimierte und in die neuronale Entwicklung/synaptische Funktion involvierte TDP-43 (transactive response DNA binding protein 43) nachweisen. In etwa 40% der post mortem untersuchten Fälle finden sich pathologische Ablagerungen von hyperphosphoryliertem MAP-tau (microtubule associated protein tau), welche axonale Transportmechanismen und die neuronale Integrität zerstören. Seltener lassen sich histochemisch Ablagerungen aus einer Familie von Proteinen darstellen, die in den DNA- und RNA- Stoffwechsel involviert sind (fusion oncogene proteins). Gelegentlich kann auch keines der genannten Proteine nachgewiesen werden.

Innerhalb der FTD-Gruppe lässt sich ein grosser Anteil genetisch verursachter Erkrankungen mit autosomal dominantem Erbgang identifizieren. Am deutlichsten wird dies an der bvFTD Variante mit einem Anteil von bis zu 20% aller Fälle, von denen geschätzte 80% durch Mutationen in drei verschiedenen Genen verursacht werden. Die pathologische Expansion eines Hexanucleotid-Repeats auf Chromosom 9 (C9orf72) wird als häufigste Ursache der familiären FTD (plus MND) eingeschätzt. Mutationen im Progranulin-Gen werden fast ebenso oft identifiziert. Die Angaben zur Häufigkeit von Mutationen im MAPT-Gen hingegen schwanken stark. Hinzu kommt eine grössere Anzahl von sehr seltenen Mutationen in weiteren Ge-

LINKTIPP



Alzheimer Schweiz

nen. Exemplarisch sind ausserdem Mutationen im TBK1-Gen (TANK-binding kinase 1) und auf Chromosom 9 (C9orf72) für die Überlappung von FTD-Syndromen mit MND von Bedeutung.

Der in diesem biologischen Zusammenhang verwendete Begriff Frontotemporale Lobäre Degeneration (FTLD) steht für neurodegenerativen Erkrankungen, die zu den hier beschriebenen typischen klinischen FTD-Syndromen führen (1). Es bestehen keine hohen Korrelationen zwischen den neurobiologischen Befunden und diesen Syndromen.

Behandlungsstrategien

Bisher existiert keine evidenzbasierte effektive Behandlungsstrategie für Patienten mit einem FTD-Syndrom, die den zugrundeliegenden Krankheitsprozess und damit klinischen Verlauf beeinflussen könnte (8).

Grundsätzlich sollten sämtliche beteiligten Personen ausführlich über die vermutete Erkrankung aufgeklärt werden. Das gilt auch für die Betroffenen selbst. Menschen mit der nfvPPA können sich bei erhaltener Selbstreflexionsfähigkeit intensiv mit der Erkrankung und deren Folgen auseinandersetzen. Die schweizweit verfügbare Alzheimer-Beratung bei Alzheimer Schweiz stellt spezifische Beratungsmöglichkeiten zur Verfügung (siehe QR-Link). Zur Abklärung bieten sich die Swiss Memory Clinics an (Startseite: Alzheimer Schweiz, alzheimer-schweiz.ch). Auf nicht pharmakologischer Ebene kommen individuell abgestimmte Behandlungsansätze wie Ergotherapie, geschützte Arbeitsmöglichkeiten (die sich an den Vorlieben der betroffenen Personen orientieren müssen), psychologische Betreuung und Logopädie (nfvPPA) infrage. Mit fortschreitender Erkrankung gilt es, individuelle Strategien zur Linderung von herausforderndem Verhalten einzusetzen (z.B. Aggressionen, Enthemmungsphänomene). Die Austarierung zwischen Reizüberflutung und Unterforderung der Betroffenen kann sich für das Versorgungssystem als schwierig erweisen. Schliesslich steht je nach Verlaufstyp zu unterschiedlichen Zeiten die somatische Pflegebedürftigkeit im Vordergrund, zu der nachlassende Mobilität, Inkontinenz, Schluckbeschwerden bis hin zur Immobilität mit Bettlägerigkeit gehören.

Psychopharmakologisch existiert eine schwache Evidenz dafür, dass der Einsatz von Citalopram oder Trazodon zur Linderung von depressiven Syndromen oder Verhaltensauffälligkeiten beitragen kann. Das passt zu neurobiologischen Befunden, nach denen insbesondere die Funktion des postsynaptischen serotonergen Transmittersystems bei der FTLD-Gruppe beeinträchtigt zu sein scheint. Hoch belastende psychotische

Symptome oder aggressive Verhaltensmuster können den Einsatz von Antipsychotika rechtfertigen. Hierbei gilt es zu beachten, dass Patienten mit einem klinischen FTD-Syndrom ausserordentlich vulnerabel sind für antipsychotikainduzierte Nebenwirkungen, vornehmlich extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS).

Derzeit werden verschiedene Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von krankheitsmodifizierenden Interventionen auf die Progranulin-, Tau- und C9orf72-Pathologie durchgeführt.

Die komplexen Krankheitsbilder und der sorgfältig und individuell abzuwiegende Einsatz therapeutischer Methoden bedürfen in jeder Krankheitsphase einer intensiven Zusammenarbeit zwischen allen beteiligten Personen. Nur so kann dieser tiefgreifende Einschnitt in das soziale Gefüge einer betroffenen Familie erfolgreich bewältigt werden. □

MERKPUNKTE

- Das klinische Assessment der FTD basiert auf folgenden Säulen:
 - Sorgfältige klinisch psychiatrische und neurologisch-inter-nistische Untersuchung
 - Detaillierte Fremdanamnese (inkl. Frontal Behavioural Inventory)
 - Anwendung der klinischen Diagnosekriterien
 - Durchführung von kognitiven Screening-Tests (z.B. MOCA)
 - Neuropsychologische Abklärung (inkl. soziale Kognition)
 - Interdisziplinäre Evaluation
- Die späte Erstmanifestation einer psychiatrischen Störung kann Ausdruck einer FTD sein.
- Die genetische Belastung mit autosomal dominantem Erbgang bei der bvFTD ist hoch (10–20%).
- Die Therapie der FTD ist symptomatisch.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Bernd Ibach

Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie

Spez. Alterspsychiatrie und -psychotherapie

Praxis für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie

Hochstrasse 31

4053 Basel

E-Mail: bernd.ibach@hin.ch

Universität Zürich

E-Mail: bernd.ibach@uzh.ch

Referenzen:

1. Boeve BF et al.: Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):258-272.
2. Ducharme S et al.: Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain.* 2020;143(6):1632-1650.
3. Gorno-Tempini ML et al.: Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.
4. Ibach B et al.: Working Group Geriatric Psychiatry Germany. Patterns of referring of patients with frontotemporal lobar degeneration to psychiatric in- and out-patient services. Results from a prospective multicentre study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;17(4):269-73.
5. Khoury R et al.: Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs.* 2021;35(4):425-498.
6. Pick A: Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr.* 1892;17:165-167.
7. Rascovsky K et al.: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2456-77.
8. Sivasathiseelan H et al.: Frontotemporal Dementia: A Clinical Review. *Semin Neurol.* 2019;39(2):251-263.