

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

Neurologische Charakteristika und deren Verlauf bei Patienten mit frontotemporaler lobärer Degeneration

Janna Schulte Overberg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. J. S. J. Schmid
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 13.10.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.12.2008 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
1 Einleitung	7
1.1 Definition	7
1.2 Historischer Überblick	7
1.3 Neuropathologie	10
1.3.1 Makroskopischer Befund	10
1.3.2 Histopathologie	11
1.4 Neurochemie	13
1.5 Ätiologie	13
1.6 Epidemiologie und Verlauf	15
1.7 Klinische Bilder	16
1.7.1 Frontotemporale Demenz	16
1.7.2 Semantische Demenz	17
1.7.3 Primär progressive Aphasie	18
1.8 Diagnose	19
1.9 Therapie	21
1.10 Prognose	22
1.11 Fragestellung der Studie	22
2 Patienten und Methoden	24
2.1 Patienten	24
2.1.1 Patienten der Querschnittstudie	24
2.1.2 Patienten der Längsschnittstudie	26
2.2 Methoden	27
2.2.1 Verwendete Rating-Skalen	27
2.2.2 Neuropsychologische Testung	29
2.3 Statistische Analyse	33
3 Ergebnisse	35
3.1 Ergebnisse der Querschnittstudie	35

3.1.1	Vergleich demographischer und neuropsychologischer Daten, UPDRS-III-Score und Stadieneinteilung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTD, SD und PPA . . .	35
3.1.2	Geschlechtsvergleichende Übersicht zu demographischen und neuropsychologischen Daten, UPDRS-III-Score sowie Stadienbestimmung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTLD	38
3.1.3	Neurologische Systeme - Vergleich von Patienten mit FTD, SD und PPA	40
3.1.4	Korrelationen zwischen dem UPDRS-Score und demographischen und neuropsychologischen Daten innerhalb des gesamten Patientenkollektivs	45
3.1.5	Beziehungen zwischen dem UPDRS-Score und demographischen und neuropsychologischen Daten innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen	46
3.1.6	Vergleich von FTD, SD und PPA bezüglich EPMS . . .	48
3.2	Ergebnisse der Längsschnittstudie	51
3.2.1	Demographische und neuropsychologische Daten, UPDRS-III-Score und Stadieneinteilung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTD, SD und PPA (Erstuntersuchung und follow-up)	51
3.2.2	Geschlechtsvergleichende Übersicht zu demographischen und neuropsychologischen Daten, UPDRS-III-Score sowie Stadienbestimmung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTLD (Erstuntersuchung und follow-up)	55
3.2.3	Neurologische Systeme - Erstuntersuchung und follow-up bei Patienten mit FTD, SD und PPA	58
4	Diskussion	64
4.1	Interpretation der Ergebnisse	65
4.2	Vergleich mit anderen Studien zu diesem Thema	73
4.3	Kurzer Vergleich mit Morbus Alzheimer in Bezug auf neurologische Charakteristika	79

4.4 Fehlerquellen dieser Studie	81
4.5 Konklusion	82
5 Zusammenfassung	84
6 Anhang	86
Tabellenverzeichnis	91
Abkürzungsverzeichnis	92
Literaturverzeichnis	95

Vorwort

"Handelnd und sprechend offenbaren die Menschen jeweils, wer sie sind, zeigen aktiv die personale Einzigartigkeit ihres Wesens, treten gleichsam auf die Bühne der Welt, auf der sie vorher so nicht sichtbar waren, solange nämlich als ohne ihr eigenes Zutun nur die einmalige Gestalt ihres Körpers und der nicht weniger einmalige Klang der Stimme in Erscheinung traten. Im Unterschied zu dem, was einer ist, im Unterschied zu den Eigenschaften, Gaben, Talenten, Defekten, die wir besitzen und daher so weit zum Mindesten in der Hand und unter Kontrolle haben, dass es uns frei steht, sie zu zeigen oder zu verbergen, ist das eigentlich personale Wer jemand jeweilig ist, unserer Kontrolle darum entzogen, weil es sich unwillkürlich in allem mit offenbart, das wir sagen oder tun. Nur vollkommenes Schweigen und vollständige Passivität können dieses Wer vielleicht zudecken, den Ohren und Augen der Mitwelt entziehen, aber keine Absicht der Welt kann über es frei verfügen, ist es erst einmal in Erscheinung getreten. Es ist im Gegenteil sehr viel wahrscheinlicher, dass dieses Wer, das für die Mitwelt so unmissverständlich und eindeutig sich zeigt, dem Zeigenden selbst gerade und immer verborgen bleibt..." (Arendt, H., 2002)

Die jüdische Philosophin Hannah Arendt betrachtet jeden Menschen als ein besonderes Wesen, wie es kein zweites Mal anzutreffen ist. Diese Einzigartigkeit erreicht der Mensch durch seine Persönlichkeit, mit deren Ausdruck er sich von allen anderen Menschen abhebt. Die Persönlichkeit eines Menschen spiegelt sich in dessen Verhalten wider. Sie ist nicht zurückzuhalten, da sie zum Vorschein kommt, sobald ein Individuum mit einem zweiten Individuum in Kontakt tritt, sobald Meinungen und Wünsche geäußert werden und auf diese eine Reaktion erfolgt. Das bedeutet, es besteht eine ständige Rückkopplung zwischen den menschlichen Individuen, durch die die jeweilige Persönlichkeit eines Menschen den Mitmenschen zum Ausdruck gebracht wird. Wendet man sich jedoch dem Individuum zu, dem „personalen Wer“, so muss man feststellen, dass es für dieses selbst sehr schwer und manchmal sogar unmöglich ist, sein Eigensein zu erkennen, das zwar sein ständiger Be-

gleiter, aber häufig seinem eigenen Blickfeld entzogen ist.

Oft sind es die Menschen, die im Umfeld eines Menschen leben, die Verhaltens- oder Wesensveränderungen desselben zuerst bemerken. Diese Veränderungen können schleichend einsetzen oder auch schlagartig, und häufig wollen Abwandlungen in der Persönlichkeit eines Menschen durch Nahestehende zunächst nicht wahrgenommen werden, besonders, wenn diese meinen, den Menschen vollkommen zu kennen. Krankheit erschwert es dem Menschen zusätzlich, sein personales Ich zu erfahren. Es ist darüber nachzudenken, inwieweit Kranke aufgrund der Reaktion anderer Menschen merken, dass sich ihre Persönlichkeit verändert hat. Gewisse Veränderungen sind in Folge der Erfahrungen, die jeder Mensch im Laufe seines Lebens macht, sicherlich auch als normal anzusehen. Einige Krankheiten führen zum Rückzug eines Menschen von seiner Umgebung. Die Interaktionen zwischen den einzelnen Individuen nehmen in diesem Fall stetig ab, gerade diese zwischenmenschliche Kommunikation ist aber notwendig dafür, dass Persönlichkeit im oben angesprochenen Sinne zum Ausdruck gebracht wird. Ist es möglich, dass Menschen ihre Persönlichkeit vollständig verlieren? Diese Frage ist vermutlich nie endgültig zu beantworten.

Ich möchte mich in dieser Arbeit mit Krankheiten befassen, die zu Veränderungen oder zu Defiziten im zwischenmenschlichen Kontakt führen können, und zwar den frontotemporalen lobären Degenerationen. Die zentrale Frage nach der Persönlichkeit eines Individuums soll dabei auch im Blick behalten werden, wengleich diese Gruppe von Krankheiten zahlreiche weitere Charakteristika aufweist, die im Vordergrund stehen sollen.

1 Einleitung

1.1 Definition

Die frontotemporalen lobären Degenerationen (FTLD) bilden eine eigenständige Gruppe im Formenkreis der Demenzen, deren klinische Bilder vor allem von der Lokalisation des neurodegenerativen Prozesses bestimmt werden. Hierbei sind in erster Linie die Frontal- und Temporallappen von der Atrophie betroffen, gelegentlich auch die Basalganglien sowie die motorischen Vorderhornzellen (Ibach, B., 2005).

Nach den Konsensus-Kriterien für FTLD nach Neary et al. (Neary, D., 1998; s. Anhang) können die frontotemporalen Demenzen in drei klinisch definierte Prägnanztypen eingeteilt werden, mit deren besonderen Charakteristika wir uns im Laufe dieser Studie beschäftigen werden. Hierzu zählen die **frontale Variante der FTLD (FTD)**, die **semantische Demenz (SD)** und die **primär progressive Aphasie (PPA)**.

1.2 Historischer Überblick

Wenn man bedenkt, dass sich die Definitionen der frontotemporalen lobären Degenerationen über einen langen Zeitraum stetig gewandelt haben und bis heute von Autoren nicht einheitlich verwendet, d. h. auch auf die unterschiedlichen Phasen der wissenschaftlichen Forschung bezogen werden, erscheint es sinnvoll, über die Evolution der Entdeckung der von uns beschriebenen Krankheitsbilder einen kurzen historischen Überblick zu geben.

Mit dem Titel „Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie“ (Pick, A., 1892) veröffentlichte **Arnold Pick** (1851-1924), damaliger Leiter der psychiatrischen Abteilung in Prag, 1892 seinen ersten kasuistisch orientierten Bericht zur lokalisierten Hirnatrophie eines 71-jährigen dementen Mannes, der unter einer progressiven Aphasie, einer Apraxie und unter Verhaltensänderungen litt. Bis 1906 folgten vier weitere Veröffentlichungen des Prager Professors, die sich ebenfalls aus Fallbeschreibungen sowie Hirnsektionsbefunden von Patienten mit einer umschriebenen Hirnatrophie zusammensetzten. Von der zu jener Zeit vorherrschenden Lehrmeinung, die be-

sonders von Arnold Picks Lehrer Carl Wernicke vertreten wurde, „die senile Demenz [...] als diffuser Krankheitsprozess [könne] niemals fokale Symptome hervorrufen“ (Karenberg, A., 2001), wandte sich Pick nach Beginn seiner eigenen Forschungen immer weiter ab. Er wollte sogar das Gegenteil beweisen. Sein Ziel bei der Veröffentlichung seiner kasuistischen Berichte war es nicht, eine neue Krankheit zu beschreiben, sondern er wollte auf lokalisierte Hirnatrophien aufmerksam machen, die seiner Meinung nach als Frühform der senilen Demenz anzusehen waren, die mit fokalen Symptomen einhergingen und die bereits klinisch bei den Patienten diagnostizierbar waren. Arnold Pick verstand die Demenz als ein „Mosaik lokalisierter partieller Demenzen“ (Pick, A., 1906). Bis zum Ende des Jahres 1906 hatte Pick sieben Fälle von umschriebener Hirnatrophie publiziert (Karenberg, A., 2001). Das Alter der Patienten erstreckte sich von 58 bis 75 Jahren. Die fünf Frauen und zwei Männer wiesen vorwiegend Persönlichkeitsveränderungen, eine Aphasie, Gedächtnisstörungen und eine lokalisierte Atrophie im Frontal- und/oder Temporallappen auf. Die Dauer des Krankheitsverlaufes reichte von zwei bis sieben Jahren. Eine histologische Untersuchung der Gehirne erfolgte nicht. Picks stärkstes Interesse bestand darin, den Zusammenhang zwischen den lappenbezogenen Atrophien und den dadurch hervorgerufenen umschriebenen Störungen höherer Hirnleistungen sowie deren funktioneller Interaktion herzustellen.

Alois Alzheimer, der an der psychiatrischen Klinik in München forschte, war es, der 1911 erstmals kugelförmige, intraneuronale, mit Silber anfärbbare Einschlusskörper sowie blasse, aufgeblähte Nervenzellen beschrieb (Alzheimer, A., 1911), die später nach dem Prager Neurologen den Namen Pick-Körper und Pick-Zellen erhielten. **Erwin Stransky** hatte zuvor 1905 den häufigsten Typ der histopathologischen Veränderungen der lobären Atrophien entdeckt, der aus diffusem Nervenzellverlust und reaktiver Gliavermehrung bestand. Da neben diesen besonderen histologischen Untersuchungsergebnissen weiterhin das Fehlen von Alzheimer-typischen Plaques auffiel, verstärkte sich bei einigen Forschern der Verdacht, dass es sich bei den vorliegenden Fallbeschreibungen seit 1892 um ein eigenständiges Krankheitsbild

eines dementiellen Prozesses handeln könnte.

1922, zwei Jahre vor Arnold Picks Tod, verwendete zum ersten Mal **A. Gans** den Begriff „Picksche Atrophie des Stirnhirns“ (Gans, A., 1922). Dieser verstand unter einer solchen Atrophie eine „neurodegenerative Erkrankung eines bestimmten Zellsystems“ (Förstl, H., 1994). **Onari** und **Spatz** weiteten 1926 dieses Eponym zur „Pickschen Krankheit“ aus. Hierunter verstanden sie v.a. eine umschriebene lobäre Großhirnrindenatrophie besonders der Stirn- und Schläfenlappen, die makroskopisch erkennbar war und die nicht mit arteriosklerotischen oder entzündlichen Veränderungen oder mit Alzheimer-typischen Befunden einher ging (Förstl, H., 1994). Ihre Definition der Pickschen Krankheit war nicht an den Nachweis der von Alzheimer entdeckten Pick-Einschlusskörperchen oder Pick-Zellen gebunden.

Carl Schneider teilte 1927 den klinischen Verlauf der lokalisierten Hirnatrophien in drei Stadien ein, der sich von einer Verhaltens- und Persönlichkeitsänderung, einer beeinträchtigten Urteilsfähigkeit über fokale Symptome bis hin zum „Endzustand einer generalisierten Demenz“ erstreckte (Karenberg, A., 2001). Um Erkrankungen mit klinischen, pathologischen, histochemischen und genetischen Gemeinsamkeiten miteinander zu verbinden, verwendeten **Kertesz** und **Munoz** gegen Ende der 90er Jahre den Begriff „Pick Complex“ (Kertesz, A., 1998). Ihnen war die enge Beziehung einiger neurodegenerativer Erkrankungen zueinander, wie z.B. der kortikobasalen Degeneration (CBD) zur Pickschen Krankheit, aufgefallen. 1994 waren sich Forschungsgruppen aus Lund (Schweden) und Manchester (England), die mehrere hundert Patienten untersucht und mehr als 60 Gehirne pathologisch analysiert hatten, darin einig, dass die Diagnose einer frontotemporalen Demenz unabhängig von der ihr zu Grunde liegenden Pathologie gestellt werden könnte (The Lund and Manchester Groups, 1994). Eine zusätzliche, die Neuropathologie berücksichtigende Unterteilung in den „Pick-Typ“, den unspezifischen „Typ der frontalen lobären Degeneration“ und den „Motoneuron-Typ“ wurde vorgeschlagen (The Lund and Manchester Groups, 1994).

Um die klinische Diagnosestellung für die drei prototypischen Syndrome der FTLD (FTD, SD und PPA) zu erleichtern, entwickelten 1998 Mitglieder ei-

nes internationalen Workshops zu den FTLD die bereits oben angesprochenen **Konsensus-Kriterien nach Neary et al.** (Neary, D., 1998; s. Anhang) für die Zuordnung zu den einzelnen Diagnosegruppen, auf die im Verlauf weiter eingegangen werden soll.

1.3 Neuropathologie

1.3.1 Makroskopischer Befund

Wie bereits der Name erkennen lässt, sind bei den FTLD besonders der Frontal- und Temporallappen von der progressiven, mehr oder weniger scharf begrenzten Degeneration gegenüber dem umgebenden Gewebe betroffen. Es kann ein symmetrischer, ein asymmetrischer oder nur ein einseitiger pathologischer Prozess vorliegen. Der Parietallappen und der motorische Kortex sind in seltenen Fällen beteiligt. Die Zentralregion, der Okzipitallappen sowie das hintere Drittel der oberen Temporallappenwindung sind normalerweise nicht pathologisch verändert. Beteiligte subkortikale Strukturen sind besonders die Amygdala, das Striatum mit bevorzugter Atrophie des Nucleus caudatus, der Globus pallidus und die Substantia nigra. Die Insel ist fast immer beteiligt (Diener, H. C., 2005). Die neurodegenerativen Prozesse können sich weiterhin auf den Hypothalamus, die motorischen Hirnstammkerne und sehr selten sogar bis auf die motorischen Vorderhornzellen erstrecken (Diehl, J., 2002). Die frontalen und temporalen Hörner der Seitenventrikel sind erweitert. Die drei assoziierten klinischen Syndrome (FTD, SD und PPA) werden v.a. durch die anatomische Verteilung der makroskopischen Pathologie bestimmt. Das Gehirn kann so stark von der Atrophie betroffen sein, dass sein Gewicht post mortem bis auf 750g abgesunken sein kann (Dickson, D., 2001). Bei ausgeprägter Atrophie und Beteiligung des Marklagers können bei äußerer Betrachtung die Rinde wie ein „Walnussrelief“ und die Gyri „messerklingenartig“ verschmälert erscheinen mit erweiterten Sulci (Förstl, H., 1994).

Bei der **FTD** ist die Atrophie am stärksten im Frontal- und/oder anterioren Temporallappen ausgeprägt. Bei der Mehrzahl der Patienten ist die Atrophie symmetrisch und bilateral, bei einem Teil der Patienten zeigt sich

aber auch eine eindeutig asymmetrische Atrophie. Innerhalb der einzelnen Lappen variiert das Ausmaß der Atrophie. Der Frontallappen, die Amygdala und der Hippocampus sind bei der FTD die bereits im frühen Stadium der Erkrankung betroffenen Bereiche.

Die **SD** ist ebenfalls durch eine bilaterale, asymmetrische oder symmetrische Atrophie gekennzeichnet. Hier sind jedoch vorwiegend die vorderen Temporallappen betroffen, insbesondere der Gyrus temporalis inferior und medius (Tolnay, M., 2001).

Die **PPA** zeichnet sich dagegen durch ein asymmetrisches einseitiges Muster aus und betrifft hauptsächlich den frontolateralen Bereich der sprachdominanten Hemisphäre, also normalerweise der linken Seite des Gehirns (Tolnay, M., 2001).

1.3.2 Histopathologie

Das histopathologische Muster der FTLD weist eine beträchtliche Heterogenität auf. Obwohl die FTD, die SD und die PPA spezifische klinische Syndrome darstellen, können sie auf dem Grund der gleichen histopathologischen Typen entstehen, d.h. jedes der möglichen histopathologischen Muster kann mit jedem der drei prototypischen Syndrome kombiniert sein (Tolnay, M., 2001). Je nach Vorkommen und Art neuronaler Einschlusskörper sowie immunhistochemischer Eigenschaften in Bezug auf die Proteine Tau und Ubiquitin können drei Haupttypen unterschieden werden (Hodges, J., 2004).

- *Typ 1* ist durch eine **Tau-positive** Pathologie gekennzeichnet und wird heute den **Tauopathien** zugeordnet. Hier gibt es verschiedene Subtypen.

Zunächst ist der **Pick Typ** mit seinen von Alzheimer beschriebenen klassischen argyrophilen, Tau-positiven intrazytoplasmatischen Einschlüssen (Pick-Körpern) oder Neuronen mit balloniertem achromatischem Zytoplasma (Pick-Zellen) zu nennen (Ibach, B., 2005). Diese Veränderungen befinden sich in großer Zahl im frontotemporalen Kortex, in

der Amygdala und im Hippocampus. Der spongiöse Rindenaufbau geht gemeinsam mit einer scharf begrenzten hochgradigen Atrophie einher (Tolnay, M., 2001).

Es folgt der **FTDP-17-Typ** (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) mit Mutationen des Tau-Gens und diffuser Tau-positiver neuronaler und astrozytischer Immunreaktivität. Die charakteristischen Ablagerungen von hyperphosphoryliertem Tau-Protein befinden sich zum größten Teil in den Hirnstammkernen, im Hypothalamus und in den Basalganglien (Tsuboi, Y., 2004).

Der **CBD-Typ** (Kortikobasale Degeneration-Typ) weist Tau-positive, unregelmäßig geformte Einschlusskörper auf. Sie sind insbesondere in den Nervenzellen der II. Rindenschicht und den Körnerzellen des Gyrus dentatus hippocampi nachweisbar. Neuropilfäden, astrozytische Plaques und kortikale, geblähte, achromatische Tau-immunreaktive Neurone (Pick-Zellen) ergänzen die histopathologischen Veränderungen (Kurz, A., 2002).

Schließlich weisen zahlreiche Tau-positive, argyrophile Körner und ringförmige Körperchen im Hippocampus und Neokortex auf die **argyrophilic grain disease (AGD)** hin, die von manchen Autoren als mögliche pathologische Variante der FTLN diskutiert wird (Kertesz, A., 2006).

- *Typ 2* bezeichnet die **Tau-negative FTLN**, die in die **Ubiquitinopathie (FTLN-U)** und den **Motoneuron-Typ der FTLN (MND-Typ)** unterteilt werden kann. Ihre Prävalenz wird mit einem Anteil von fast 50% an den neuropathologischen Diagnosen der FTLN angegeben (Johnson, J. K., 2005).

Die Ubiquitin-positiven, Tau-negativen neuronalen Einschlüsse befinden sich bevorzugt in der II. Rindenschicht und im Gyrus dentatus. Teilweise sind für die Motoneuronenerkrankung (MND) typische ähnliche Einschlüsse in den motorischen Hirnstammkernen oder den Vorderhornzellen des Rückenmarks anzutreffen.

Als zusätzliche, vor nicht sehr langer Zeit entdeckte Ubiquitinopathie ist

die **neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID)** mit ihren typischen, aus zytoskelettalen Proteinen und α -Internexin bestehenden Einschlüssen zu nennen, die klinische Symptome einer MND oder des Parkinson-Syndroms hervorrufen kann und in den meisten Fällen mit einem relativ frühen Krankheitsbeginn verbunden ist (Cairns, N. J., 2004).

- Bei *Typ 3* sind ähnliche distinkte histopathologische Befunde nicht nachweisbar (**dementia lacking distinctive histology [DLDH]**) (Ibach, B., 2005). Ein allgemeiner Nervenzelluntergang v.a. der oberflächlichen Rindenschichten mit reaktiver Gliose und einer Mikrovakuolisierung im frontalen und/oder temporalen Kortex bestimmen das histopathologische Bild. In einigen Fällen von ursprünglich als DLDH diagnostizierten Patienten war jedoch die Suche nach MND-typischen Einschlüssen doch positiv (Kertesz, A., 2006).

1.4 Neurochemie

Das Verständnis und die weitere Erforschung der neurochemischen Grundlagen der FTLD sind von besonderer Wichtigkeit, da sie die Basis für Überlegungen bezüglich möglicher pharmakotherapeutischer Angriffspunkte bilden. Die hauptsächlichsten Veränderungen bei den FTLD sind auf Defizite im serotonergen, dopaminergen wie auch im glutamatergen System zurückzuführen (Procter, A. W., 1999, Alonso-Navarro, H., 2006). Im Unterschied zu Morbus Alzheimer (AD) und zur Lewy-Körperchen-Demenz (LBD) besteht bei den FTLD kein Verdacht auf einen Defekt des cholinergen Transmittersystems (Alonso-Navarro, H., 2006). So ist die Aktivität der Cholinacetyltransferase, die für die Biosynthese von Acetylcholin im präsynaptischen Neuron verantwortlich ist, nicht vermindert.

1.5 Ätiologie

1994 wurde innerhalb einer Familie, deren Familienmitglieder Symptome einer frontotemporalen Demenz, der Parkinson-Krankheit sowie der amyotro-

phen Lateralsklerose (ALS) entwickelten, der Bezug zu **Chromosom 17q21-22** hergestellt (Wilhelmsen K., 1994). In den folgenden Jahren konnten weitere **autosomal-dominante** Erbgänge, die mit Symptomen einer FTLD einhergingen, mit der Kopplung an den gleichen Abschnitt des Genoms beobachtet werden. Auf Grund klinischer, neuropathologischer und genetischer Gemeinsamkeiten wurden diese Fälle unter dem Begriff „hereditäre frontotemporale Demenz und Parkinsonismus mit Beziehung zu Chromosom 17“ (FTDP-17) zusammengefasst (Tolnay, M., 2001). Die Kopplungen an den oben beschriebenen Genort sind jedoch nicht als spezifisch für frontotemporale Demenzen anzusehen, da sie auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. der familiären Multisystem-Tauopathie, nachgewiesen werden konnten (Kurz, A., 2002). Die klinischen Symptome der FTDP-17 sind v.a. Persönlichkeitsveränderungen, motorische Symptome mit L-Dopa-resistenten Parkinson-ähnlichen extrapyramidalen Störungen und kognitive Defizite, wobei ein enthemmtes Verhalten häufig als erstes bemerkt wird. Innerhalb einer Familie und zwischen den einzelnen Familien ist der Phänotyp jedoch variabel (Van Swieten, J., 1999).

Das Mikrotubulus-assoziierte Protein (MAP) Tau, dessen Gen auf dem Genomabschnitt 17q21-22 zu finden ist, ist sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem reichlich vorhanden und spielt für den axoplasmatischen Transport eine wichtige Rolle (Tolnay, M., 2001). Es wurde nachgewiesen, dass sowohl exonische als auch intronische **Mutationen im Tau-Gen** für das Auftreten der Krankheit verantwortlich gemacht werden können. Bis heute sind über 50 Mutationen im Tau-Gen bekannt (Sjögren, M., 2006), die bei ca. 10% der betroffenen Familien nachgewiesen wurden. Diese können zu einer Dysbalance der Isoformen des Proteins führen mit einem veränderten Verhältnis der Mikrotubuli-Bindungsdomänen (Tolnay, M., 2001, Ibach, B., 2005). Gleichzeitig kann die Mikrotubuli-Bindungsaffinität reduziert werden (Ibach, B., 2005). Es kommt zu Hyperphosphorylierung und Anstieg von ungebundenem Tau mit Folge der Aggregation und Bildung von Neurofibrillenbündeln in Neuronen und Gliazellen.

Bei Kopplungen an 17q21-22 sind jedoch keinesfalls in allen Familien Mu-

tationen des Tau-Gens zu erkennen. In diesen Fällen fehlt zudem die fibrilläre Tau-Pathologie (Pickering-Brown, S., 2004). Letztes Jahr wurde in einigen Veröffentlichungen auf einen Zusammenhang zwischen der FTLD mit Tau-negativen und Ubiquitin-positiven Einschlüssen und **Mutationen im Progranulin-Gen (PGRN)** auf Chromosom 17 hingewiesen (Baker, M., 2006). Progranulin ist ein Wachstumsfaktor, dem bei der Tumorgenese eine bedeutende Rolle zugesprochen wird und dessen genaue Funktion im Gehirn noch unklar ist. Weiterhin ist bei vielen neurodegenerativen Krankheiten, wie z.B. Creutzfeld-Jakob Krankheit, MND und AD, eine erhöhte Progranulin-Expression in aktivierter Mikroglia beschrieben worden (Baker, M., 2006). Ein weiterer Abschnitt des Genoms, der mit dem Auftreten der FTLD in Zusammenhang gebracht werden konnte, liegt auf **Chromosom 3**. Eine Kopplung fiel zum ersten Mal bei einer frontotemporalen Demenz in einem jütländischen Stammbaum in Dänemark auf (Ashworth, A., 1999). Hier wurde das autosomal-dominante Auftreten der präsenilen Demenz mit einer kortikalen Atrophie ohne das Vorliegen spezifischer histopathologischer Merkmale beschrieben (Morris, H. R., 2001). Weiterhin wurde von einer Assoziation mit **Chromosom 9** in anderen Familien berichtet (Hosler, B. A., 2000).

1.6 Epidemiologie und Verlauf

Für lange Zeit wurden die FTLD als eine Gruppe sehr seltener Krankheitsbilder betrachtet (Ratnavalli, E., 2002). Dies lag mit Sicherheit u.a. daran, dass es bis vor einigen Jahren keine einheitlichen Diagnosekriterien gab und die FTLD häufig mit anderen Krankheitsbildern verwechselt wurden. Heute geht man davon aus, dass unter den präsenilen Demenzen (Personen jünger als 65 Jahre) die Prävalenz der FTLD als identisch mit der Prävalenz der AD angesehen werden kann (Ibach, B., 2005). In einer Studie ergab sich bei den 45- bis 64-jährigen Patienten für die early-onset FTLD und die AD eine gleiche Prävalenz von 15/100 000 (Ratnavalli, E., 2002). Bezüglich aller Demenzen wird die Häufigkeit auf 6-12% geschätzt mit einem Verhältnis von FTLD:AD von ca. 1:5 (Kertesz, A., 2006). Der Krankheitsbeginn bei den FTLD liegt meistens zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr. Die Manifestation der PPA

liegt oft erst im 6. oder 7. Lebensjahrzehnt. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen, nur bei der SD überwiegen wahrscheinlich die Männer. Die FTD stellt mit 70-80% die häufigste Variante der FTLD dar. Ihr folgen die SD mit 10-20% und die PPA mit 5-10% (Diehl-Schmid, J., 2007, Johnson, J. K., 2005).

1.7 Klinische Bilder

Die Unterteilung der FTLD in ihre drei prototypischen Syndrome wird v.a. auf Grund der klinischen Merkmale vorgenommen, die je nach Prägnanztyp in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden sind.

1.7.1 Frontotemporale Demenz

Die FTD ist die häufigste klinische Manifestationsart der FTLD. Sie ist in der Ausprägung ihrer Symptome sehr vielfältig. Die FTD ist durch schleichend einsetzende, grundlegende Veränderungen der Persönlichkeit sowie durch eine Vergröberung des Sozialverhaltens gekennzeichnet. Die Orientierungsfähigkeit und die Gedächtnisleistung sind besonders zu Beginn der Krankheit häufig relativ gut erhalten. Manchmal fällt zu Beginn der Erkrankung eine Ängstlichkeit oder auch eine Hypochondrie auf. Von Seiten der Patienten liegt frühzeitig ein Verlust der Krankheitseinsicht vor. Trägheit, Gleichgültigkeit, Antriebsmangel oder -steigerung, soziale Enthemmung, Aggressivität, Emotionslosigkeit und Aufmerksamkeitsdefizite gehören zu den charakteristischen Symptomen. Von den Angehörigen werden oft repetitives und stereotypes Verhalten, veränderte Essgewohnheiten mit häufiger Vorliebe für kohlenhydratreiche Süßspeisen, eine Hyperoralität und ein zwanghaftes Verhalten beschrieben. Nachdem im frühen Stadium der Erkrankung vorerst ein Rededrang auffallen kann, nehmen trotz erhaltener linguistischer Fähigkeiten die spontanen sprachlichen Äußerungen der Patienten zunehmend ab. Dies trifft insbesondere für teilnahmslose Patienten zu. Unpassende Redefloskeln werden vermehrt verwendet, später ist das sprachliche Bild durch Perseverationen und Echolalien geprägt. Die Sprachverödung führt im fortgeschrittenen Stadium meistens bis zum völligen Mutismus. Kognitive Defizite bestehen

insbesondere in den Bereichen Abstraktion, Aufmerksamkeit, Problemlösen und Planen, wobei „Werkzeugfunktionen“, die die Wahrnehmung oder das Gedächtnis betreffen, erhalten bleiben. In Gedächtnistests schneiden Patienten mit FTD jedoch häufiger schlechter ab, da sie unaufmerksam sind, und es für sie schwerer ist, geeignete Suchstrategien anzuwenden. Bis auf extrapyramidale Symptome und Inkontinenz in späten Krankheitsstadien wird die neurologische Untersuchung häufig als unspezifisch beschrieben. Nach langer Aufrechterhaltung der essenziellen Alltagsaktivitäten sind die Patienten schließlich im fortgeschrittenen Stadium nicht mehr dazu in der Lage, einfachste Tätigkeiten auszuführen. (Neary, D., 1998, Tolnay, M., 2001, Diehl, J., 2002, Kurz, A., 2002)

1.7.2 Semantische Demenz

Die Hauptsymptome des Syndroms der SD sind ein Verlust des Wortverständnisses sowohl gesprochener als auch geschriebener Worte und Schwierigkeiten, Objekte zu benennen oder bekannte Gesichter zu erkennen. Dabei ist die Sprachproduktion flüssig, mühelos und grammatikalisch und phonologisch korrekt. Im Verlauf kommt es zu einer Einschränkung des Wortschatzes mit zunehmender Verwendung stereotypischer Wörter oder Sätze. Das Nachsprechen, laute Vorlesen sowie Schreiben nach Diktat sind relativ gut erhaltene Fähigkeiten, wobei häufig unbekannte Wörter gegen vertraute Wörter ausgetauscht werden. Die assoziative Agnosie, d. h. die Unfähigkeit, den Sinn visuell dargebotener Stimuli zu erkennen, ist für die SD kennzeichnend. Hierbei treten jedoch bei erhaltenen primären sensorischen Fähigkeiten gleichfalls Schwierigkeiten beim Erkennen anderer Sinndarbietungen auf, wie z.B. bei Gerüchen oder Klängen. Die räumliche Leistung, das Gedächtnis und die Intelligenz sind im Wesentlichen unbeeinträchtigt. Bei verbalen Gedächtnistests liegt die Leistung unter Umständen wegen der semantischen Defizite im unterdurchschnittlichen Bereich. Die Alltagsbewältigung ist lange Zeit erhalten. Im späten Krankheitsstadium kann es bis zum vollständigen Mutismus kommen. Die Patienten entwickeln langfristig zusätzlich die Symptome einer FTD. In Bezug zu diesen Symptomen ist wiederum ein Verlust

der Krankheitseinsicht zu bemerken. Die Patienten entwickeln häufig zwanghafte, z.B. die Essgewohnheiten betreffende Routinen wie auch eine unangemessene Sparsamkeit. Es findet eine zunehmende Konzentration auf sich selbst statt. Bis auf eine im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf beschriebene Akinese und Rigor sind in der neurologischen Untersuchung bisher keine wegweisenden Befunde beschrieben. (Diener, H. C., 2005, Tolnay, M., 2001, Kurz, A., 2002)

1.7.3 Primär progressive Aphasie

Bei der primär progressiven Aphasie ist das grundlegende klinische Merkmal eine nicht-flüssige Aphasie, die bei fehlender Beeinträchtigung in anderen kognitiven Bereichen über viele Jahre das vorherrschende Symptom darstellt. Die schleichend einsetzende und langsam fortschreitende Störung der expressiven Sprache äußert sich in einer reduzierten und erschwerten Sprachproduktion in der Art eines Telegrammstils, in phonologischen und grammatikalischen Fehlern sowie in Wortfindungsstörungen. Bei Alltagsaktivitäten findet sich keine Einschränkung. Das Wortverständnis ist relativ unbeeinträchtigt, während beim Lesen und Schreiben Probleme auftreten können. Apraktische Störungen sind häufig nachweisbar. Die Patienten sind sich im Gegensatz zu Patienten mit FTD oder SD über weite Strecken des Krankheitsverlaufes ihrer Krankheit bewusst und leiden sehr unter ihrer mangelnden sprachlichen Ausdrucksmöglichkeit. Dies führt oft zum sozialen Rückzug. Mit Krankheitsprogression treten ebenfalls Persönlichkeitsveränderungen und Verhaltensstörungen zu den sprachlichen Defiziten hinzu, die sich oftmals zunächst in einer Reizbarkeit äußern. Es entwickelt sich schließlich ein vollständiger Mutismus, und das Vollbild einer frontotemporalen Demenz wird erreicht. Hier ist dann keine Krankheitseinsicht mehr feststellbar. Wie bei der FTD und der SD wird der neurologische Befund von den meisten Autoren weitestgehend als unauffällig beschrieben. Lediglich eine asymmetrische Akinesie und ein Rigor werden als späte Symptome aufgeführt. (Diener, H. C., 2005, Tolnay, M., 2001, Kurz, A., 2002)

1.8 Diagnose

Da die Demenzen auf der Grundlage frontotemporaler lobärer Degenerationen eine heterogene Gruppe von Subsyndromen umfassen, ist die klinische Symptomatik jeweils sehr vielfältig und variabel und bei der Erstvorstellung in der Klinik häufig ohne genaueste Untersuchung und Beobachtung nicht vollständig zu erkennen. Dies, der oft frühe Krankheitsbeginn, aber auch die Ähnlichkeit der Symptome zu anderen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen, erschweren das Stellen der richtigen Diagnose. Somit zählen die FTLD noch heute zu den zu selten diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen des Präseniums (Kertesz, A., 2006). Eine möglichst frühe korrekte Diagnosestellung ist jedoch von großer Wichtigkeit, um Behandlungsziele und -möglichkeiten definieren zu können.

Nach den detaillierten diagnostischen klinischen Kriterien für FTLD mit den drei Subtypen FTD, SD und PPA, die von Mitgliedern eines internationalen Workshops zu FTLD im Jahr 1998 erarbeitet wurden, ist zwischen sogenannten Kernsymptomen sowie stützenden Symptomen zu unterscheiden (Neary, D., 1998; Tabellen 12 und 13, Seiten 86 und 87).

An erster Stelle der Diagnostik steht die **klinische Untersuchung** des Patienten mit einer ausführlichen Anamnese. Die Fremdanamnese von Ehepartnern, Angehörigen oder engen Bezugspersonen nimmt einen zentralen Stellenwert ein, da bei Patienten mit FTD und SD meistens keine Krankheitseinsicht vorhanden ist. Der Frontal Behavioral Inventory (FBI) - Fremdanamnesebogen ermöglicht es, systematisch Symptome bezüglich einer Wesens- oder Verhaltensänderung des Patienten zu erfragen. Im Weiteren sollte ein ausführlicher psychiatrischer Befund sowie eine präzise neurologische und internistische Untersuchung durchgeführt werden. Die Blutwerte sind oft unauffällig, jedoch wichtig, um sekundäre Ursachen einer Demenz, wie z.B. die Hypothyreose oder eine Vaskulitis, auszuschließen (Sjögren, M., 2006).

Der **neuropsychologischen Diagnostik** wird eine große Bedeutung zugemessen, wobei insbesondere Tests zur Überprüfung der Exekutivfunktionen als sinnvoll angesehen werden, da diese u.a. von den frontotemporalen Hirnregionen gesteuert werden (Ibach, B., 2005). Betroffene kognitive Prozesse

können z.B. durch das Testen von Abstraktionsvermögen, Aufmerksamkeit, Urteilsfähigkeit, planerischer Fähigkeiten und Problemlösestrategien beurteilt werden. Hierzu eignen sich z.B. der Wisconsin-Card-Sorting-Test, der Stroop-Test und die Untersuchung der Wortflüssigkeit. Bereits die Beobachtung des Verhaltens in der Testsituation kann sehr aufschlussreich sein (Ibach, B., 2005). Die bekanntesten Demenz-Screening-Tests, wie z.B. der Mini-Mental-Status-Test (MMST) oder die CERAD-Testbatterie (Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease), die v.a. zur Erkennung der Alzheimer Erkrankung konzipiert wurden und überwiegend die Orientierungsfähigkeit und das Gedächtnis überprüfen, sind zur Diagnosestellung der FTLD oft wenig hilfreich, zu Beginn der Erkrankung häufig unauffällig und besitzen eine geringe Trennschärfe zur AD (Diehl, J., 2002). Hinzu kommt, dass diese Tests oft sehr sprachabhängig sind, was zu einem unerwartet schlechteren Abschneiden von Patienten mit einer Aphasie führen kann (Ibach, B., 2005).

Mit Hilfe der **strukturellen Bildgebung** (zerebrale Kernspin-/ Computertomographie) können Atrophie-, Asymmetriezeichen oder Marklager Schäden erkannt sowie andere Ursachen, wie z.B. Tumoren, Ischämien oder Traumata, ausgeschlossen werden. In frühen Krankheitsstadien kann die Bildgebung jedoch noch unauffällig sein (Ibach, B., 2005). Der **funktionellen Bildgebung** kommt gerade bei unklarer Differentialdiagnose und/oder bei frühem Krankheitsbeginn eine zentrale Bedeutung zu (Ibach, B., 2005). Durch die 99-Tc-HMPAO-Single-Photon-Emissions-Computertomographie (HMPAO-SPECT) als auch die 18-Fluor-deoxy-Glucose-Positronen-Emissions-Tomographie (18F-FDG-PET) lassen sich die Ausbreitung eines Perfusionsdefizites bzw. eines Hypometabolismus genau lokalisieren. Normale Befunde in der Bildgebung schließen jedoch das Vorliegen von FTLD nicht aus (Diehl, J., 2002).

Im **EEG** zeigt sich i.d.R. ein unauffälliger alpha-Rhythmus. Die FTLD können hierdurch von anderen Demenzen mit EEG-Pathologie, wie z.B. der Creutzfeld-Jacob-Erkrankung, abgegrenzt werden (Ibach, B., 2005).

Da zur Zeit noch keine spezifischen **Biomarker** für die FTLD bekannt sind,

können lediglich in einigen Fällen die Liquormarker Tau, p-Tau und beta-Amyloid 1-42 zur Abgrenzung gegenüber der Alzheimer Erkrankung herangezogen werden. Natürlich müssen durch die Liquoruntersuchung entzündliche Erkrankungen oder Infektionen ausgeschlossen werden.

Bei diagnostischer Unklarheit sollte eine Nachuntersuchung nach 6-12 Monaten empfohlen werden (Ibach, B., 2005).

1.9 Therapie

Bis heute existiert für die Demenzen aus der Gruppe der FTLD nur eine symptomatische pharmakologische Behandlung. Eine Säule der medikamentösen Therapie stellen die **Antidepressiva** dar. Klinischen Fallstudien zu Folge konnte hier der **selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin** bei Patienten mit FTD gute Erfolge in Bezug auf die Zielsymptome Aggression, Apathie, Enthemmung, Hyperphagie, Zwangssymptome und Depression erzielen. Dies steht mit dem beobachteten postsynaptischen serotonergen Defizit bei Patienten mit frontotemporaler Demenz in Einklang. **Citalopram** und **Sertralin** werden ebenfalls empfohlen. Zudem wirkten sich **Trazodon** und der **MAO-Hemmer Moclobemid** günstig auf Störungen des Verhaltens aus. Weitere Säulen bilden besonders bei hyperaktiven Patienten und solchen mit psychotischen Symptomen oder Angst die **Neuroleptika** sowie die **Antikonvulsiva**, die sich vorwiegend gegen Hyperaktivität, Aggressivität sowie schwere psychomotorische Unruhe der Patienten richten (Huey, E. D., 2006).

Da bei den FTLD im Gegensatz zur AD kein cholinerges Defizit besteht, profitieren wahrscheinlich nur ältere Patienten wegen einer zerebralen Komorbidität mit alzheimer typischen Veränderungen von einer Therapie mit **Acetylcholinesterasehemmern** (Ibach, B., 2005).

Die nichtmedikamentöse Therapie umfasst die Berücksichtigung von Begleiterkrankungen sowie die sehr wichtigen psychoedukativen und verhaltenstherapeutischen Maßnahmen für die Angehörigen und nach Möglichkeit auch für die Patienten. Hierzu gehören die Aufklärung über die Erkrankung, die Beratung z.B. über Wege zur Verhaltensbeeinflussung und die Vermeidung

einer Überforderung durch sorgfältige Betreuung, die auch das Problem der Persönlichkeitsveränderung thematisiert, wie sie bereits im Vorwort angesprochen wurde. Die Klärung rechtlicher Fragen und die Vermittlung von Angehörigengruppen ist ebenfalls von großer Wichtigkeit. Oft sind bereits ein strukturierter Tagesablauf und das Aufstellen von Handlungsplänen wertvolle Hilfen zur Bewältigung des Alltags (Diehl, J., 2002).

Bei der PPA kann in frühen Krankheitsstadien eine gezielte logopädische Behandlung hilfreich sein (Ibach, B., 2005).

1.10 Prognose

Die Krankheitsdauer beträgt in etwa 6-8 Jahre, wobei zwischen schnell fortschreitenden und langsam progredienten Fällen zu unterscheiden ist. Die Patienten versterben in der Regel an Sekundärkomplikationen (Grehl, H., 2005). Die FTD-MND-Variante hat die schlechteste Prognose und führt nach einem etwa 3-jährigen Krankheitsverlauf zum Tod.

1.11 Fragestellung der Studie

Die klinisch-diagnostischen Konsensuskriterien zu den FTLD nach Neary et al. (1998) legen grundlegende klinische Hauptmerkmale sowie unterstützende Eigenschaften für jedes der drei prototypischen Syndrome der FTLD fest. Ein- und Ausschlusskriterien werden jeweils aufgeführt. Diese spezifischen Charakteristika sind u.a. nach Verhaltensauffälligkeiten, Sprache und Sprechen und somatischen Symptomen gegliedert. An neurologischen Untersuchungsmerkmalen werden Primitivreflexe, Inkontinenz und extrapyramidale Symptome (EPMS) genannt. Bisher wurden die neurologischen Charakteristika der FTLD jedoch noch nicht systematisch untersucht.

Das Ziel dieser Studie besteht darin, die neurologischen Symptome und deren Verlauf bei den drei klinisch definierten Prägnanztypen der FTLD (FTD, SD und PPA) zu beschreiben. Zunächst soll in einer Querschnittstudie die Prävalenz der einzelnen neurologischen Charakteristika ermittelt werden, um im Folgenden die Ergebnisse der jeweiligen Diagnosegruppen miteinander vergleichen zu können. Hier soll die schwerpunktmäßige Verteilung der neurolo-

gischen Charakteristika auf die Subtypen der FTLD herausgearbeitet werden, deren genauere Kenntnis in Zukunft die Diagnosestellung zusätzlich erleichtern könnte. Des Weiteren soll bei einem Teil dieser Patienten mit Hilfe einer Verlaufsuntersuchung nach ungefähr einem Jahr in einer Längsschnittstudie die Entwicklung der neurologischen Symptome dargestellt werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patienten der Querschnittstudie

An der Querschnittstudie nahmen *77 Patienten* (23 Frauen, 54 Männer) teil, bei denen im *Zentrum für kognitive Störungen der Psychiatrischen Klinik* der Technischen Universität München eine Demenz aus dem Formenkreis der frontotemporalen lobären Degenerationen zwischen den Jahren 2003 und 2005 diagnostiziert worden war. Von ihnen ließen sich 49 Patienten einer FTD (12 Frauen, 37 Männer), 16 Patienten einer SD (6 Frauen, 10 Männer) und 12 Patienten einer PPA (5 Frauen, 7 Männer) zuordnen. Eine Übersicht zu den demographischen Daten der Patienten befindet sich im deskriptiven Teil der statistischen Auswertung (Tabelle 2, Seite 37).

Als diagnostische Grundlage dienten die Konsensuskriterien nach Neary et al. von 1998 (Neary, D., 1998), die auch als überarbeitete Lund-Manchester-Kriterien bekannt sind. Die Diagnose wurde jeweils nach der Übereinstimmung von zwei erfahrenen Gerontopsychiatern gestellt.

Jeder Patient wurde umfassend neurologisch, neuropsychologisch und psychiatrisch untersucht. Das diagnostische Procedere beinhaltete eine ausführliche Anamnese und Fremdanamnese. Die Laboruntersuchungen setzten sich aus kleinem Blutbild, Serumchemie, TSH, Vitamin B12, Folsäure, Lues- und Borrellienserologie zusammen. Eine Liquorpunktion zur Bestimmung des Tau- und β -Amyloid-Proteingehalts wurde bei einem Teil der Patienten durchgeführt. Die Patienten durchliefen verschiedene neuropsychologische Tests, die den Mini-Mental-Status-Test (MMST), die CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimers Disease) sowie eine Auswahl von Tests frontal-exekutiver Funktionen (Trail Making Test A und B, Frontal Assessment Battery (FAB) und Farb-Wort-Test) einschlossen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach der Clinical Dementia Rating-Skala (CDR-Skala) beurteilt. Bei jedem Patienten wurde entweder eine kraniale Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt, um andere Ursachen eines fokalen Hirnschadens auszuschließen. Des Weiteren wur-

de bei allen Patienten ein 18F-FDG-Positronenemissionstomogramm durchgeführt.

Alle 77 Patienten wurden in der *neurologischen Ambulanz der Neurologischen Klinik* der Technischen Universität München einer sorgfältigen standardisierten neurologischen Untersuchung unterzogen. Diese wurde von einem erfahrenen Spezialisten für Bewegungsstörungen durchgeführt, wobei besonderes Augenmerk auf die extrapyramidalmotorischen Symptome (EPMS) Rigor, Tremor und Akinese gelegt wurde. Hierbei wurden die EPMS unter Einbeziehung der motorischen Untersuchung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) sowie nach der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr beurteilt. Zudem wurden die Augenmotilität und Störungen des Schluckens (Dysphagie) und des Sprechens (Dysarthrie) überprüft. Bei der Störung der Ausführung willkürlicher, komplexer Bewegungen wurde zwischen ideomotorischer und ideatorischer Apraxie unterschieden. Für die Beurteilung einer ideomotorischen Apraxie wurden folgende Tests verwendet: Nase rümpfen, Mund spitzen, Zunge herausstrecken, Winken, Handbewegungen wie beim Kämmen, den Handrücken auf die Stirn legen und einen Ball kicken. Die orientierenden Untersuchungen für eine ideatorische Apraxie waren Kaffee kochen und Zähne putzen. Des Weiteren wurden die Patienten auf das Vorliegen von Paresen, Sensibilitätsstörungen, einer Ataxie, einer Spastik und Primitivreflexen hin untersucht. Die Muskeleigenreflexe (MER) wurden bewertet und das Vorliegen einer Harn- oder Stuhlinkontinenz anamnestisch erhoben. Darüber hinaus wurde auf das Vorhandensein eines Alien-limb-Zeichens, dystoner Bewegungsmuster wie auch auf das Auftreten von Hyperkinesien geachtet. Außer bei der Einschätzung des Ausmaßes der extrapyramidalen Symptomatik wurden bei der neurologischen Untersuchung dichotome Variablen verwendet (Symptom vorhanden/nicht vorhanden oder Funktion beeinträchtigt/nicht beeinträchtigt).

Da Patienten mit FTLD besonders empfindlich für extrapyramidale Nebenwirkungen von Neuroleptika sind (Pijnenburg, Y. A., 2003), wurden Patienten mit vorhergehender oder aktueller neuroleptischer Therapie von der Studie ausgeschlossen. Ebenso zählten schwere internistische Grunderkran-

kungen, Alkohol - oder Drogenabusus und das Vorliegen einer manifesten Depression zu den Ausschlusskriterien der Studie.

Die Patienten und die Angehörigen wurden über das Ziel der Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme. Die lokale Ethikkommission stimmte der Studie zu.

2.1.2 Patienten der Längsschnittstudie

Nach rund einem Jahr wurden Patienten der Querschnittstudie erneut mit dem gleichen Studienprotokoll untersucht. Einige Patienten waren bereits verstorben, bei anderen hatte sich der Krankheitszustand in dem Maße verschlechtert, dass sie zu einer weiteren Untersuchung nicht fähig waren, und wiederum andere Patienten stellten sich einer Nachuntersuchung nicht mehr zur Verfügung. Hiermit war es möglich, *22 Patienten* (9 Frauen, 13 Männer) in die Längsschnittstudie einzuschließen. Dieses Patientenkollektiv setzte sich aus 13 Patienten mit einer FTD (5 Frauen, 8 Männer), 5 Patienten mit einer SD (2 Frauen, 3 Männer) und 4 Patienten mit einer PPA (2 Frauen, 2 Männer) zusammen. Die demographischen Daten sind im Ergebnisteil der Studie enthalten (Tabelle 8, Seite 54).

Alle Diagnosen wurden beim follow-up verifiziert. Der einzige Unterschied bestand darin, dass manche Patienten von CDR=0,5 zu CDR=1 oder mehr übergegangen waren. Da in der Studie besonders auf die neurologischen Symptome der Patienten mit FTLD eingegangen werden sollte, wurden nur die Patienten bei der Auswertung der follow-up Untersuchung berücksichtigt, bei denen ein UPDRS-Score ermittelt werden konnte. Die follow-up Untersuchung wurde analog der Erstuntersuchung von denselben Untersuchern nach gleichen Studienkriterien durchgeführt.

2.2 Methoden

2.2.1 Verwendete Rating-Skalen

Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS dient zum Staging des Morbus Parkinson und ist als Instrument der Verlaufsbeobachtung sehr geeignet. Sie lässt sich in vier Abschnitte unterteilen, die unabhängig voneinander ausgewertet werden können (Fahn, S., 1987):

- I Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
- II Aktivitäten des täglichen Lebens
- III Motorische Untersuchung
- IV Komplikationen der Behandlung

In den einzelnen Unterpunkten der Abschnitte wird eine Skala von 0 bis 4 (0 = normal, 4 = maximale Beeinträchtigung) für die Einschätzung des Schweregrades verwendet.

Für unsere Studie verwendeten wir ausschließlich die **motorische Untersuchung** der UPDRS (**UPDRS-III**), die sich aus 14 Unterpunkten (UPDRS 18 bis 31) zusammensetzt und sich auf die klinischen Symptome von Parkinson Patienten in unterschiedlichen Körperregionen bezieht.

Um die Auswertung der einzelnen Untereinheiten der UPDRS-III zu erleichtern, fassten wir sie in folgende Symptomgruppen zusammen:

- **Rigor:** UPDRS 22 (Rigidität von Nacken, rechter und linker oberer Extremität, rechter und linker unterer Extremität)
- **Tremor:** UPDRS 20 und 21 (Ruhetremor von Gesicht, rechter und linker Hand, rechtem und linkem Fuß, Aktions- oder Haltungstremor der Hände rechts und links)
- **Akinese:** UPDRS 19, 23, 24, 25, 26, 27, 29 und 31 (Gesichtsausdruck, Fingerklopfen rechts und links, Handbewegungen rechts und links, rasch wechselnde Bewegungen der Hände rechts und links, Agilität der Beine rechts und links, Aufstehen vom Stuhl rechte und linke Körperhälfte, Gang, Brady- und Hypokinesie des Körpers)

- Haltung und Haltungsverstabilität: UPDRS 28 und 30 (Körperhaltung in Ruhe, Haltungsreaktion auf plötzliches Verlegen des Körpers nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten)
- Sprache: UPDRS 18 (Ausdruck, Diktion, Volumen, Intonation, Deutlichkeit, Verständlichkeit)

Die maximal erreichbare Punktzahl der UPDRS-III bei schwerster Symptomausprägung beträgt 112 Punkte. Für die Untereinheiten Rigor, Tremor und Akinese ergeben sich folgende Maximalwerte:

Rigor: 20 Punkte

Tremor: 28 Punkte

Akinese: 52 Punkte

Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

Die modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr dient der groben Einteilung des Parkinson-Syndroms in die Stadien 0 bis 5 (Hoehn, M. M., 1992):

Stadium	Beschreibung
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Einseitige Erkrankung
1,5	Einseitige und axiale Beteiligung
2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsverstabilität; körperlich unabhängig
4	Starke Behinderung; der Patient kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen
5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

Tabelle 1: Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

Clinical Dementia Rating Scale (CDR)

Die globale Einschätzung des Schweregrades der dementiellen Beeinträchtigung wird durch eine Befragung von Patient und Bezugsperson aus den Werten der sechs verschiedenen Bereiche **Gedächtnis**, **Orientierung**, **Urteilsvermögen** und **Problemlösen**, **Leben in der Gemeinschaft**, **Haushalt** und **Hobbies** sowie **Körperpflege** abgeleitet (Hughes, C. P., 1982). Diese Werte reichen jeweils von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (schwere Beeinträchtigung). Der Kategorie Gedächtnis kommt hierbei eine zentrale Bedeutung zu. Die CDR-Schweregrade lassen sich wie folgt beschreiben:

- CDR 0: keine Demenz
- CDR 0,5: fragliche Demenz
- CDR 1: leichte Demenz
- CDR 2: mäßig schwere Demenz
- CDR 3: schwere Demenz

2.2.2 Neuropsychologische Testung

Die ausführliche neuropsychologische Untersuchung beinhaltete mehrere Tests und erstreckte sich im Regelfall über zwei Stunden. An allen Probanden wurden die gleichen neuropsychologischen Tests durchgeführt.

The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychological Battery (CERAD-NP)

Die Patienten wurden zunächst mit der deutschsprachigen Version der neuropsychologischen Testbatterie „The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease“ Neuropsychology (*CERAD-NP*) (Morris, J. C., 1993, Monsch, A. U., 1997) untersucht. Diese Testbatterie erfasst Hirnleistungen aus denjenigen Funktionsbereichen, in denen bei der AD spezifische kognitive Defizite beobachtet werden können. Sie setzt sich aus sieben Subtests zusammen:

1. **Semantische Wortflüssigkeit:** Eine Minute lang müssen möglichst viele Tiere aufgezählt werden, gewertet wird die Anzahl verschieden genannter Tiere. Mit dieser Aufgabe werden Geschwindigkeit und Leichtigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht.
2. **Modifizierter Boston Naming Test:** Benennen von 15 Objekten anhand von Strichzeichnungen. Damit werden die visuelle Wahrnehmung und die Wortfindung erfasst.
3. **Wortliste Gedächtnis:** Lautes Lesen von 10 gedruckten Wörtern mit anschließendem freien Gedächtnisabruf. In drei Durchgängen können maximal 30 Punkte erreicht werden. Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit geprüft, neue, nicht assoziierte verbale Information zu erlernen.
4. **Wortliste Abrufen:** Freier Abruf der Wortliste nach zeitlicher Verzögerung. Die maximale Anzahl korrekter Antworten beträgt 10. Dieser Subtest untersucht das episodische Gedächtnis.
5. **Diskriminabilität:** Wiedererkennen der 10 Wörter aus der Wortliste unter 10 Distraktoren. Diese Aufgabe ermöglicht es zu überprüfen, ob die Patienten von erleichterten Abrufbedingungen profitieren können und damit zu differenzieren, ob bei Gedächtnisstörungen primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt.
6. **Konstruktive Praxis:** Vier geometrische Figuren steigender Komplexität (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) müssen abgezeichnet werden. Die maximale Punktzahl beträgt 11.
7. **Konstruktive Praxis (Abrufen):** Die geometrischen Figuren müssen aus dem Gedächtnis gezeichnet werden, wobei ebenfalls maximal 11 Punkte erreicht werden können. Diese Aufgabe untersucht das nonverbale Gedächtnis.

Differenzierte Normwerte, die sich nach Altersgruppe, Geschlecht und Ausbildung richten, liegen vor.

Zusätzlich ist in die CERAD-NP der **Mini-Mental-Status-Test (MMST)** (Folstein, M. F., 1975) integriert, ein kurzer Demenz-Screening-Test, der Fragen zur Orientierung sowie kurze Tests der Konzentrationsfähigkeit, des Gedächtnisses, der sprachlichen und der visuokonstruktiven Fähigkeiten beinhaltet. Die maximale Punktzahl beträgt 30.

Frontal Behavioural Inventory (FBI)

Um den bereits in der Einleitung angesprochenen standardisierten *Frontal Behavioral Inventory* - Fremdanamnesebogen (Kertesz, A., 2000) zu bearbeiten, wurde eine Bezugsperson in Abwesenheit der Patientin bzw. des Patienten interviewt. Diese wurde dazu aufgefordert, nach Veränderungen des Verhaltens oder der Persönlichkeitseigenschaften im Vergleich zu früher zu suchen. In einer 4-Punkte-Skala erstreckt sich die Bewertung pro Kategorie von 0 (keine Veränderung) bis 3 (schwerwiegende Veränderung, welche die meiste Zeit besteht). Die 24 Kategorien lassen sich in 12 Bereiche mit defizitärem Verhalten, wie z.B. Apathie und Gleichgültigkeit, und in 12 Rubriken mit enthemmtem Verhalten, wie z.B. Impulsivität und Hyperoralität, unterteilen. Ein Gesamtscore von 27 gilt als Hinweis auf eine Frontallappenschädigung (Ibach, B., 2005), bei einem Ergebnis von 30 Punkten ist die Spezifität noch größer (Marczinski, C. A., 2004).

Frontal Assessment Battery (FAB)

Die *Frontal Assessment Battery* wurde dazu verwendet, um eine Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen nachzuweisen (Dubois, B., 2000). Die Untersuchung dauerte ca. 10 Minuten.

Die Testbatterie besteht aus sechs Subtests, in denen folgende Fähigkeiten erfasst werden: Begriffsbildung, mentale Flexibilität, motorische Programmierung, Interferenzanfälligkeit, Verhaltenshemmung und Autonomie gegenüber externen Stimuli. Die Beurteilung der jeweiligen Bereiche wird anhand einer Skala von 0 (schlechte oder keine Ausführung der geforderten Aufgabe) bis 3 (gute Ausführung der Aufgabenstellung) vorgenommen. Die Punktzahl

9 bedeutet „verweigert/abgebrochen“ und wird nicht mit in die Endsumme einbezogen. Die höchste Punktzahl, die eine unbeeinträchtigte Funktion frontaler Kortextareale nahe legt, beträgt somit 18, die schlechteste Punktzahl 0. Da die **motorischen Sequenzen nach Luria** (Generierung eines motorischen Programms) für unsere Studie besonders interessant sind, soll auf diese etwas genauer eingegangen werden. Die Patienten wurden hierbei dazu aufgefordert, die vom Untersucher vorgeführte Luria-Sequenz „Faust - Handkante - Handfläche“ zunächst gemeinsam mit diesem und schließlich ohne Hilfe des Untersuchers alleine auszuführen. Leicht beeinträchtigte Patienten verwenden für die Sequenz nicht die korrekte Reihenfolge, für schwer betroffene Patienten dagegen ist es unmöglich, die Serie überhaupt zu erlernen (Dubois, B., 2000). In der statistischen Auswertung zu den neurologischen Systemen, in denen die Luria-Sequenz berücksichtigt wurde, verwendeten wir für diese eine dichotome Variable (3 Punkte = unauffällig; 0, 1, und 2 Punkte = auffällig; 9 Punkte = fehlender Wert).

Uhren-Test (modifiziert nach Shulman 1993)

Der *Uhrentest* wurde bei den Patienten zur Prüfung des planerischen und visuell-räumlichen Denkens sowie zur Aufdeckung möglicher Neglect-Symptome eingesetzt (Shulman, K. I., 2000). Die Patienten wurden gebeten, in einen vorgezeichneten Kreis die Uhrzeit „10 Minuten nach 11 Uhr“ einzutragen. Die angefertigte Zeichnung wurde mit Hilfe einer 6-Punkte-Skala bewertet (1 = ohne Fehler, 6 = keine Uhr erkennbar). Der Cut-Off zur Unterscheidung zwischen Normalbefund und kognitiver Beeinträchtigung wird als zwischen 2 und 3 liegend angesehen, d.h. beim Übergang von leichten visuell-räumlichen Fehlern zur fehlerhaften Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr. Alle Werte größer oder gleich 3 sind demzufolge als pathologisch zu bezeichnen.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse dieser Arbeit bezieht sich auf zwei klinisch prospektive Beobachtungsstudien, eine **transversale Studie** (Querschnittstudie) und eine **longitudinale Studie** (Längsschnittstudie). Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Programmes SPSS (Statistical Product and Service Solution) Version 12.0 für Windows.

Es wurden zunächst charakteristische Eigenschaften der Stichproben mittels Methoden der deskriptiven Statistik beschrieben. Hier wurden sowohl absolute und relative Häufigkeiten als auch Mittelwert (arithmetisches Mittel), Varianz und Standardabweichung verwendet. Zur Analyse bivariater Korrelationen von metrischen Merkmalen wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson berechnet.

Die Methoden der induktiven Statistik dienten im Folgenden dazu, die gewonnenen Ergebnisse zu interpretieren sowie Schlussfolgerungen zu ziehen, inwieweit diese auf die entsprechenden Grundgesamtheiten übertragbar sind. Die **einfaktorielle Varianzanalyse** (einfaktorielle ANOVA) und die **Post-Hoc-LSD-Methode** wurden angewandt, da normal verteilte oder zumindest symmetrisch verteilte Daten zugrunde gelegt werden konnten. Testbatterien, wie sie in dieser Studie verwendet wurden, sind in der Regel so ge-eicht, dass eine Normalverteilung angenommen werden kann, denn dies ist notwendig, um z.B. Normwerte angeben zu können. Da die ANOVA neben den Daten auch noch die Information der Normalverteilung berücksichtigt, ist sie in diesem Fall effizienter als der Kruskal-Wallis-Test, d.h. Unterschiede können mit größerer Wahrscheinlichkeit erkannt werden.

Die einfaktorielle Varianzanalyse wird dazu benutzt, um den Einfluss eines Faktors (unabhängige Einflussgröße mit mehreren Ausprägungen) auf eine quantitative Zielgröße zu untersuchen. Mit Hilfe der Varianzzerlegung (Varianz innerhalb- und zwischen den Faktorstufen) wird die Hypothese geprüft, dass die Mittelwerte der Zielgröße in den einzelnen Faktorstufen gleich sind. Wenn sich signifikante Unterschiede in den Mittelwerten ergeben, können mit Hilfe so genannter Post-Hoc-Tests die Faktorstufen bestimmt werden, welche sich in den Mittelwerten unterscheiden. Da ANOVA eine Normal-

verteilung voraussetzt, ist es konsequent, bei den Post-Hoc-Tests den t-Test durchzuführen. Um das Ergebnis der paarweisen Vergleiche hinsichtlich der erhöhten Fehlerrate zu adjustieren (pro Test besteht eine Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von 5%, bei drei Tests beträgt diese Wahrscheinlichkeit ca. 15%) müssen für die Beurteilung der Signifikanz strengere Kriterien angewendet werden, um insgesamt die erlaubte Fehlerrate von 5% nicht zu überschreiten. Beim Vergleich von drei Gruppen eignet sich dafür die LSD (least significant difference) Methode, bei welcher paarweise Gruppenvergleiche mit dem t-Test vorgenommen werden.

Um die Assoziation zweier kategorialer Merkmale zu untersuchen wurde der **Chi²-Test** verwendet. Dieser Test prüft, ob die Verteilung des einen Merkmals von den Ausprägungen des anderen Merkmals abhängt oder ob die unterschiedlichen Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen zufällig entstanden sind. Der Chi²-Test liefert dabei keinen Hinweis auf die Wirkungsrichtung des Zusammenhangs, sondern gibt lediglich an, ob eine Assoziation zwischen den untersuchten Merkmalen besteht.

In der Längsschnittstudie wurde der **t-Test für verbundene Stichproben** benutzt, um die Mittelwerte einer quantitativen, annähernd normalverteilten Zielgröße bei demselben Untersuchungskollektiv zwischen zwei verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen. Bei diesem Test wird für jedes Individuum die Differenz der zwei beobachteten Werte gebildet und überprüft, ob sich in der Gesamtstichprobe die mittlere Differenz signifikant von 0 unterscheidet.

Die statistische Signifikanz wurde durch den p-Wert ausgedrückt. Es wurde immer 2-seitig getestet, und alle Auswertungen wurden zu einem Signifikanzniveau von 5% vorgenommen. Da es sich um explorative Analysen handelte, wurde auf die Problematik des multiplen Testens nur allgemein eingegangen. Adjustierungen des Signifikanzniveaus wurden nicht vorgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Querschnittstudie

3.1.1 Vergleich demographischer und neuropsychologischer Daten, UPDRS-III-Score und Stadieneinteilung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTD, SD und PPA

In Tabelle 2 auf Seite 37 sind zunächst die bereits im vorherigen Kapitel beschriebene Einteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Diagnosegruppen sowie die Geschlechterverteilung zur Übersicht dargestellt.

Das **Alter bei Krankheitsbeginn** betrug bei den Patienten mit FTLD durchschnittlich 64,5 Jahre. Die Patienten mit FTD wiesen mit im Mittel 63,1 Jahren den frühesten Zeitpunkt des Auftretens der ersten Krankheitssymptome auf, gefolgt von den Patienten mit SD mit 63,8 Jahren und zuletzt den Patienten mit PPA mit 70,7 Jahren (Tabelle 2). Nachdem sich nach Anwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse dieser Unterschied im Alter bei Krankheitsbeginn zwischen den drei verschiedenen Subtypen der FTLD als signifikant herausgestellt hatte ($p=0,027$), ergab der im Anschluss durchgeführte Post-Hoc-Test nach der LSD-Methode eine hoch signifikante Differenz zwischen den Gruppen PPA und FTD ($p=0,008$) als auch einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Gruppen PPA und SD ($p=0,040$).

Die Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung unterschied sich bei den drei Diagnosegruppen nicht signifikant (ANOVA: $p=0,380$; Tabelle 2). Im Durchschnitt lagen zwischen dem Auftreten der ersten Krankheitszeichen und dem Stellen der Diagnose 4,2 Jahre (Tabelle 2).

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergab einen durchschnittlichen Wert von 68,9 Jahren. Die Altersangaben bei Diagnosestellung bei den FTD-, SD- und PPA-Patienten hoben sich nicht signifikant voneinander ab (ANOVA: $p=0,075$; Tabelle 2).

Im MMST erreichten die Patienten insgesamt einen Mittelwert von 22,8 Punkten. Es war keine signifikante Differenz zwischen den einzelnen Diagnosegruppen erkennbar (ANOVA: $p=0,103$; Tabelle 2).

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, litten die Patienten im Durchschnitt unter einer

leichten Demenz (CDR=1,0). Die Werte in den Gruppen FTD, SD und PPA für die Einschätzung des Schweregrades der dementiellen Beeinträchtigung unterschieden sich nicht signifikant (ANOVA: $p=0,241$; Tabelle 2).

In der Frontal Assessment Battery wurden unter Berücksichtigung aller Patienten durchschnittlich 12,2 Punkte erreicht (Tabelle 2). Beim Vergleich der gruppenspezifischen Ergebnisse ergab sich kein signifikanter Unterschied (ANOVA: $p=0,068$; Tabelle 2).

Bei der CERAD-Testbatterie fiel allein im **modifizierten Boston Naming Test** eine hoch signifikante Differenz auf, als man die Ergebnisse der verschiedenen Diagnosegruppen miteinander verglich (ANOVA: $p=0,002$; Tabelle 2). Im Durchschnitt wurden 10,1 der 15 Objekte richtig benannt. Patienten mit FTD erkannten durchschnittlich 11,2, Patienten mit SD 6,5 und Patienten mit PPA 9,3 Objekte (Tabelle 2). Im anschließenden Post-Hoc-Test ergab sich beim paarweisen Gruppenvergleich ein hochsignifikanter Unterschied beim Vergleich der FTD und der SD (LSD: $p=0,001$).

Beim Uhrentest betrug der Mittelwert aller Patienten 2,5 Punkte (Tabelle 2). Ein signifikanter Unterschied bei der nach Gruppen betrachteten Ergebnisse ergab sich in diesem Zusammenhang nicht (ANOVA: $p=0,826$; Tabelle 2)).

Bei den Patienten mit FTD, SD und PPA waren Unterschiede im Ausmaß der Beteiligung des **extrapyramidalmotorischen Systems** erkennbar, die sich jedoch als nicht signifikant herausstellten (ANOVA: $p=0,081$; Tabelle 2). Hierbei wiesen die PPA-Patienten mit einem Mittelwert von 16,0 Punkten den höchsten UPDRS-Score auf. Es folgten die Patienten mit FTD mit durchschnittlich 13,8 sowie die SD-Patienten mit dem geringsten UPDRS-Score von 6,2 Punkten (Tabelle 2). Im Durchschnitt wurde ein UPDRS-Score von 12,5 Punkten erreicht (Tabelle 2).

Bei der modifizierten Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr wurde bei keinen signifikanten Unterschieden zwischen den Subtypen (ANOVA: $p=0,266$) ein Mittelwert von 0,5 berechnet (Tabelle 2).

	Gesamt	FTD	SD	PPA	p-Werte°
Patientenanzahl	77 (100,00%)	49 (63,64%)	16 (20,78%)	12 (15,58%)	
Geschlecht (Männer: Frauen)	54:23	37:12	10:6	7:5	0,380 (Chi)
Alter bei Krankheitsbeginn	64,46±8,91 (74)	63,07±9,19 (46)	63,81±6,06 (16)	70,67±8,99 (12)	0,027 (A) *
Krankheitsdauer bis Diagnosestellung (in Jahren)	4,22±2,77 (74)	4,24±2,79 (46)	4,81±2,86 (16)	3,33±2,57 (12)	0,380 (A)
Alter bei Diagnosestellung	68,90±8,90 (77)	67,53±9,58 (49)	69,25±4,46 (16)	74,00±9,06 (12)	0,075 (A)
MMST	22,79±5,54 (67)	22,98±5,44 (44)	24,75±3,39 (12)	22,79±7,02 (11)	0,103 (A)
CDR	1,01±0,68 (77)	1,07±0,65 (49)	1,06±0,85 (16)	0,71±0,45 (12)	0,241 (A)
FAB Summe	12,20±3,90 (57)	11,37±4,00 (38)	14,25±2,18 (12)	13,33±4,63 (7)	0,068 (A)
Semantische Wortflüssigkeit	8,31±4,61 (64)	8,67±4,42 (43)	7,33±5,69 (12)	7,89±4,23 (9)	0,650 (A)
Boston Naming Test	10,06±4,30 (64)	11,21±3,76 (43)	6,50±3,55 (12)	9,33±5,22 (9)	0,002 (A) **
Wortliste Gedächtnis	12,58±4,67 (60)	12,88±5,00 (40)	12,00±4,39 (12)	12,00±3,55 (8)	0,797 (A)
Konstruktive Praxis	9,76±1,70 (67)	9,65±1,69 (43)	10,58±0,90 (12)	9,33±2,15 (12)	0,153 (A)
Wortliste Abrufen	3,05±2,14 (60)	3,18±2,27 (40)	2,42±1,93 (12)	3,38±1,77 (8)	0,512 (A)
Wortliste Wiedererkennen	16,28±3,80 (58)	16,21±4,10 (39)	15,42±3,40 (12)	18,14±1,95 (7)	0,319 (A)
Konstruktive Praxis (Abrufen)	5,88±3,37 (58)	5,49±3,53 (39)	7,42±2,43 (12)	5,43±3,46 (7)	0,209 (A)
Uhrentest	2,52±1,22 (67)	2,56±1,27 (45)	2,58±1,08 (12)	2,30±1,25 (10)	0,826 (A)
UPDRS-Score	12,47±11,77 (58)	13,77±12,38 (35)	6,23±6,85 (13)	16,00±12,63 (10)	0,081 (A)
Hoehn /Yahr	0,46±0,86 (58)	0,47±0,87 (35)	0,31±0,75 (13)	0,61±0,99 (10)	0,266 (A)

Tabelle 2: Vergleich demographischer und neuropsychologischer Daten, UPDRS-III-Score und Stadienbestimmung nach Hoehn /Yahr bei Patienten mit FTLD

- Die p-Werte zur Bestimmung der Signifikanz, wenn man die Gruppen FTD, SD und PPA miteinander vergleicht, wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und der einfaktoriellen ANOVA berechnet.
- * PPA>FTD ($p<0,01$); PPA>SD ($p<0,05$)
- ** FTD>SD ($p\leq 0,001$)

3.1.2 Geschlechtsvergleichende Übersicht zu demographischen und neuropsychologischen Daten, UPDRS-III-Score sowie Stadienbestimmung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTLD

Der Gruppenvergleich für Frauen und Männer wurde analog zu Abschnitt 3.1.1 und ergänzend zu diesem durchgeführt. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung auf die drei Prototypen der FTLD bestand kein signifikanter Unterschied (Chi²-Test: $p=0,380$; Tabelle 3, Seite 39).

Das Alter bei Krankheitsbeginn, die Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung, die bei den Frauen ca. 1,3 Jahre kürzer war, wie auch das Alter bei Diagnosestellung stellten keine signifikanten Charakteristika bei der Unterteilung nach dem Geschlecht dar (ANOVA: $p=0,716$, $p=0,069$ und $p=0,816$; Tabelle 3).

Bei der Einschätzung des Demenz-Schweregrades anhand des MMST und der CDR-Skala waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern zu erkennen (ANOVA: $p=0,865$ und $p=0,772$; Tabelle 3).

Beim Vergleich der Ergebnisse von Frauen und Männern mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA in Bezug zu den neuropsychologischen Daten, die die FAB, die CERAD-Testbatterie und den Uhrentest mit einschlossen, ergaben sich keine signifikanten p-Werte (Tabelle 3).

Der UPDRS-Score bei den Männern lieferte mit durchschnittlich 14,3 Punkten um ca. 5,9 Punkte höhere Werte als bei den Frauen mit im Durchschnitt 8,4 Punkten. Diese Differenz war allerdings nicht signifikant (ANOVA: $p=0,081$; Tabelle 3). Bei der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr wurden die Männer mit durchschnittlich 0,64 Punkten zudem etwas höher eingestuft als die Frauen mit 0,25 Punkten. Auch in diesem Fall wurde die erforderliche Signifikanzgrenze nicht erreicht (ANOVA: $p=0,161$; Tabelle 3).

		Männer	Frauen	p-Werte°
Gruppen	FTD	37 (68,52%)	12 (52,27%)	
	SD	10 (18,52%)	6 (26,09%)	
	PPA	7 (12,96%)	5 (21,74%)	
	gesamt	54 (100,00%)	23 (100,00%)	0,380 (Chi)
Alter bei Krankheitsbeginn		64,21±8,18 (52)	65,05±10,63 (22)	0,716 (A)
Krankheitsdauer bis Diagnosestellung (in Jahren)		4,60±2,84 (52)	3,32±2,44 (22)	0,069 (A)
Alter bei Diagnosestellung		68,74±8,07 (54)	69,26±10,79 (23)	0,816 (A)
MMST		22,87±5,66 (46)	22,62±5,41 (21)	0,865 (A)
CDR		1,03±0,66 (54)	0,98±0,73 (23)	0,772 (A)
FAB Summe		11,95±3,80 (40)	12,65±4,12 (17)	0,539 (A)
Semantische Wortflüssigkeit		8,29±4,69 (45)	8,37±4,54 (19)	0,950 (A)
Boston Naming Test		10,13±4,26 (45)	9,89±4,51 (19)	0,841 (A)
Wortliste Gedächtnis		12,71±4,09 (42)	12,28±5,92 (18)	0,743 (A)
Konstruktive Praxis		9,93±1,65 (46)	9,38±1,77 (21)	0,218 (A)
Wortliste Abrufen		3,31±2,14 (42)	2,44±2,09 (18)	0,153 (A)
Wortliste Wiedererkennen		16,52±3,72 (40)	15,72±4,01 (18)	0,461 (A)
Konstruktive Praxis (Abrufen)		6,30±3,50 (40)	4,94±2,94 (18)	0,158 (A)
Uhrentest		2,36±1,17 (47)	2,90±1,29 (20)	0,100 (A)
UPDRS-Score		14,27±12,63 (40)	8,44±8,60 (18)	0,081 (A)
Hoehn/Yahr		0,64±1,04 (40)	0,25±0,73 (18)	0,161 (A)

Tabelle 3: Geschlechtsvergleichende Übersicht

° Die p-Werte zur Bestimmung der Signifikanz, wenn man Männer und Frauen miteinander vergleicht, wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und der einfaktoriellen ANOVA berechnet.

3.1.3 Neurologische Systeme - Vergleich von Patienten mit FTD, SD und PPA

Um die neurologischen Charakteristika der drei Prägnanztypen der FTLD besser herausarbeiten und miteinander vergleichen zu können, wurden fünf verschiedene Cluster gebildet:

1. Höhere Hirnleistungen
2. Augenmotilität, Sprache, Schlucken
3. Pyramidalmotorik, Sensibilität, koordinative Leistungen und Reflexe
4. Extrapyramidalmotorik (EPM)
5. Vegetative Funktionen

Höhere Hirnleistungen

Eine **ideomotorische Apraxie** war bei 28% der Patienten zu beobachten, eine **ideatorische Apraxie** bei 19%. In der Gruppe der FTD wurde die ideomotorische Apraxie mit einer Prävalenz von 34% am häufigsten diagnostiziert im Vergleich zur ideatorischen Apraxie mit 20%. Von einer ideomotorischen und ideatorischen Apraxie waren je 22% der Patienten mit PPA betroffen und je 10% der Patienten mit SD. Beim Gruppenvergleich existierten keine signifikanten Differenzen (Chi²-Test: $p=0,293$ und $p=0,736$; Tabelle 4, Seite 44).

Die **Luria-Sequenz** war bei der Hälfte aller Patienten auffällig. 60% der Patienten mit FTD waren nicht dazu fähig, die motorische Sequenz korrekt auszuführen. In den Gruppen PPA und SD waren dies nur 38 bzw. 25%. Mit dem Chi²-Test konnte ein signifikanter Unterschied nicht bestätigt werden ($p=0,078$; Tabelle 4).

Augenmotilität, Sprache, Schlucken

In den Funktionen **Augenmotilität, Schlucken** und **Sprechen** unterschieden sich die Diagnosegruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 4). Die Augenmotilität war in 34% der Fälle am häufigsten gestört. Nachfolgend lag bei 17% der Patienten eine Dysarthrie vor, und 14% der Patienten litten unter Schluckstörungen. Von Beeinträchtigungen der Augenmotilität waren die Patienten mit PPA mit 50% am stärksten betroffen. Es folgten die Patienten mit SD mit 46% und die Patienten mit FTD mit 26%. 30% der PPA-Patienten hatten Schluckstörungen, aber nur je 10% der FTD- sowie der SD-Patienten. Eine Dysarthrie wurde bei 40% der Patienten mit PPA diagnostiziert, bei 14% der Patienten mit FTD und bei 9% der Patienten mit SD (Tabelle 4).

Pyramidalmotorik, Sensibilität, koordinative Leistungen und Reflexe

Paresen spielten in der neurologischen Untersuchung nur eine untergeordnete Rolle. Sie waren nur bei sehr wenigen Patienten vorhanden, und Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen der FTLD waren nicht zu erkennen (Tabelle 4).

Von Störungen der Sensibilität der untersuchten Empfindungsqualitäten Berührungs-, Schmerz-, Temperatur-, Vibrations-, Bewegungs-, Lage- und Kraftempfindung war nur ein Bruchteil der Patienten betroffen. Hierzu zählten 15% der Patienten mit SD, weniger als 10% der Patienten mit FTD und lediglich ein Patient mit PPA. Bei diesen Patienten fiel vor allem eine Pallhypästhesie auf. Nach dem Chi²-Test konnten Sensibilitätsstörungen nicht als signifikantes Unterscheidungsmerkmal betrachtet werden ($p=0,821$ bzw. $p=0,106$; Tabelle 4).

Eine Ataxie war nur in sehr wenigen Fällen zu beobachten und konnte in keinen Zusammenhang mit dem bevorzugten Auftreten innerhalb einer bestimmten Diagnosegruppe gebracht werden (Tabelle 4).

Die Reflexprüfung beinhaltete als Eigenreflexe der oberen Extremität den Bi-

zepssehnenreflex, den Brachioradialisreflex und den Trizepssehnenreflex und als Eigenreflexe der unteren Extremität den Adduktorenreflex, den Patellarsehnenreflex, den Tibialis-posterior-Reflex sowie den Achillessehnenreflex. 20% der Patienten hatten auffällige **Muskeleigenreflexe** (MER), wobei jedoch kein einheitliches Muster einer Reflexabschwächung oder -steigerung zu erkennen war. Bei der FTD lag bei 26% der Patienten in Bezug auf die MER kein normaler Befund vor. Bei der PPA waren es 22% und bei der SD 0%. Diese Differenz war gleichfalls nicht signifikant (Chi²-Test: p=0,237; Tabelle 4).

Bei der Überprüfung der Primitivreflexe wurden das Babinski-Zeichen, der Palmomentalar- und der Glabellareflex getestet. 14% der Patienten mit FTD wiesen mindestens einen dieser **Primitivreflexe** auf, und zwar überwiegend einen positiven Palmomentalarreflex, z. T. auch einen unerschöpflichen Glabellareflex. Bei keinem der Patienten mit SD waren Primitivreflexe auslösbar, und in der Gruppe der Patienten mit PPA traten sie nur bei einem Patienten auf. Insgesamt waren somit bei 11% der Patienten mit FTLD Primitivreflexe nachweisbar. Bei der gruppenspezifischen Analyse ergab sich hierbei kein statistischer Unterschied (Chi²-Test: p=0,411; Tabelle 4).

EPM

Betrachtet man in der Übersicht zu diesen neurologischen Systemen zunächst die Extrapyramidalmotorik, so fällt auf, dass die Höhe des UPDRS-Scores v.a. durch die **Akinese**, bzw. die **Bradykinese** bestimmt wurde. Für diese wurde unter Berücksichtigung aller Patienten ein Mittelwert von 8,5 Punkten berechnet im Vergleich zum Rigor mit 1,2 und zum Tremor mit 0,6 Punkten (Tabelle 4). Setzt man diese Werte in das Verhältnis zu den jeweils maximal erreichbaren Punktzahlen des UPDRS-Scores, so ergibt sich für die Akinese ein Anteil von 16,3%, für den Rigor 6,0% und den Tremor von nur 2,1%. Die Prävalenz der Akinese war demnach von den Symptomen der EPM am größten. Die Patienten mit PPA zeichneten sich mit durchschnittlich 10,2 Punkten durch den höchsten Wert in der Beurteilung der Akinese aus. Ihnen

folgten die Patienten mit FTD mit 9,7 und die Patienten mit SD mit dem geringsten Wert von 3,9 Punkten. Diese Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen das Ausmaß der Akinese betreffend konnten jedoch nicht als signifikant bestätigt werden (ANOVA: $p=0,070$; Tabelle 4).

Der weniger ausgeprägte **Rigor** konnte gleichfalls nicht als signifikantes Unterscheidungsmerkmal zwischen der FTD, der SD und der PPA herangezogen werden (ANOVA: $p=0,414$; Tabelle 4). Bei der FTD und der PPA war er mit Mittelwerten von 1,4 bzw. 1,3 Punkten ungefähr in gleichem Maße vorhanden. Bei der SD wurde der Rigor mit durchschnittlich 0,5 Punkten bewertet. Der **Tremor** war bei allen drei Gruppen das am schwächsten ausgeprägte Merkmal, bzw. bei der Gruppe der Patienten mit SD bei keinem der untersuchten Patienten vorhanden. Die Gruppe der Patienten mit PPA wies hier mit einem Mittelwert von 1,0 gegenüber der Gruppe der Patienten mit FTD mit einem Mittelwert von 0,7 Punkten noch den höchsten Wert auf. Diese Differenzen stellten sich ebenfalls als nicht signifikant heraus (ANOVA: $p=0,304$; Tabelle 4).

Vegetative Funktionen

24% der Patienten litten unter einer Harninkontinenz, 13% unter einer Stuhlinkontinenz. Miktions- und Defäkationsstörungen traten am häufigsten bei der FTD auf. Hier waren ca. 30% der Patienten harninkontinent und von diesen die Hälfte zusätzlich stuhlinkontinent. Bei den Patienten mit SD wiesen jeweils 2 Patienten (13%) eine Harn- und Stuhlinkontinenz auf, und nur ein Patient der Gruppe der PPA gab eine Harninkontinenz an. Die Patientengruppen unterschieden sich in Bezug auf die Inkontinenz nicht signifikant voneinander (Chi²-Test: $p=0,187$ bzw. $p=0,388$; Tabelle 4).

		FTD	SD	PPA	Gesamt	p-Werte*	
(I) Höhere Hirnleistungen	Apraxie	ideomotorisch	10,00% (1)	22,22% (2)	27,78% (15)	0,293 (Chi)	
		ideatorisch	10,00% (1)	22,22% (2)	18,52% (10)	0,736 (Chi)	
(II) Augenmotilität, Sprache, Schlucken	Luria-Sequenz		25,00% (3)	37,50% (3)	50,00% (30)	0,078 (Chi)	
	Augenmotilität		45,45% (5)	50,00% (5)	33,90% (20)	0,248 (Chi)	
	Schlucken		10,00% (1)	30,00% (3)	13,56% (8)	0,249 (Chi)	
	Dysarthrie		9,09% (1)	40,00% (4)	17,24% (10)	0,105 (Chi)	
(III) Pyramidalmotorik, Sensibilität, koordinative Leistungen und Reflexe	li. Gesichtshälfte	li. Gesichtshälfte	8,33% (1)	0,00% (0)	1,61% (1)	0,120 (Chi)	
		re. Arm	0,00% (0)	0,00% (0)	1,59% (1)	0,761 (Chi)	
	li. Arm	li. Arm	0,00% (0)	0,00% (0)	1,59% (1)	0,761 (Chi)	
		re. Bein	0,00% (0)	0,00% (0)	1,56% (1)	0,766 (Chi)	
	li. Bein	li. Bein	0,00% (0)	0,00% (0)	1,56% (1)	0,766 (Chi)	
		re. Bein	0,00% (0)	0,00% (0)	1,56% (1)	0,766 (Chi)	
	Sensibilitätsstörung	re.	9,30% (4)	15,38% (2)	10,00% (1)	10,61% (7)	0,821 (Chi)
		li.	2,33% (1)	15,38% (2)	0,00% (0)	4,55% (3)	0,106 (Chi)
	Ataxie	re.	8,11% (3)	8,33% (1)	0,00% (0)	6,78% (4)	0,645 (Chi)
		li.	2,70% (1)	8,33% (1)	0,00% (0)	3,39% (2)	0,522 (Chi)
MER		25,81% (8)	0,00% (0)	22,22% (2)	20,41% (10)	0,237 (Chi)	
Primitivreflexe		14,29% (6)	0,00% (0)	11,11% (1)	11,29% (7)	0,411 (Chi)	
Rigor		1,41±2,56 (34)	0,46±1,39 (13)	1,30±1,57 (10)	1,18±2,20 (57)	0,414 (A)	
Tremor		0,69±1,83 (35)	0,00±0,00 (13)	1,00±1,94 (10)	0,59±1,64 (58)	0,304 (A)	
Akinese		9,70±8,26 (33)	3,92±4,56 (12)	10,20±8,44 (10)	8,53±7,91 (55)	0,070 (A)	
UPDRS-Score		13,77±12,38 (35)	6,23±6,85 (13)	16,00±12,63 (10)	12,47±11,77 (58)	0,081 (A)	
(V) Vegetative Funktionen	Harninkontinenz		13,33% (2)	9,09% (1)	23,61% (17)	0,187 (Chi)	
	Stuhlinkontinenz		13,33% (2)	0,00% (0)	12,50% (9)	0,388 (Chi)	

Tabelle 4: Neurologische Systeme

- ° Die p-Werte zur Bestimmung der Signifikanz, wenn man die Gruppen FTD, SD und PPA miteinander vergleicht, wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und der einfaktoriellen ANOVA berechnet.

3.1.4 Korrelationen zwischen dem UPDRS-Score und demographischen und neuropsychologischen Daten innerhalb des gesamten Patientenkollektivs

Um den Zusammenhang zwischen demographischen sowie neuropsychologischen Testdaten und dem Ergebnis der motorischen Untersuchung zu analysieren, wurde der **UPDRS-Score** mit dem Alter bei Krankheitsbeginn und bei Diagnosestellung, der Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung, der CERAD-Testbatterie, dem Uhrentest, der FAB und der CDR korreliert (Tabelle 5, Seite 47). Hierfür wurden die zuvor dargestellten Ergebnisse des gesamten Patientendatensatzes verwendet.

Unter Anwendung des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson ergab sich dabei ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem **Alter der Patienten beim Auftreten der ersten Krankheitssymptome** und dem UPDRS-Score ($p=0,008$; $r=0,35$; Tabelle 5).

Das **Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung** und der UPDRS-Score wiesen ebenfalls eine signifikante positive Korrelation auf ($p=0,004$; $r=0,37$; Tabelle 5).

Zwischen der Krankheitsdauer als auch der Einschätzung des dementiellen Schweregrades (CDR und MMST) und dem UPDRS-Score war keine statistisch signifikante Assoziation erkennbar (Tabelle 5).

Die Korrelation zwischen dem Merkmal **Visuokonstruktion** (Konstruktive Praxis) und dem UPDRS-Score war dagegen hoch signifikant ($p<0,001$). Mit einem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson von $-0,52$ bestand in diesem Fall ein gegensinniger Zusammenhang zwischen den beiden Parametern (Tabelle 5).

Bei den Patienten zeigte sich zudem eine signifikante negative Beziehung zwischen dem UPDRS-Score und dem Ergebnis des Subtests **Konstruktive Praxis (Abrufen)** der CERAD-Testbatterie ($p=0,044$; $r=-0,31$; Tabelle 5).

Die letzte, gleichfalls negative, hoch signifikante Korrelation wurde zwischen der **Summe der FAB** und dem UPDRS-Score festgestellt ($p=0,007$; $r=-0,40$; Tabelle 5).

Zwischen den übrigen oben aufgeführten Parametern und dem UPDRS-Score fanden sich keine weiteren statistisch signifikanten Zusammenhänge (Tabelle 5).

3.1.5 Beziehungen zwischen dem UPDRS-Score und demographischen und neuropsychologischen Daten innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen

Es wurde im Weiteren jede Diagnosegruppe getrennt betrachtet, und erneute Korrelationsanalysen wurden durchgeführt (Tabelle 6, Seite 49). Hierbei wurden wiederum die möglichen Einflussfaktoren auf die Höhe des UPDRS-Scores untersucht, das Alter bei Krankheitsbeginn und bei Diagnosestellung, die Krankheitsdauer, die CERAD-Testbatterie, der Uhrentest, die CDR und die FAB. Unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten r nach Pearson ergaben sich ausschließlich innerhalb der Gruppe der **FTD** signifikante Zusammenhänge (Tabelle 6).

Bei den Patienten mit FTD korrelierten, wie zuvor in der Korrelationsanalyse mit dem gesamten Patientenkollektiv, sowohl das **Alter der Patienten bei Krankheitsbeginn** ($p=0,016$; $r=0,41$; Tabelle 6) als auch das **Alter bei der Erstvorstellung in der Klinik** ($p=0,017$; $r=0,40$; Tabelle 6) positiv mit dem UPDRS-Score.

Der Untertest der CERAD-Testbatterie zur Überprüfung der **konstruktiven Praxis** wies in der Gruppe der FTD ebenfalls, wie in der vorherigen Analyse, eine hoch signifikante negative Korrelation zum UPDRS-Score auf ($p=0,005$; $r=-0,49$; Tabelle 6).

Zum Schluss erbrachte der Vergleich von **FAB-** und **UPDRS-Score** bei den Patienten mit FTD wieder einen negativen signifikanten Zusammenhang ($p=0,032$; $r=-0,41$; Tabelle 6).

Weder bei den Patienten mit SD noch bei den Patienten mit PPA fanden sich signifikante Beziehungen zwischen dem UPDRS-Score und den in Tabelle 6 aufgeführten demographischen und neuropsychologischen Daten.

		UPDRS-Score
Alter bei Krankheitsbeginn	r	0,346
	p	,008**
	N	57
Alter bei Diagnosestellung	r	0,369
	p	,004**
	N	58
Krankheitsdauer bis Diagnosestellung (in Jahren)	r	0,062
	p	0,648
	N	57
Semantische Wortflüssigkeit	r	-0,147
	p	0,314
	N	49
Boston Naming Test	r	0,174
	p	0,231
	N	49
MMST	r	-0,151
	p	0,290
	N	51
Wortliste Gedächtnis	r	-0,176
	p	0,242
	N	46
Konstruktive Praxis	r	-0,524
	p	<0,001**
	N	52
Wortliste Abrufen	r	-0,008
	p	0,960
	N	46
Wortliste Wiedererkennen	r	0,153
	p	0,321
	N	44
Konstruktive Praxis (Abrufen)	r	-0,305
	p	0,044*
	N	44
Uhrentest	r	0,174
	p	0,223
	N	51
CDR	r	0,157
	p	0,238
	N	58
FAB Summe	r	-0,404
	p	0,007**
	N	44

Tabelle 5: Korrelationen (gesamter Patientendatensatz)

r: Korrelation nach Pearson

p: Signifikanz (2-seitig)

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

3.1.6 Vergleich von FTD, SD und PPA bezüglich EPMS

Eine erneute Betrachtung der Ergebnisse der drei unterschiedlichen Diagnosegruppen in Bezug auf die EPMS soll noch einmal verdeutlichen, dass beim Vergleich der FTD, der SD und der PPA innerhalb unseres Patientenkollektivs bei der Erstuntersuchung keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung des Rigors ($p=0,414$), des Tremors ($p=0,304$), der Akinese ($p=0,070$) und des UPDRS-Scores ($p=0,081$) ermittelt werden konnten, wenn man die ANOVA anwendet (Tabelle 4).

Dennoch wurden Post-Hoc-Tests als sinnvoll erachtet, um auf eventuelle signifikante Unterschiede im paarweisen Vergleich hinzuweisen. Hierbei ergaben sich auf dem 5-Prozent-Niveau signifikante Differenzen im Hinblick auf die Akinese und den UPDRS-Score (Tabelle 7, Seite 50).

Im Ausmaß der **Akinese** unterschieden sich die Patienten mit FTD signifikant von den Patienten mit SD ($p=0,030$; Tabelle 7). Die Gruppe der FTD hatte im Durchschnitt um 5,8 Punkte höhere Werte bei der Beurteilung der Akinese als die Gruppe der SD. Der Vergleich von SD und PPA die Akinese betreffend lieferte einen gerade nicht mehr signifikanten Unterschied ($p=0,061$; Tabelle 7). Es ist jedoch zu bemerken, dass die PPA-Patienten im Durchschnitt um 6,3 Punkte höhere Akinese-Werte aufwiesen als die Patienten mit SD. Das heißt, der Unterschied zwischen PPA und SD in Bezug auf die Akinese war durchschnittlich größer als der Unterschied zwischen FTD und SD.

Weitere signifikante Unterschiede wurden beim Vergleich von FTD und SD bezüglich des **UPDRS-Scores** gefunden ($p=0,047$; Tabelle 7). Dieser war bei den Patienten mit FTD mit ca. 7,5 Punkten erheblich höher als bei den Patienten mit SD.

Ein in gleichem Maße signifikanter Unterschied stellte sich heraus, als der

		FTD	SD	PPA
		UPDRS-Score	UPDRS-Score	UPDRS-Score
Alter bei Krankheitsbeginn	r	0,410	-0,110	0,338
	p	,016*	0,721	0,339
	N	34	13	10
Alter bei Diagnosestellung	r	0,400	0,043	0,391
	p	,017*	0,889	0,263
	N	35	13	10
Krankheitsdauer bis Diagnosestellung (in Jahren)	r	0,033	0,296	0,188
	p	0,852	0,326	0,602
	N	34	13	10
Semantische Wortflüssigkeit	r	-0,232	0,023	-0,465
	p	0,210	0,947	0,294
	N	31	11	7
Boston Naming Test	r	0,053	0,065	-0,114
	p	0,778	0,850	0,808
	N	31	11	7
MMST	r	-0,226	0,078	0,115
	p	0,222	0,820	0,769
	N	31	11	9
Wortliste Gedächtnis	r	-0,240	-0,123	-0,240
	p	0,210	0,719	0,647
	N	29	11	6
Konstruktive Praxis	r	-0,493	-0,295	-0,494
	p	0,005**	0,379	0,146
	N	31	11	10
Wortliste Abrufen	r	-0,068	-0,402	-0,377
	p	0,725	0,220	0,461
	N	29	11	6
Wortliste Wiedererkennen	r	0,135	0,017	-0,504
	p	0,493	0,960	0,386
	N	28	11	5
Konstruktive Praxis (Abrufen)	r	-0,268	-0,332	0,208
	p	0,167	0,318	0,738
	N	28	11	5
Uhrentest	r	0,275	0,388	-0,206
	p	0,128	0,238	0,624
	N	32	11	8
CDR	r	0,212	0,189	-0,054
	p	0,223	0,537	0,882
	N	35	13	10
FAB Summe	r	-0,413	-0,134	-0,236
	p	0,032*	0,694	0,652
	N	27	11	6

Tabelle 6: Korrelationen innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen

r: Korrelation nach Pearson

p: Signifikanz (2-seitig)

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

UPDRS-Score der Patienten mit PPA mit dem der Patienten mit SD verglichen wurde ($p=0,047$; Tabelle 7). Hier ließen sich bei den Patienten mit PPA um durchschnittlich 9,8 Punkte höhere Werte nachweisen als bei den Patienten mit SD.

Abhängige Variable	Gruppe (I)	Gruppe (J)	Mittlere Differenz (I-J)	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Rigor	FTD	SD	0,95	0,191	-0,489	2,389
		PPA	0,11	0,888	-1,476	1,699
	SD	FTD	-0,95	0,191	-2,389	0,489
		PPA	-0,84	0,369	-2,694	1,018
	PPA	FTD	-0,11	0,888	-1,699	1,476
		SD	0,84	0,369	-1,018	2,694
Tremor	FTD	SD	0,69	0,203	-0,380	1,752
		PPA	-0,31	0,595	-1,491	0,863
	SD	FTD	-0,69	0,203	-1,752	0,380
		PPA	-1,00	0,152	-2,381	0,381
	PPA	FTD	0,31	0,595	-0,863	1,491
		SD	1,00	0,152	-0,381	2,381
Akinese	FTD	SD	5,78*	0,030	0,597	10,964
		PPA	-0,50	0,856	-6,054	5,048
	SD	FTD	-5,78*	0,030	-10,964	-0,597
		PPA	-6,28	0,061	-12,867	0,301
	PPA	FTD	0,50	0,856	-5,048	6,054
		SD	6,28	0,061	-0,301	12,867
UPDRS-Score	FTD	SD	7,54*	0,047	0,088	14,994
		PPA	-2,23	0,589	-10,456	5,999
	SD	FTD	-7,54*	0,047	-14,994	-0,088
		PPA	-9,77*	0,047	-19,421	-0,118
	PPA	FTD	2,23	0,589	-5,999	10,456
		SD	9,77*	0,047	0,118	19,421

Tabelle 7: Post-Hoc-Tests: Mehrfachvergleiche (LSD)

* Die mittlere Differenz ist auf der Stufe 0,05 signifikant.

3.2 Ergebnisse der Längsschnittstudie

3.2.1 Demographische und neuropsychologische Daten, UPDRS-III-Score und Stadieneinteilung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTD, SD und PPA (Erstuntersuchung und follow-up)

Bei den 22 Patienten, die in die longitudinale Studie eingeschlossen worden waren, vergingen von der Erstvorstellung bis zur follow-up Untersuchung im Durchschnitt 12,5 Monate (Tabelle 8, Seite 54). Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn der 13 Patienten mit FTD betrug 64,8 Jahre, die 5 Patienten mit SD erkrankten durchschnittlich etwas früher mit 61,6 Jahren und die 4 Patienten mit PPA etwas später mit 66,5 Jahren. Unter Berücksichtigung aller Patienten lag das Alter bei Krankheitsbeginn wie bei der Querschnittstudie bei ca. 64,4 Jahren. Die restlichen demographischen Daten des vorliegenden Patientenkollektivs entsprachen in etwa denen des Gesamtkollektivs der Querschnittstudie.

Der Schweregrad der Demenz mittels der **CDR** wurde nur bei der Erstvorstellung der Patienten in der Klinik (Zeitpunkt t1) vollständig bestimmt und im Durchschnitt mit einer leichten Demenz eingeschätzt (CDR=1,0; Tabelle 8). Beim vorliegenden Patientenkollektiv wurde für die Patienten mit FTD ein Schweregrad der dementiellen Beeinträchtigung von CDR=1,3 ermittelt. Die Patienten mit SD wurden mit einem CDR-Wert von 0,6 und die Patienten mit PPA mit einem CDR-Wert von 0,5 eingestuft (Tabelle 8).

Da insbesondere von Interesse war, ob sich im Laufe eines Jahres signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen zu den Zeitpunkten t1 und t2 herauskristallisieren würden, sollen im Folgenden die Subgruppen der FTLD getrennt besprochen und bezeichnende Entwicklungen herausgearbeitet werden.

FTD

Die Patienten mit FTD, die die größte Diagnosegruppe darstellten, wiesen eine hoch signifikante Verschlechterung im **MMST** auf (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,01$; Tabelle 8). Die Punktzahl fiel von 22,2 bei

der Erstuntersuchung auf 17,9 beim follow-up.

Bei Betrachtung des **UPDRS-Scores** wird deutlich, dass sich die Patienten um durchschnittlich 2,5 auf 15,5 Punkte verschlechterten (Tabelle 8). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bei der modifizierten **Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr** war dagegen ein signifikanter Anstieg von 0,5 Punkten auf der Skala zu beobachten (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,05$; Tabelle 8). Mit durchschnittlich 0,9 Punkten nach einem Jahr bewegten sich die Patienten auf eine einseitige Erkrankung in Bezug auf das Parkinson-Syndrom zu.

Des Weiteren existierte ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten zu den Zeitpunkten t1 und t2 beim Untertest der CERAD-Testbatterie **Konstruktive Praxis (Abrufen)**. Beim Zeichnen der Figuren aus dem Gedächtnis erreichten die Patienten mit 3,1 Punkten um 1,2 Punkte niedrigere Werte als ein Jahr zuvor (Tabelle 8).

Beim **Uhrentest** fiel ein hoch signifikanter Anstieg von 1,3 Punkten auf 4,0 Punkte innerhalb eines Jahres auf (Tabelle 8).

SD

Innerhalb der Gruppe der SD fiel auf, dass der **UPDRS-Score** mit 7,8 Punkten konstant blieb (Tabelle 8). Die Beurteilung des Parkinson-Syndroms nach Hoehn und Yahr ergab im Verlauf gleichfalls keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 8).

Der **Boston Naming Test** stellte sich als einziger Parameter heraus, bei dem bei den Patienten mit SD innerhalb von einem Jahr ein signifikanter Unterschied zu vermerken war (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,05$; Tabelle 8). Die Patienten konnten 4 der 15 Objekte richtig benennen und damit durchschnittlich 1,6 Objekte weniger als im Vorjahr.

PPA

Im Untersuchungskollektiv der PPA waren keine signifikanten Differenzen der beobachteten Werte zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 zu erken-

nen (Tabelle 8). Auffallend war, dass sich die Patienten im Hinblick auf den **UPDRS-Score** um die größte Punktzahl (7,8 Punkte) verschlechterten und damit mit 19,8 Punkten den höchsten Score im Vergleich zu den Patienten mit SD und FTD erreichten. Die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr betreffend wurden die Patienten mit einem Mittelwert von 0,8 im Vergleich zum Ausgangswert von 0,0 eingestuft.

Unter Berücksichtigung aller 22 Patienten der Längsschnittstudie waren ein Anstieg des **UPDRS-Scores** von ursprünglich 11,6 auf 14,5 Punkte sowie eine leichte Zunahme in Bezug auf die **Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr** von 0,3 auf 0,7 Punkte zu beobachten (Tabelle 8). Diese Differenzen unterschieden sich jedoch nicht signifikant von 0.

Signifikante Veränderungen für alle Patienten ergaben sich hingegen bezüglich der Parameter MMST, FAB, semantische Wortflüssigkeit, Boston Naming Test, Konstruktive Praxis (Abrufen) und Uhrentest (Tabelle 8). Hochsignifikante Unterschiede ($p \leq 0,01$) waren in folgenden Bereichen vorhanden (Tabelle 8):

- **MMST**: Abnahme von 23,1 auf 20,2 Punkte
- **FAB**: Rückgang von 13,2 auf 11,5 Punkte
- **Konstruktive Praxis (Abrufen)**: Reduktion von 5,0 auf 3,2 Punkte
- **Uhrentest**: Anstieg von 2,7 auf 3,6 Punkte

In nachfolgenden Untertests der CERAD-Testbatterie waren Veränderungen auf einem Signifikanz-Niveau von $p \leq 0,05$ feststellbar (Tabelle 8):

- **Semantische Wortflüssigkeit**: Abnahme von 7,6 auf 5,7 Punkte
- **Boston Naming Test**: Verringerung der Punktzahl von 10,2 auf 8,8 Punkte

		FTD	SD	PPA	Gesamt
Patientenanzahl		13 (59,09%)	5 (22,73%)	4 (18,18%)	22 (100,00%)
Alter bei Krankheitsbeginn		64,77±7,63 (13)	61,60±4,16 (5)	66,50±9,47 (4)	64,36±7,22 (22)
Krankheitsdauer bis Diagnosestellung (in Jahren)		4,38±2,14 (13)	4,80±2,95 (5)	4,00±4,08 (4)	4,41±2,59 (22)
Zeit zwischen erster und zweiter Untersuchung (in Monaten)		12,33±1,30 (12)	13,60±2,19 (5)	11,75±0,96 (4)	12,52±1,57 (21)
Alter bei Diagnosestellung	t1	69,15±7,24 (13)	66,40±2,61 (5)	70,50±8,66 (4)	68,77±6,63 (22)
	t2	69,67±7,34 (12)	67,20±2,77 (5)	71,50±8,66 (4)	69,43±6,68 (21)
	Δ	0,52±0,10 (12)	0,80±0,16 (5)	1,00±0,00 (4)	0,66±0,05 (21)
MMST	t1	22,17±5,64 (12)	25,40±1,52 (5)	22,75±6,55 (4)	23,05±5,12 (21)
	t2	17,91±8,56 (11)	22,80±1,92 (5)	26,50±0,71 (2)	20,22±7,35 (18)
	Δ	-4,26±2,92 (11) ∞	-2,60±0,40 (5)	3,75±5,84 (2)	-2,83±2,23 (18) ∞
CDR	t1	1,31±0,72 (13)	0,60±0,22 (5)	0,50±0,00 (4)	1,00±0,67 (22)
FAB Summe	t1	11,70±3,74 (10)	15,20±1,30 (5)	15,00±1,00 (3)	13,22±3,32 (18)
	t2	9,83±6,79 (6)	12,40±2,30 (5)	14,00±1,41 (2)	11,46±4,89 (13)
	Δ	-1,87±3,05 (6)	-2,80±1,00 (5)	-1,00±0,41 (2)	-1,76±1,57 (13) ∞
Semantische Wortflüssigkeit	t1	7,58±4,46 (12)	7,00±4,85 (5)	8,67±5,03 (3)	7,60±4,41 (20)
	t2	6,33±5,61 (9)	3,00±2,00 (4)	8,50±4,95 (2)	5,73±4,91 (15)
	Δ	-1,25±1,15 (9)	-4,00±2,85 (4)	-0,17±0,08 (2)	-1,87±0,50 (15) ∞
Boston Naming Test	t1	12,08±2,84 (12)	5,60±3,21 (5)	10,00±3,00 (3)	10,15±3,95 (20)
	t2	10,89±4,70 (9)	4,00±2,71 (4)	8,67±4,73 (3)	8,75±5,00 (16)
	Δ	-1,19±1,86 (9)	-1,60±0,50 (4) ∞	-1,33±1,73 (3)	-1,40±1,05 (16) ∞
Wortliste Gedächtnis	t1	11,36±5,37 (11)	11,00±2,45 (5)	13,00±4,58 (3)	11,53±4,49 (19)
	t2	13,67±5,05 (6)	9,40±3,21 (5)	17,50±0,71 (2)	12,62±4,79 (13)
	Δ	2,31±0,32 (6)	-1,60±0,76 (5)	4,50±3,87 (2)	1,09±0,30 (13)
Konstruktive Praxis	t1	9,33±1,37 (12)	10,40±1,34 (5)	9,75±1,50 (4)	9,67±1,39 (21)
	t2	8,55±1,69 (11)	10,60±0,89 (5)	7,25±3,59 (4)	8,80±2,26 (20)
	Δ	-0,78±0,32 (11)	0,20±0,45 (5)	-2,50±2,09 (4)	-0,87±0,87 (20)
Wortliste Abrufen	t1	2,36±1,69 (11)	1,60±1,14 (5)	3,33±0,58 (3)	2,32±1,49 (19)
	t2	3,67±2,88 (6)	1,20±1,10 (5)	6,50±0,71 (2)	3,15±2,73 (13)
	Δ	1,31±1,19 (6)	-0,40±0,04 (5)	3,17±0,13 (2)	0,83±1,24 (13)
Wortliste Wiedererkennen	t1	15,18±4,35 (11)	13,20±2,59 (5)	18,00±1,73 (3)	15,11±3,84 (19)
	t2	17,00±4,38 (6)	14,20±3,42 (5)	19,50±0,71 (2)	16,31±3,97 (13)
	Δ	1,82±0,03 (6)	1,00±0,83 (5)	1,50±1,02 (2)	1,20±0,13 (13)
Konstruktive Praxis (Abrufen)	t1	4,36±3,56 (11)	6,80±2,77 (5)	4,33±4,04 (3)	5,00±3,43 (19)
	t2	3,14±3,67 (7)	2,50±3,00 (4)	4,50±3,54 (2)	3,15±3,24 (13)
	Δ	-1,22±0,11 (7) ∞	-4,30±0,23 (4)	0,17±0,50 (2)	-1,85±0,19 (13) ∞
Uhrentest	t1	2,75±1,36 (12)	3,00±0,00 (5)	2,25±1,50 (4)	2,71±1,19 (21)
	t2	4,00±1,70 (10)	2,75±0,50 (4)	3,50±0,71 (2)	3,63±1,45 (16)
	Δ	1,25±0,34 (10) ∞	-0,25±0,50 (4)	1,25±0,79 (2)	0,92±0,26 (16) ∞
UPDRS-Score	t1	13,00±9,24 (13)	7,80±6,53 (5)	12,00±6,27 (4)	11,64±8,20 (22)
	t2	15,46±10,15 (13)	7,80±6,72 (5)	19,75±18,68 (4)	14,50±11,57 (22)
	Δ	2,46±0,91 (13)	0,00±0,19 (5)	7,75±12,41 (4)	2,86±3,37 (22)
Hoehn/Yahr	t1	0,38±0,77 (13)	0,40±0,89 (5)	0,00±0,00 (4)	0,32±0,72 (22)
	t2	0,86±1,31 (11)	0,00±0,00 (3)	0,75±1,50 (4)	0,69±1,23 (18)
	Δ	0,48±0,54 (11) ∞	-0,40±0,89 (3)	0,75±1,50 (4)	0,37±0,51 (18)

Tabelle 8: Demographische und neuropsychologische Daten, UPDRS-III-Score sowie Stadienbestimmung nach Hoehn/Yahr (Erstuntersuchung und follow-up)

- ◇ signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen zum Zeitpunkt t1 und t2 innerhalb der jeweiligen Stichprobe ($p \leq 0,05$)
- ◇◇ hoch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen zum Zeitpunkt t1 und t2 innerhalb der jeweiligen Stichprobe ($p \leq 0,01$)

3.2.2 Geschlechtsvergleichende Übersicht zu demographischen und neuropsychologischen Daten, UPDRS-III-Score sowie Stadienbestimmung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTLD (Erstuntersuchung und follow-up)

Bei der Betrachtung der im vorhergehenden Abschnitt besprochenen und nun nach Frauen und Männern sortierten Ergebnisse stellten sich hier im Geschlechtsvergleich dieser Werte keine signifikanten Unterschiede heraus (Tabelle 9, Seite 57). Sehr interessant erschien jedoch die Gegenüberstellung der jeweiligen Entwicklungen innerhalb der männlichen und der weiblichen Patientengruppen.

Die in die Längsstudie eingeschlossenen 13 Männer erkrankten durchschnittlich mit 63,4, die 9 Frauen mit 65,8 Jahren. Von den männlichen Patienten war bei 8 Patienten eine FTD diagnostiziert worden, bei 3 eine SD und bei 2 Patienten eine PPA. Bei den Frauen war die Aufteilung in Diagnosegruppen ähnlich wie bei den Männern. Das weibliche Patientenkollektiv setzte sich aus 5 Frauen mit einer FTD und jeweils 2 Frauen mit einer SD und einer PPA zusammen. Die Krankheitsdauer bis zur Diagnosestellung betrug sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen im Durchschnitt 4,4 Jahre. Das mittlere Alter der Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug somit 67,8 Jahre im Vergleich zu den Frauen mit einem Alter von 70,2 Jahren. Bis zur follow-up Untersuchung vergingen bei den Männern durchschnittlich 12,8 und bei den Frauen 12,2 Monate. Bei der CDR zum Zeitpunkt t1 war keine signifikante Differenz erkennbar (Männer: CDR=0,9; Frauen: CDR=1,1; ANOVA: $p=0,532$; Tabelle 9).

Auffallend war die Entwicklung der Ergebnisse des **MMST** (Tabelle 9). Bei ungefähr gleichen Ausgangswerten von Männern (MMST=23,5) und Frauen (MMST=22,4) verschlechterten sich die Männer innerhalb eines Jahres um durchschnittlich 5,1 Punkte. Diese Veränderung konnte als hoch signifikant

angesehen werden (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,01$; Tabelle 9). Hiermit erreichten die Männer ein Ergebnis von 18,4 Punkten. Im Gegensatz dazu war bei den Frauen kein Abfall der Punktzahl im MMST vorhanden.

Die Punktzahl des **UPDRS-Scores** erhöhte sich bei den Männern um 3,8 auf 17,9 Punkte. Bei den Frauen war hingegen nur eine Zunahme von 1,6 Punkten auf insgesamt 9,6 Punkte zu beobachten. Diese Änderungen, die sich im Verlauf eines Jahres ergeben hatten, konnten jedoch nicht als signifikant betrachtet werden (Tabelle 9). Nach der **Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr** verschlechterte sich das Ergebnis der männlichen Patienten innerhalb von 12 Monaten um 0,6 auf 1,0 Punkte. Die Patientinnen dagegen behielten mit 0,2 Punkten ihren ursprünglichen Wert bei. Diese Veränderungen erwiesen sich ebenfalls als nicht signifikant (Tabelle 9).

Beim modifizierten **Boston Naming Test** trat bei den männlichen Patienten eine signifikante Verschlechterung der Werte um durchschnittlich 1,9 Punkte auf, womit noch eine Punktzahl von 8,7 erreicht wurde (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,05$; Tabelle 9). Bei den Patientinnen war dieser Punktabfall um 0,7 auf 8,8 Punkte deutlich geringer und nicht signifikant (Tabelle 9).

Bei der **konstruktiven Praxis (Abrufen)** lagen sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen nach einem Jahr signifikant niedrigere Werte vor (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,05$; Tabelle 9). Das Ergebnis der Männer sank um insgesamt 1,6 auf 3,9 Punkte und das der Frauen um 2,4 auf 2,0 Punkte (Tabelle 9).

Der **Uhrentest** ergab dagegen nur bei den Männern eine signifikante Veränderung mit einer Zunahme von 1,2 Punkten, womit nach einem Jahr im Durchschnitt 3,7 Punkte erzielt wurden (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,05$; Tabelle 9). Bei den Frauen wurde 12 Monate später ein Mittelwert von 3,4 Punkten erreicht (Tabelle 9).

		Männer	Frauen	p-Werte°
Gruppen	FTD	8 (61,54%)	5 (55,56%)	
	SD	3 (23,08%)	2 (22,22%)	
	PPA	2 (15,38%)	2 (22,22%)	
	gesamt	13 (100,00%)	9 (100,00%)	0,918 (Chi)
Alter bei Krankheitsbeginn		63,38±7,42 (13)	65,78±7,10 (9)	0,458 (A)
Krankheitsdauer bis Diagnosestellung (in Jahren)		4,38±2,29 (13)	4,44±3,13 (9)	0,959 (A)
Zeit zwischen erster und zweiter Untersuchung (in Monaten)		12,75±1,86 (12)	12,22±1,09 (9)	0,460 (A)
Alter bei Diagnosestellung	t1	67,77±6,76 (13)	70,22±6,55 (9)	0,407 (A)
	t2	68,17±6,69 (12)	71,11±6,66 (9)	0,330 (A)
	Δ	0,40±0,07 (12)	0,89±0,11 (9)	.
MMST	t1	23,50±4,42 (12)	22,44±6,17 (9)	0,652 (A)
	t2	18,36±7,94 (11)	23,14±5,64 (7)	0,187 (A)
	Δ	-5,14±3,52 (11) ∞	0,70±0,53 (7)	0,248 (A)
CDR	t1	0,92±0,53 (13)	1,11±0,86 (9)	0,532 (A)
FAB Summe	t1	12,91±2,98 (11)	13,71±3,99 (7)	0,630 (A)
	t2	10,14±6,20 (7)	13,00±2,45 (6)	0,314 (A)
	Δ	-2,77±3,22 (7)	-0,71±1,54 (6)	0,504 (A)
Semantische Wortflüssigkeit	t1	6,75±4,41 (12)	8,88±4,36 (8)	0,303 (A)
	t2	4,70±4,52 (10)	7,80±5,50 (5)	0,264 (A)
	Δ	-2,05±0,11 (10)	-1,08±1,14 (5)	0,649 (A)
Boston Naming Test	t1	10,58±3,92 (12)	9,50±4,17 (8)	0,562 (A)
	t2	8,73±5,26 (11)	8,80±4,97 (5)	0,980 (A)
	Δ	-1,85±1,34 (11) ◇	-0,70±0,80 (5)	0,591 (A)
Wortliste Gedächtnis	t1	11,64±2,84 (11)	11,38±6,35 (8)	0,904 (A)
	t2	11,57±4,35 (7)	13,83±5,38 (6)	0,420 (A)
	Δ	-0,07±1,51 (7)	2,45±0,97 (6)	0,976 (A)
Konstruktive Praxis	t1	9,67±1,50 (12)	9,67±1,32 (9)	1,000 (A)
	t2	8,50±2,65 (12)	9,25±1,58 (8)	0,482 (A)
	Δ	-1,17±1,15 (12)	-0,42±0,26 (8)	0,659 (A)
Wortliste Abrufen	t1	2,64±1,03 (11)	1,88±1,96 (8)	0,285 (A)
	t2	2,71±2,87 (7)	3,67±2,73 (6)	0,555 (A)
	Δ	0,07±1,84 (7)	1,79±0,77 (6)	0,241 (A)
Wortliste Wiedererkennen	t1	15,36±4,06 (11)	14,75±3,77 (8)	0,742 (A)
	t2	15,43±4,83 (7)	17,33±2,73 (6)	0,412 (A)
	Δ	0,07±0,77 (7)	2,58±1,04 (6)	0,427 (A)
Konstruktive Praxis (Abrufen)	t1	5,45±3,36 (11)	4,38±3,66 (8)	0,514 (A)
	t2	3,88±3,60 (8)	2,00±2,45 (5)	0,331 (A)
	Δ	-1,57±0,24 (8) ◇	-2,38±1,21 (5) ◇	0,934 (A)
Uhrentest	t1	2,50±1,17 (12)	3,00±1,22 (9)	0,353 (A)
	t2	3,73±1,68 (11)	3,40±0,89 (5)	0,691 (A)
	Δ	1,23±0,51 (11) ◇	0,40±0,33 (5)	0,685 (A)
UPDRS-Score	t1	14,15±9,04 (13)	8,00±5,36 (9)	0,083 (A)
	t2	17,92±13,42 (13)	9,56±5,90 (9)	0,096 (A)
	Δ	3,77±4,38 (13)	1,56±0,54 (9)	0,624 (A)
Hoehn/Yahr	t1	0,38±0,77 (13)	0,22±0,67 (9)	0,613 (A)
	t2	0,96±1,42 (12)	0,17±0,41 (6)	0,206 (A)
	Δ	0,58±0,65 (12)	-0,05±0,26 (6)	0,157 (A)

Tabelle 9: Vergleich von Frauen und Männern im Verlauf (Erstuntersuchung und follow-up)

- Die p-Werte zur Bestimmung der Signifikanz, wenn man Frauen und Männer miteinander vergleicht, wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und der einfaktoriellen ANOVA berechnet.
- ◊ signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen zum Zeitpunkt t1 und t2 innerhalb der jeweiligen Stichprobe ($p \leq 0,05$)
- ◊◊ hoch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen zum Zeitpunkt t1 und t2 innerhalb der jeweiligen Stichprobe ($p \leq 0,01$)

3.2.3 Neurologische Systeme - Erstuntersuchung und follow-up bei Patienten mit FTD, SD und PPA

Um die Entwicklung der neurologischen Charakteristika der Subgruppen der FTLD innerhalb eines Jahres genauer zu verfolgen, sollen die einzelnen Kategorien von Tabelle 10 und Tabelle 11 nacheinander besprochen werden.

Höhere Hirnleistungen

Bezüglich der höheren Hirnleistungen war zu erkennen, dass die **ideomotorische** und die **ideatorische Apraxie** innerhalb der einzelnen Gruppen im Laufe von 12 Monaten um ein ähnliches Maß zunahmen. Signifikante Differenzen traten nicht auf. Bei der FTD überwog nach einem Jahr mit 50,0% die ideomotorische Apraxie gegenüber der ideatorischen mit 40,0%. Bei der PPA wurde jeweils in 50,0% der Fälle eine ideomotorische und ideatorische Apraxie diagnostiziert sowie bei je 33,3% der Patienten mit SD, was in diesem Fall nur einem Patienten entsprach (Tabelle 10, Seite 62).

Bei der Erstuntersuchung war bei den Patienten mit FTD die **Luria-Sequenz** in 72,7% der Fälle auffällig, bei den Patienten mit SD in keinem Fall und bei den Patienten mit PPA in 50,0% der Fälle (Tabelle 10). Eine prozentuale Zunahme bei der Untersuchung ein Jahr später, die sich nicht als signifikant herausstellte, war bei der Gruppe der Patienten mit SD wie auch bei der Gruppe der Patienten mit PPA zu bemerken.

Augenmotilität, Sprache, Schlucken

In der Gruppe der PPA traten bei 25,0% der Patienten im Vergleich zum Vorjahr mit 0,0% Störungen der **Augenmotilität** und des **Schluckens** neu auf. Die **Dysarthrie** nahm um 25,0% auf 50,0% zu. Im Gegensatz dazu entwickelte in der Gruppe der SD von diesen Störungen nur ein Patient eine Dysphagie, was in diesem Fall einer Zunahme von 33,3% entsprach. Bei den Patienten mit FTD nahm die Dysarthrie mit 34,6% am stärksten zu. Bei der Zweituntersuchung war sie bei 50,0% der Patienten mit FTD vorhanden. Die Dysphagie stieg bei diesen Patienten um 19,6% auf 27,3% an, und die Augenmotilitätsstörungen verstärkten sich um 6,9% auf 30,0%. Bei den Patienten mit SD fiel nach einem Jahr keine Zunahme der Augenmotilitätsstörungen auf.

Pyramidalmotorik, Sensibilität, koordinative Leistungen und Reflexe

Paresen und **Sensibilitätsstörungen** traten bei allen drei Diagnosegruppen kaum auf.

Bei 2 Patienten mit PPA (50%) wurde in der follow-up Untersuchung eine **Ataxie** neu festgestellt. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (Tabelle 10). Bei den Patienten mit FTD oder SD war keine Ataxie zu beobachten. Insgesamt war in 11,8% der Fälle eine Ataxie vorhanden.

Die Untersuchung der **MER** ergab keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Vorjahr. Auffällige MER waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in 33,3% aller Fälle nachweisbar.

Die **Primitivreflexe** nahmen bei der FTD von 0 auf 25% zu, diese Zunahme erwies sich allerdings als nicht signifikant. Bei den anderen beiden Gruppen waren nur bei einem Patienten mit PPA bei der Erstvorstellung Primitivreflexe auslösbar.

EPM

Im Cluster der Extrapyramidalmotorik bestanden zwischen den Werten zu den Zeitpunkten t1 und t2 innerhalb einer Stichprobe keine signifikanten, jedoch deutliche tendenzielle Unterschiede (Tabelle 11, Seite 63).

Für den **Rigor** wurde ein Mittelwert von 1,6 Punkten (8,0% der maximal erreichbaren Punktzahl) bezüglich aller Patienten berechnet, was einer Zunahme von 0,6 Punkten im Vergleich zum Vorjahr entsprach. Die Gruppe der Patienten mit PPA erreichte hier beim follow-up mit 2,8 Punkten und 2,0 Punkten Steigerung die höchsten Werte im Vergleich zur SD mit einer Stagnation bei 0,2 Punkten und der FTD mit einem Zuwachs von lediglich 0,3 Punkten auf 1,7 Punkte.

Der **Tremor** war wiederum das am schwächsten ausgeprägte Merkmal der EPMS mit einem Mittelwert von 0,7 Punkten (2,5% der maximal erreichbaren Punktzahl). Hier lag mit einer Zunahme von 0,5 Punkten die einzig signifikante Veränderung vor, und zwar bei Berücksichtigung der gesamten Patienten der Längsschnittstudie (t-Test für verbundene Stichproben: $p \leq 0,05$; Tabelle 11). Bei der SD war kein Tremor vorhanden, bei der PPA nahm der Wert von 0 auf 0,5 Punkte zu, und bei der FTD wurde mit einem Anstieg von 0,6 Punkten ein Wert von 1,0 Punkten erreicht.

Die **Akinese** wurde unter Einbeziehung aller Patienten nach Ablauf eines Jahres mit 10,1 Punkten (19,4% der maximal erreichbaren Punktzahl) beurteilt. Hiermit lag eine Zunahme von 1,6 Punkten im Vergleich zum Vorjahr vor. Die Patienten mit PPA wiesen bei der follow-up Untersuchung mit 13,3 Punkten bei der Bestimmung des Ausmaßes der Akinese den höchsten Wert sowie mit einem Anstieg von 4,8 Punkten diesbezüglich die größte Veränderung auf. Bei den Patienten mit SD war mit 6,0 Punkten zum Zeitpunkt t2 keine Zunahme des Wertes für die Einschätzung der Akinese zu erkennen. Bei den Patienten mit FTD betrug der Mittelwert für die Beurteilung der Akinese 10,6 Punkte und damit 1,5 Punkte mehr als ein Jahr zuvor.

Vegetative Funktionen

38,1% der Patienten waren bei der follow-up Untersuchung **harninkontinent**, 10,8% mehr als ein Jahr zuvor. Diese Differenz stellte sich aber nicht als signifikant heraus. Es war auffallend, dass in der Gruppe der Patienten mit SD weder bei der Erst- noch bei der Zweituntersuchung ein Patient mit einer Harninkontinenz vorhanden war. In der Gruppe der PPA war zu beiden Untersuchungszeitpunkten jeweils ein Patient harninkontinent. Allein bei den Patienten mit FTD war eine vermehrte Harninkontinenz zu beobachten. Diese nahm innerhalb eines Jahres um 19,9% zu, wobei schließlich 58,3% der Patienten mit FTD betroffen waren. Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied berechnet.

Mit der **Stuhlinkontinenz** verhielt es sich ähnlich, denn auch nach einem Jahr litten nur die Patienten mit FTD daran. Bei der Zweituntersuchung waren 50,0% der Patienten mit FTD stuhlinkontinent, wobei ein Anstieg von 42,3% vorlag.

				FTD	SD	PPA	Gesamt
(I) Höhere Hirnleistungen	Apraxie	ideomotorisch	t1	23,08% (3)	0,00% (0)	50,00% (2)	22,73% (5)
			t2	50,00% (3)	33,33% (1)	50,00% (2)	46,15% (6)
			Δ	26,92%	33,33%	0,00%	23,42%
		ideatorisch	t1	15,38% (2)	0,00% (0)	25,00% (1)	13,64% (3)
			t2	40,00% (2)	33,33% (1)	50,00% (2)	41,67% (5)
			Δ	24,62%	33,33%	25,00%	28,03%
	Luria-Sequenz	t1	72,73% (8)	0,00% (0)	50,00% (2)	50,00% (10)	
		t2	50,00% (3)	40,00% (2)	100,00% (2)	53,85% (7)	
		Δ	-22,73%	40,00%	50,00%	3,85%	
(II) Augenmotilität, Sprache, Schlucken	Augenmotilität	t1	23,08% (3)	40,00% (2)	0,00% (0)	22,73% (5)	
		t2	30,00% (3)	0,00% (0)	25,00% (1)	25,00% (4)	
		Δ	6,92%	-40,00%	25,00%	2,27%	
	Schlucken	t1	7,69% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	4,55% (1)	
		t2	27,27% (3)	33,33% (1)	25,00% (1)	27,78% (5)	
		Δ	19,58%	33,33%	25,00%	23,23%	
	Dysarthrie	t1	15,38% (2)	0,00% (0)	25,00% (1)	13,64% (3)	
		t2	50,00% (5)	0,00% (0)	50,00% (2)	38,89% (7)	
		Δ	34,62%	0,00%	25,00%	25,25%	
(III) Pyramidalmotorik, Sensibilität, koordinative Leistungen und Reflexe	Paresen	li. Gesichtshälfte	t1	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)
			t2	9,09% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	5,56% (1)
			Δ	9,09%	0,00%	0,00%	5,56%
		re. Bein	t1	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)
			t2	0,00% (0)	0,00% (0)	25,00% (1)	5,88% (1)
			Δ	0,00%	0,00%	25,00%	5,88%
		li. Bein	t1	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)
			t2	0,00% (0)	0,00% (0)	25,00% (1)	5,88% (1)
			Δ	0,00%	0,00%	25,00%	5,88%
	Sensibilitätsstörung	re.	t1	7,69% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	4,55% (1)
			t2	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)
			Δ	-7,69%	0,00%	0,00%	-4,55%
		li.	t1	7,69% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	4,55% (1)
			t2	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)	0,00% (0)
			Δ	-7,69%	0,00%	0,00%	-4,55%
	Ataxie	re.	t1	15,38% (2)	0,00% (0)	0,00% (0)	9,09% (2)
			t2	0,00% (0)	0,00% (0)	50,00% (2)	11,76% (2)
			Δ	-15,38%	0,00%	50,00%	2,67%
		li.	t1	7,69% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	4,55% (1)
			t2	0,00% (0)	0,00% (0)	50,00% (2)	11,76% (2)
			Δ	-7,69%	0,00%	50,00%	7,21%
MER	t1	37,50% (3)	0,00% (0)	25,00% (1)	25,00% (4)		
	t2	40,00% (2)	100,00% (1)	0,00% (0)	33,33% (3)		
	Δ	2,50%	100,00%	-25,00%	8,33%		
Primitivreflexe	t1	0,00% (0)	0,00% (0)	25,00% (1)	4,55% (1)		
	t2	25,00% (3)	0,00% (0)	0,00% (0)	16,67% (3)		
	Δ	25,00%	0,00%	-25,00%	12,12%		

Tabelle 10: Neurologische Systeme (Erstuntersuchung und follow-up)/ Teil 1

			FTD	SD	PPA	Gesamt	
(IV) EPM	Rigor	(N=22)	t1	1,38±2,18	0,20±0,45	0,75±0,96	1,00±1,77
			t2	1,69±2,10	0,20±0,45	2,75±5,50	1,55±2,76
			Δ	0,31±2,93	0,00±0,71	2,00±4,69	0,55±2,94
	Tremor	(N=22)	t1	0,38±0,77	0,00±0,00	0,00±0,00	0,23±0,61
			t2	1,00±1,00	0,00±0,00	0,50±1,00	0,68±0,95
			Δ	0,62±1,19	0,00±0,00	0,50±1,00	0,45±1,01 ∞
	Akinese	(N=22)	t1	9,15±7,70	6,60±5,94	8,50±5,51	8,45±6,79
			t2	10,62±7,46	6,00±5,15	13,25±11,38	10,05±7,83
			Δ	1,46±9,06	-0,60±5,32	4,75±7,93	1,59±8,02
	UPDRS-Score	(N=22)	t1	13,00±9,24	7,80±6,53	12,00±6,27	11,64±8,20
			t2	15,46±10,15	7,80±6,72	19,75±18,68	14,50±11,57
			Δ	2,46±9,83	0,00±7,18	7,75±14,45	2,86±10,07
(V) Vegetative Funktionen	Harninkontinenz	t1	38,46% (5)	0,00% (0)	25,00% (1)	27,27% (6)	
		t2	58,33% (7)	0,00% (0)	25,00% (1)	38,10% (8)	
		Δ	19,87%	0,00%	0,00% (0)	10,83%	
	Stuhlinkontinenz	t1	7,69% (1)	0,00% (0)	0,00% (0)	4,55% (1)	
		t2	50,00% (5)	0,00% (0)	0,00% (0)	26,32% (5)	
		Δ	42,31%	0,00%	0,00%	21,77%	

Tabelle 11: Neurologische Systeme (Erstuntersuchung und follow-up)/Teil 2

∞ hoch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen zum Zeitpunkt t1 und t2 innerhalb der jeweiligen Stichprobe ($p \leq 0,01$)

4 Diskussion

Die durchschnittlich mit einer leichten Demenz eingestuften Patienten dieser Studie wiesen bei der Erstuntersuchung einen relativ niedrigen mittleren UPDRS-Score von 12,5 Punkten auf. Die Patienten mit FTD erreichten im Durchschnitt 13,8, die Patienten mit SD 6,2 und die Patienten mit PPA 16,0 Punkte (Tabelle 2). Die Akinese war hierbei das vorherrschende Symptom der EPM, gefolgt vom Rigor in weitaus geringerem Maße. Ein Tremor war nur in sehr wenigen Fällen zu beobachten. Bei den Frauen ergab sich mit einem Mittelwert von 8,4 Punkten ein geringerer UPDRS-Score als bei den Männern mit 14,3 Punkten (Tabelle 3).

Primitivreflexe waren mit einem Anteil von 11,3% seltener ausgeprägt als auffällige MER in 20,4% der Fälle. Eine Harninkontinenz war bei fast einem Viertel der Patienten vorhanden. Augenmotilitätsstörungen überwogen im Vergleich zu Dysphagie und Dysarthrie, und bei den höheren Hirnleistungen war v.a. die Luria-Sequenz der FAB auffällig. Bei einem Drittel der Patienten mit FTD lag eine ideomotorische Apraxie vor (Tabelle 4).

Innerhalb eines Jahres war bei den Patienten mit PPA mit 7,8 Punkten die größte Zunahme des UPDRS-Scores zu verzeichnen, im Vergleich zu den Patienten mit FTD mit 2,5 Punkten und den Patienten mit SD, deren Score sich nicht verändert hatte (Tabelle 8).

In Bezug auf den MMST war der stärkste Punktabfall in der Gruppe der FTD zu bemerken (Tabelle 8). Insgesamt erreichten die Männer nach Ablauf eines Jahres im MMST mit 18,4 Punkten einen signifikant geringeren Wert als die Frauen, deren Ergebnis mit 23,1 Punkten relativ konstant blieb. Bei der Stadieneinteilung nach Hoehn/Yahr wie auch beim UPDRS-Score war bei den Männern zudem eine deutlichere Zunahme der Werte als bei den Frauen zu erkennen (Tabelle 9).

Die Primitivreflexe betreffend, waren keine bedeutenden Veränderungen zu beobachten (Tabelle 10). Nach einem Jahr war über die Hälfte der Patienten mit FTD harninkontinent, und 50% dieser Patienten waren stuhlinkontinent (Tabelle 11).

4.1 Interpretation der Ergebnisse

In der hier untersuchten Patientengruppe war bei 63,6% der Patienten die Diagnose FTD gestellt worden, bei 20,8% die Diagnose SD und bei 15,6% die Diagnose PPA. Diese Verhältnisse entsprechen weitestgehend den Ergebnissen in der Literatur, in denen bei den FTLD die FTD in der Regel immer zu mehr als 50% vertreten ist (Johnson, J. K., 2005, Ikeda, M., 2004).

In der vorliegenden Studie befanden sich in allen Subgruppen mehr Männer als Frauen, wobei die männlichen Patienten am wenigsten stark in der Gruppe der PPA repräsentiert waren. Nach Literaturangaben sind Männer wahrscheinlich häufiger von einer SD betroffen als Frauen (Hodges, J. R., 1999), und in einer umfangreichen Studie wurden eine FTD und eine SD im Vergleich zur PPA bei signifikant mehr Männern diagnostiziert (Johnson, J. K., 2005). In einer weiteren Studie zur Prävalenz der FTLD ergab sich ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten gegenüber den weiblichen Patientinnen (Ratnavalli, E., 2002).

Der in dieser Studie signifikante Unterschied zwischen den Subgruppen bezüglich des Manifestationsalters ist ebenfalls in der Literatur so beschrieben. In einer groß angelegten Studie mit 353 Patienten wiesen die Patienten mit PPA einen insgesamt späteren Krankheitsbeginn auf als die Patienten mit SD oder mit FTD, und bei fast 50% der Patienten mit PPA traten die ersten Krankheitszeichen nach dem 65. Lebensjahr auf (Johnson, J. K., 2005). Typischerweise wird das Manifestationsalter der PPA dem 7. Lebensjahrzehnt zugeordnet (Hodges, J. R., 2003), die FTD und die SD treten meistens zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr erstmalig auf (Ikeda, M., 2004, Ibach, B., 2005). Bei jeweils einem Viertel der Patienten mit FTD und SD ist jedoch auch anzunehmen, dass sich die Krankheit erst nach dem 65. Lebensjahr manifestiert (Johnson, J. K., 2005).

Zwischen den Patienten der drei Diagnosegruppen ergaben sich in unserer Studie bei der Erstvorstellung keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die erreichten Punktzahlen im MMST. Dieses Ergebnis wurde in anderen Klinik übergreifenden Studien bestätigt (Johnson, J. K., 2005).

Hinsichtlich der deskriptiven Daten besteht somit eine gute Übereinstimmung

zwischen dem hier untersuchten Patientenkollektiv und den Angaben in der Literatur, so dass die vorliegenden Stichproben als repräsentativ angesehen werden können. Die wichtigsten Ergebnisse sollen im Folgenden interpretiert werden.

UPDRS-III Diese Arbeit deutet darauf hin, dass bereits in frühen Stadien der FTLD EPMS auftreten, wenn auch in vergleichsweise leichter Ausprägung (UPDRS-Score=12,5). Die Ergebnisse auf der Punkteskala der UPDRS waren relativ weit gestreut (0-56 Punkte).

Bei Betrachtung der gruppenspezifischen Ergebnisse der motorischen Untersuchung besteht der Verdacht, dass zwischen den drei Prägnanztypen der FTLD Unterschiede in der Ausprägung der EPMS vorhanden sind. Bei den Patienten mit PPA wurde der höchste UPDRS-Score ermittelt, in geringem Abstand gefolgt von den Patienten mit FTD und mit großem Abstand zu den Patienten mit SD. Leider ließ sich dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,081 nicht als signifikant darstellen (Tabelle 2). Es ist zu vermuten, dass hier der geringe Stichprobenumfang sowie die relativ hohe Standardabweichung in allen drei Patientengruppen zu einem β -Fehler geführt haben. Denn bei den paarweisen Gruppenvergleichen mit dem t-Test (Tabelle 7) ergaben sich bezüglich des UPDRS-Scores sowohl zwischen den Patienten mit FTD und den Patienten mit SD ($p=0,047$) als auch zwischen den Patienten mit PPA und den Patienten mit SD ($p=0,047$) signifikante Unterschiede.

Nach der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr wurden die Patienten bei ihrer ersten Untersuchung mit durchschnittlich 0,5 Punkten eingestuft, was keinen Anzeichen der Erkrankung bis ersten Anzeichen eines einseitigen Parkinson-Syndroms entspricht und damit das Ergebnis des UPDRS-Scores mit leichten extrapyramidal-motorischen Störungen widerspiegelt. Auch hier waren geringe, aber nicht signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen vorhanden (SD: 0,3 Punkte, FTD: 0,5 Punkte und PPA: 0,6 Punkte; Tabelle 2).

Es erscheint sinnvoll, nicht im Allgemeinen von EPMS zu sprechen, sondern diese weiter in die drei Symptome Rigor, Tremor und Akinese zu differenzie-

ren, da die Patienten am häufigsten an einer Akinese litten und der Tremor ein sehr seltenes Symptom war (Tabelle 4). Beim Vergleich von FTD, SD und PPA erhielt man die Akinese als marginal nicht signifikantes Unterscheidungsmerkmal mit einem p-Wert von $p=0,070$ (Tabelle 4), jedoch ergab sich hier beim alleinigen Vergleich von Patienten mit FTD und Patienten mit SD eine signifikante Differenz ($p=0,030$; Tabelle 7). Dies könnte wiederum ein Hinweis auf zu geringe Patientenzahlen sein, denn obwohl die Patienten mit PPA in Bezug auf die Akinese mit noch höheren Punkten beurteilt wurden als die Patienten mit FTD, wurde zwischen ihnen und den Patienten mit SD kein signifikanter Unterschied berechnet ($p=0,061$; Tabelle 7).

Wie bereits in der Einleitung dargestellt, können die Basalganglien schon in frühen Krankheitsstadien von einer Atrophie betroffen sein, die zum Auftreten der EPMS beitragen könnte. Zusätzlich zu einer milden Atrophie ist in einigen Fällen eine milde Astrozytose der Basalganglien beschrieben (Mann, D. M., 1993). Ein Verlust von Neuronen in der Substantia nigra und im Striatum wurde ebenfalls bei mehreren Patienten mit FTLD nachgewiesen (Mann, D. M., 1993). Hier lässt sich eine Parallele zum idiopathischen Parkinson Syndrom (PD) ziehen, bei dem die Atrophie melaninhaltiger Zellen der Substantia nigra zu einer verminderten Dopamin-Synthese führt. Dadurch kommt es zum Ausfall dopaminerger Projektionen von der Substantia nigra zum Striatum mit sekundärer Hemmung thalamo-kortikaler Bahnen. Die Patienten sind hypokinetisch-hyperton, wobei beim PD, wie auch bei den Patienten unserer Studie, die Akinese das hauptsächliche Symptom darstellt (Rivlin-Etzion, M., 2006).

Die detailliertesten Beschreibungen hinsichtlich der Neuropatho- und Neurophysiologie existieren zur FTD (Kril, J., 2004, Rinne, J. O., 2002). In einer Studie, in der bezüglich der FTD zwischen early onset dementia (<65 Jahre) und late onset dementia (>65 Jahre) unterschieden wurde, dominierte in der Gruppe mit frühem Krankheitsbeginn eine neokortikale Pathologie, während bei den Patienten mit späterem Manifestationsalter zudem eine deutliche Pathologie in der weißen Substanz und in den Basalganglien zu erkennen war, die eine neuronale Degeneration von Striatum und Thalamus einschloss

(Passant, U., 2005). Weiterhin zeigte sich in einer longitudinalen ^{18}F -FDG-PET-Studie bei Patienten mit leichter FTD bei der Erstuntersuchung ein signifikanter Hypometabolismus der Frontallappen, ausgenommen des motorischen Kortex, sowie des Nucleus Caudatus, der Insel und des Thalamus beidseits (Diehl-Schmid, J., 2007).

Bei Betrachtung der pathologischen Grundlagen der SD ist dagegen keine Beteiligung der Basalganglien oder des Thalamus beschrieben (Davies, R. R., 2005). Auch in Bezug auf den Glucosemetabolismus fällt, außer in den Temporallappen und im anterioren Gyrus cinguli bei der SD, in keiner anderen kortikalen oder subkortikalen Region eine signifikante Reduktion des Stoffwechsels auf (Diehl-Schmid, J., 2006).

Bei Patienten mit PPA konnte in einer ^{18}F -FDG-PET-Studie ein Hypometabolismus in der linken Hemisphäre einschließlich des mittleren Frontallappens, inferioren Temporallappens und Gyrus angularis nachgewiesen werden und darüber hinaus, wie bei den Patienten mit FTD, eine bilaterale Reduktion des Stoffwechsels im Nucleus caudatus und Thalamus (Perneckzy, R., 2007).

Die obigen Ergebnisse in der Literatur zur Neuropathologie der drei Subtypen der FTLD lassen sich gut mit den Ergebnissen unserer Studie vereinbaren, denn bei der PPA und der FTD waren die EPMS deutlich stärker ausgeprägt als bei der SD.

Zu erwähnen ist weiterhin, dass die FTLD, v.a. die PPA, im Krankheitsverlauf in die zu den Parkinson-Syndromen gehörenden kortikobasale Degeneration (CBD) oder progressive supranukleäre Paralyse (PSP) übergehen können (Kertesz, A., 1998, Kertesz, A., 2006).

Unter Einbeziehung des gesamten Patientendatensatzes korrelierte der UPDRS-Score auf signifikantem Niveau mit dem Manifestationsalter und dem Alter bei Diagnosestellung, jedoch nicht mit der Krankheitsdauer oder mit der Schwere der Erkrankung (Tabelle 5). Da EPMS auch bei älteren gesunden Menschen auftreten (Baron, M. S., 2005, Duncan, G., 1989), wirkt sich hier sicherlich das Alter auf die Schwere der EPMS mit aus. Andererseits korrelierte der UPDRS-Score auch signifikant mit den Subtests der CERAD-

Testbatterie konstruktive Praxis und konstruktive Praxis (Abrufen) sowie mit der Summe der FAB, womit ein Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen (Visuokonstruktion, nonverbales Gedächtnis und Exekutivfunktionen) und dem Vorhandensein von EPMS erkennbar ist.

In der nach Gruppen getrennten Korrelationsanalyse ergaben sich, bedingt durch die kleinen Fallzahlen, insgesamt weniger und nur bei den Patienten mit FTD signifikante Zusammenhänge (Tabelle 6). Diese bestanden jedoch zwischen den gleichen Merkmalen wie zuvor bei der Gesamtzahl der Patienten. Die p-Werte bei den Patienten mit FTD waren hauptsächlich deshalb signifikant, weil die FTD die größte Gruppe darstellte. Die Korrelationskoeffizienten an sich waren aber häufig sehr ähnlich, besonders zwischen der FTD und der PPA.

Höhere Hirnleistungen Die **Apraxie** ist als zentrale Störung willkürlicher, zielgerichteter und geordneter Bewegungen bei erhaltener Motorik und Koordination aufzufassen (Masuhr, K. F., 2005). Fast immer sind Läsionen der linken Hemisphäre sowie eine Beteiligung von Marklager und Basalganglien als neuropathologische Korrelate der Apraxie zu sehen (Haaland, K. Y., 2006, Schmidtke, K., 2006).

Bei der **ideomotorischen Apraxie** handelt es sich um eine Störung der Bewegungsplanung (Weiss-Blankenhorn, P. H., 2008). Bei der Imitation unbekannter (abstrakter) Bewegungen findet sich v.a. eine Aktivierung des rechten parieto-okzipitalen Kortex, des rechten bewegungssensitiven visuellen Areals V5/MT und des superior-parietalen Kortex beidseits. Der linke superiore temporale Gyrus ist ebenfalls an der Verarbeitung abstrakter Bewegungsinformation beteiligt. Bei der Imitation bekannter (symbolischer) Bewegungen dagegen ergeben sich vorwiegend linkshemisphärische Aktivierungen im Bereich des linken inferioren Gyrus temporalis, des linken Gyrus angularis und des linken parahippocampalen Gyrus (Weiss-Blankenhorn, P. H., 2008).

Bei der **ideatorischen Apraxie** liegt eine Störung des Bewegungskonzeptes vor. Das Hauptsymptom ist der gestörte Objektgebrauch (Weiss-

Blankenhorn, P. H., 2008). Den Läsionsschwerpunkt bei der ideatorischen Apraxie bildet der linke inferiore Parietallappen (Weiss-Blankenhorn, P. H., 2008).

Die ideomotorische Apraxie war in der vorliegenden Studie am häufigsten zu beobachten, und hier besonders bei den Patienten mit FTD. Das leichte Überwiegen der ideomotorischen gegenüber der ideatorischen Apraxie ist mit dem neurodegenerativen Prozess der FTLD in Einklang zu bringen, da normalerweise die parietalen Kortexareale, die v.a. als neuroanatomisches Korrelat der ideatorischen Apraxie gesehen werden, erst mit Fortschreiten der Erkrankung betroffen sind.

Die **Luria-Sequenz** der FAB war bei mehr als der Hälfte der Patienten mit FTD auffällig (Tabelle 4). Dies spricht dafür, dass besonders bei den Patienten mit FTD die Generierung motorischer Programme beeinträchtigt ist. Wie bereits der russische Neurologe Alexander Luria im Jahr 1970 feststellte, führen Schäden im Frontalhirn dazu, dass Menschen Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Aufgaben haben, die in mehreren Schritten zum Ziel führen (Glozman, J. M., 1999).

Augenmotilität, Sprache, Schlucken Die Ursachen für **Augenmotilitätsstörungen** sind sehr vielfältig. In unserer Studie waren Störungen der Okulomotorik am häufigsten bei den Patienten mit PPA vorzufinden, und zwar in 50% der Fälle (Tabelle 4). Eine differenzierte Analyse der Art der Augenbewegungsstörungen ist erforderlich, um z.B. zwischen Paresen der Hirnnerven III, IV und VI und zentralen Augenmotilitätsstörungen unterscheiden zu können, die jedoch im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt wurde. Es ist anzunehmen, dass die Patienten unserer Studie v.a. unter Störungen der kortikalen Steuerung der Blickbewegungen litten, die über die prämotorischen frontalen Augenfelder und den parieto-okzipitalen Assoziationskortex erfolgt (Masuhr, K. F., 2005).

Die **Dysarthrie** als Störung der Sprechmotorik ist auf motorische Defizite, wie z.B. eine Lähmung oder Ataxie des Sprechapparates zurückzuführen (Ihori, N., 2006). Sie kann mit eines der ersten Symptome von Patienten mit

FTLD darstellen. So wurde z.B. bei einer Patientin ein gleichzeitiges Auftreten von Dysarthrie und Verhaltensveränderungen, die am ehesten einer FTD zuzuordnen waren, geschildert (Ihori, N., 2006).

In der vorliegenden Studie war die Dysarthrie v.a. mit der PPA kombiniert (Tabelle 4). Gerade bei kortikaler Läsion kommt es zu einem „abgehackten Sprechrhythmus“, unscharfen Konsonanten und einer Stimmstörung (Masuhr, K. F., 2005), so dass hier genau zwischen Störungen der Artikulation und aphasischen Störungen unterschieden werden muss, die aber auch häufig gemeinsam auftreten.

Reflexe Die **Primitivreflexe** sind den Ergebnissen dieser Studie nach nicht zu den charakteristischen neurologischen Auffälligkeiten bei Patienten mit FTLD zu rechnen (Tabelle 4). Wenn ein Primitivreflex auslösbar war, so war dies vorwiegend ein positiver Palmomentalreflex, der schon früh im Verlauf atrophischer Hirnprozesse nachweisbar sein kann.

Miktionsstörungen Bereits bei der Erstuntersuchung litten 30% der Patienten mit FTD unter einer Harninkontinenz (Tabelle 4).

Ein ausgedehntes Netzwerk kortikaler und subkortikaler Regionen ist an der Miktion beteiligt (Nour, S., 2000). Mit der Blasenkontrolle wurden in verschiedenen Studien, die auch bildgebende Verfahren mit einschlossen, der Hirnstamm, der superiore Frontallappen sowie prämotorische kortikale Areale als beteiligte Strukturen in Zusammenhang gebracht (Nour, S., 2000, Kuhtz-Buschbeck, J. P., 2005, Griffiths, D., 2005). Die bewusste Blasenkontrolle nimmt ihren Ursprung im Kortex (Lobulus paracentralis und Frontalhirn). Von dort werden Efferenzen zu den pontinen Kernen („pontines Blasenzentrum“) gesendet. Fällt die kortikale oder subkortikale Hemmung aus, besteht eine Detrusorhyperreflexie mit imperativem Harndrang, Pollakisurie und Dranginkontinenz (Masuhr, K. F., 2005). Im Zuge des neurodegenerativen Prozesses der FTD ist es sehr wahrscheinlich, dass Patienten die frontale kortikale Kontrolle verlieren, mit der Folge einer ungehemmten Blase und einer Störung der willkürlichen Miktion.

Bei einem Teil der Patienten mit FTD werden häufige Gänge zur Toilette beobachtet (Bathgate, D., 2001, Greck, J., 2000), was oft als perseveratives oder ritualistisches Verhalten gedeutet wird. Zumindest bei einigen Patienten könnte hierfür jedoch auch ein Verlust der Blasenkontrolle verantwortlich sein. In diesen Fällen wäre es sinnvoll, über einen möglichst frühen Behandlungsansatz mit muskarinergen M3-selektiven Rezeptor-Antagonisten nachzudenken, die unwillkürliche Blasenkontraktionen verhindern und sich bereits als erfolgreiche Therapie der Dranginkontinenz erwiesen haben (Staskin, D. R., 2005).

Der Verlauf Die Ergebnisse der Längsschnittstudie lassen darauf schließen, dass sich das geringe Maß der extrapyramidalmotorischen Störungen bei den Patienten mit SD auch mit Progression der Krankheit nicht wesentlich verändert. Bei den Patienten mit FTD scheinen die EPMS dagegen leicht zuzunehmen. Die Studie erweckt den Eindruck, dass die EPMS bei den Patienten mit PPA am schnellsten fortschreiten. Aufgrund der jeweils hohen Standardabweichungen und der geringen Anzahl an Patienten ergaben sich hier jedoch keine signifikanten Unterschiede. Allein der signifikante Unterschied bezüglich der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr innerhalb der größten Stichprobe der Patienten mit FTD deutet darauf hin, dass an dieser Stelle erneute Untersuchungen mit umfangreicheren Patientenkollektiven durchgeführt werden sollten, um die Veränderungen im Krankheitsverlauf der FTLD noch besser herausarbeiten zu können.

Interessant ist, dass nach Ablauf eines Jahres die Patienten mit PPA und mit FTD mit ungefähr gleichen Werten von 0,8-0,9 Punkten auf der Punkteskala nach Hoehn und Yahr eingeschätzt wurden, im Vergleich zu den Patienten mit SD mit 0 Punkten (Tabelle 8).

Im kognitiven Bereich besteht bei Betrachtung der vorliegenden Studienergebnisse der Verdacht, dass sich bei den Patienten mit FTD die Defizite etwas schneller verstärken als bei den restlichen Patienten (Tabelle 8). Hierbei muss natürlich berücksichtigt werden, dass die Patienten mit FTD die größte Gruppe darstellten und es somit leichter war, signifikante Werte zu

berechnen. Dennoch wiesen die Patienten mit FTD, wie oben erwähnt, z.B. einen hoch signifikanten Punkteabfall im MMST wie auch eine hoch signifikante Verschlechterung im Uhrentest auf. Zusätzlich erreichten sie nach einem Jahr die geringste Punktzahl bei der FAB.

Die Patienten mit SD verschlechterten sich wie erwartet v.a. in den Bereichen der Wortflüssigkeit, des Benennens und des nonverbalen Gedächtnisses (Tabelle 8).

In dieser Studie waren die Ergebnisse von Frauen und Männern sehr gut miteinander vergleichbar, da sich die beiden Geschlechter nur geringfügig im Manifestationsalter unterschieden, und eine gleiche Krankheitsdauer von 4,4 Jahren vorlag. Der Vergleich von Frauen und Männern in der vorliegenden Studie lässt somit möglicherweise den Schluss zu, dass Männer motorisch und kognitiv schneller abbauen, d.h. dass die Erkrankung bei ihnen rascher progredient verläuft als bei den Frauen (Tabelle 9).

4.2 Vergleich mit anderen Studien zu diesem Thema

Im Folgenden sollen wichtige andere Studien zu diesem Thema erläutert und mit unserer Untersuchung verglichen werden, wobei ein direkter Vergleich aufgrund andersartiger Patientenkollektive, unterschiedlich schwer und lang erkrankten Patienten und verschiedener Methoden natürlich nicht möglich ist.

In einer in den 90er Jahren durchgeführten longitudinalen Beobachtungsstudie in Frankreich, die sich über einen Zeitraum von 2 bis 6 Jahren erstreckte und 74 Patienten mit FTLD einschloss, wurde bei Studienbeginn bezüglich EPMS eine Prävalenz von 40% ermittelt (Pasquier, F., 1999). Auch wenn hier kein direkter Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie möglich ist, da in der französischen Studie nicht die UPDRS-III als Maßstab für die EPMS verwendet und auch nicht nach Subtypen der FTLD differenziert wurde, so war die Prävalenz von EPMS bei den Patienten unserer Studie dennoch größer, denn nur 4 von 58 Patienten erhielten in der motorischen Untersuchung der UPDRS ein Ergebnis von 0 Punkten. Dies ist wahrscheinlich darauf zu-

rückzuführen, dass bei der französischen Studie der Schwerpunkt nicht auf die Erfassung von EPMS gelegt wurde und bei einer klinischen Routineuntersuchung leichte Parkinson-Symptome übersehen werden können.

In der follow-up Untersuchung der französischen Studie wurden die EPMS als konstant und das Vorhandensein einer Hemiparese als relativ häufiges Merkmal beschrieben. Diese Feststellungen decken sich nicht mit den Ergebnissen unserer Studie, in der unter Berücksichtigung der gesamten Patienten der Längsschnittstudie eine tendenzielle Verschlechterung der EPMS erkannt wurde und Paresen nur in einzelnen Fällen auftraten.

Dagegen litten die in Frankreich untersuchten Patienten wie die Patienten unserer Studie bereits zu Beginn der Erkrankung oft an einer Inkontinenz mit einer Prävalenz von 44%. Primitivreflexe waren im Vergleich zu unserer Studie in der französischen Studie mit einer Prävalenz von 31% deutlich häufiger auslösbar.

In einer in den Jahren von 1994 bis 2002 durchgeführten Studie in Holland, in der 245 Patienten mit FTLD klinisch untersucht wurden, ergab sich in den frühen Krankheitsstadien der Patienten für das Vorliegen von EPMS eine Prävalenz von 14% (Rosso, S. M., 2003). Im Verlauf der Krankheit entwickelten hingegen die meisten Patienten dieser Studie ein hypokinetisch-rigides Syndrom, wie es auch bei den Patienten unserer Studie zu beobachten war. Die Patienten der niederländischen Studie wiesen mit 58,0 Jahren ein durchschnittlich niedrigeres Manifestationsalter auf als die Patienten unserer Studie mit 64,5 Jahren, wodurch wahrscheinlich nach einer ungefähr gleichen Krankheitsdauer bis zur klinischen Untersuchung von ca. 4 Jahren in beiden Studien die EPMS bei den holländischen Patienten noch etwas weniger ausgeprägt bzw. schwerer identifizierbar waren. Auch lag der Fokus der niederländischen Studie nicht auf der Erforschung der klinischen Charakteristika der Patienten, und es wurde nicht zwischen den klinischen Subtypen der FTLD differenziert.

Von gelegentlichen EPMS bei Patienten mit FTLD, die in diesem Fall bei 25% der Patienten auftraten, wird in einer weiteren Studie berichtet (Mott, R. T., 2005). Eine sorgfältige neurologische Untersuchung konnte hier jedoch nicht durchgeführt werden, da es sich um eine retrospektive Studie handelte.

In einer im Jahr 2007 veröffentlichten italienischen Studie über die Prävalenz von EPMS bei Patienten mit FTD, in der ebenfalls die motorische Untersuchung der UPDRS angewandt wurde, wurden bei 22,7% der 75 Patienten EPMS festgestellt (Padovani, A., 2007). Das Hauptsymptom dieser Patienten war die Bradykinese in 76,5% der Fälle, gefolgt vom Rigor, der bei 64,7% der Patienten auftrat und dem Tremor, dessen Prävalenz nur 29,4% betrug. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Ergebnissen unserer Studie, so fällt besonders neben dem, wie auch in unserer Studie, dominanten Symptom der Akinese die gleichfalls relativ starke Präsenz des Rigors bei den Patienten der italienischen Studie auf.

In einer bereits angesprochenen Studie zur Neuropathologie von FTLD wurden bei 8 von 12 Patienten EPMS beobachtet (Mann, D. M., 1993). Diese Symptome traten besonders früh bei Patienten mit ausgeprägter striatärer Degeneration auf. Mit Krankheitsprogression entwickelten schließlich alle Patienten dieser Studie neurologische Symptome einer Akinese, eines Rigors wie auch eines Tremors. Eine schwerpunktmäßige Verteilung der EPMS wird jedoch nicht erwähnt.

In einer anderen Studie wurden Patienten mit FTLD und dem pathologischen Subtyp der neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) auf EPMS hin untersucht (Cairns, N. J., 2004). Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie hatte zu Lebzeiten von den drei klinischen prototypischen Syndromen der FTLD die Diagnose FTD erhalten. Bei 8 der 10 Patienten dieser Studie wurden EPMS gefunden. Diese Ergebnisse stimmen relativ gut mit denen unserer Studie überein.

Der Nucleus caudatus war bei den Patienten mit NIFID oft von einer schweren Atrophie betroffen, und die subkortikalen Kerne einschließlich der Ba-

salganglien und des Thalamus waren in allen Fällen in unterschiedlichem Ausmaß atrophisch. Die Schwere und die Verteilung der anatomischen Veränderungen ließen sich in jener Studie den klinischen Symptomen zuordnen (Cairns, N. J., 2004), was ebenfalls bei den übrigen Subtypen der FTLD zu vermuten bleibt.

5 der 10 Patienten mit NIFID wiesen eine ideomotorische Apraxie und ebenfalls 5 Patienten Augenmotilitätsstörungen auf. Hiermit waren diese beiden Symptome etwas häufiger vorhanden als bei den Patienten unserer Studie. Eine Hyperreflexie wurde in der Studie zur NIFID in 100% der Fälle beobachtet, und Primitivreflexe waren ein häufiges Symptom. In unserer Studie waren Primitivreflexe dagegen nur bei 14% der Patienten mit FTD auslösbar, und auffällige MER wurden nur bei 26% der Patienten mit FTD beschrieben. Diese Unterschiede könnten dadurch erklärbar sein, dass die NIFID einem histopathologischen Spezialtyp entspricht, während die Aufteilung unserer Studie nach klinischen Diagnosen erfolgte, womit ein direkter Vergleich zwischen den beiden Studien erschwert wird.

Eine finnische Studie an Patienten mit FTD lässt sich relativ gut mit unserer Studie vergleichen, weil zur Bestimmung der EPMS ebenfalls die motorische Untersuchung der UPDRS verwendet wurde (Rinne, J. O., 2002). Bei allen 12 Patienten waren EPMS nachweisbar. Der durchschnittliche UPDRS-Score betrug $21,0 \pm 11,2$. Es lag somit eine leichte extrapyramidal-motorische Symptomatik vor, und die Spannweite auf der UPDRS-Skala war relativ breit. Akinese und Rigor waren die typischen Befunde, während ein Tremor nur bei 2 Patienten zu beobachten war. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den Ergebnissen unserer Studie überein. Lediglich bei 2 von 35 Patienten mit FTD unserer Studie waren keine EPMS zu erkennen. Allein der in unserer Studie berechnete mittlere UPDRS-Score für die Patienten mit FTD war etwas niedriger, was unter Umständen darauf zurückzuführen ist, dass die Patienten unserer Studie etwas jünger waren und eine geringere Krankheitsdauer aufwiesen als die finnische Vergleichsgruppe. Im MMST erreichten die Patienten unserer Studie 23,0 Punkte im Vergleich zu den Patienten der

finnischen Studie mit 20,5 Punkten.

Das Ziel der in Finnland durchgeführten Studie bestand darin, die EPMS von Patienten mit FTD in Relation zur Funktion striataler Dopamin-Transporter zu setzen, die an der Wiederaufnahme von Dopamin beteiligt sind (Rinne, J. O., 2002). Hierbei stellte sich wie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom eine Beeinträchtigung der nigrostriatalen dopaminergen Bahnen bei Patienten mit FTD heraus, wobei die Projektionen zum Putamen und zum Nucleus caudatus in gleichem Maße gestört waren. Die reduzierte Funktion der präsynaptischen Dopamin-Transporter im Putamen und Nucleus caudatus zeigte dabei eine signifikante negative Korrelation zum Grad der EPMS, d.h. je größer der UPDRS-Score war, desto geringer war die Funktion der Dopamin-Transporter.

Bereits einige Jahre zuvor war in der funktionellen Bildgebung bei Patienten mit FTLD ein Verlust präsynaptischer dopaminergener Marker sowie eine Hochregulation striataler dopaminergener Rezeptoren beschrieben worden (Foster, N. L., 1997).

In einer weiteren longitudinalen französischen Studie, die sich über den Zeitraum der Jahre 1996 bis 2005 hin erstreckte und ebenfalls nur Patienten mit FTD einschloss, wurden 61 Patienten zu Beginn der Studie einer neurologischen Untersuchung unterzogen (Le Ber, I., 2006). Diese wiesen, wie die Patienten unserer Studie, zum Zeitpunkt der Untersuchung eine leichte Demenz auf. Bei 18% der Patienten waren EPMS nach durchschnittlich 5,2 Jahren Krankheitsdauer erkennbar. Die Patienten der französischen Studie waren im Vergleich zu den Patienten unserer Studie etwas jünger, die Prävalenz von EPMS jener Studie war dennoch erheblich niedriger als die von uns ermittelte. Eine Gemeinsamkeit zu der vorliegenden Studie besteht im deutlichen Überwiegen eines akinetisch-rigiden Syndroms im Vergleich zum Tremor, der jedoch bei den Patienten der französischen Studie mit einem Anteil von 40% an EPMS noch viel häufiger vorhanden war als in unserer Studie, in der er ein seltenes Symptom darstellte.

Nach einer mit unserer Studie vergleichbaren Krankheitsdauer von 4,0 Jah-

ren waren Primitivreflexe bei den Patienten der französischen Studie auch ein eher seltenes Merkmal, aber mit 10 bis 36% etwas häufiger auslösbar als bei den Patienten unserer Studie.

13% der Patienten waren harninkontinent, und 5% litten an Augenmotilitätsstörungen. Diesbezüglich wurden in unserer Studie höhere Prävalenzraten ermittelt.

In einer bereits angesprochenen Studie zur pathologischen Grundlage der SD erfüllten 18 Patienten die klinischen Kriterien für die SD (Davies, R. R., 2005). Bei keinem dieser Patienten waren EPMS aufgetreten. Die 16 Patienten mit SD unserer Studie wiesen von den gesamten Patienten die geringsten, aber doch sehr leichte EPMS auf. Nur 2 Patienten von ihnen erhielten einen UPDRS-Score von 0 Punkten. Hierzu ist zu sagen, dass die Patienten unserer Studie ein höheres Manifestationsalter vorwiesen und in der zu vergleichenden Studie wiederum wahrscheinlich nicht explizit auf neurologische Symptome hin, z.B. mit Hilfe einer standardisierten Untersuchung wie der UPDRS-III, untersucht worden war. Die Vermutung der vorliegenden Arbeit wird jedoch gestärkt, dass EPMS bei Patienten mit SD nur sehr gering bis nicht ausgeprägt sind.

In Bezug auf die PPA entwickelten in einer Studie 5 von 10 Patienten apraktische und extrapyramidale Symptome (Kertesz, A., 2003). In unserer Studie waren dagegen bei 10 von 10 Patienten EPMS zu beobachten, während eine Apraxie etwas seltener auftrat.

In der Literatur ist bei den Patienten mit PPA in den ersten beiden Krankheitsjahren zunächst ein isoliertes sprachliches Defizit beschrieben, in einigen Fällen fielen jedoch EPMS vor Ablauf der ersten zwei Jahre auf (Kertesz, A., 2006). Die Patienten mit PPA wurden in unserer Studie nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 3,3 Jahren erstmalig untersucht. Zu diesem Zeitpunkt ist anzunehmen, dass die EPMS bereits weiter fortgeschritten waren.

Sowohl die Dysarthrie als auch die motorische Apraxie werden als weite-

re mögliche prominente Symptome genannt (Kertesz, A., 2006), die in der vorliegenden Studie nach einem Jahr bei 50% der Patienten mit PPA zu beobachten waren.

4.3 Kurzer Vergleich mit Morbus Alzheimer in Bezug auf neurologische Charakteristika

Die Alzheimer Demenz ist die häufigste Demenzerkrankung. Ihre Inzidenz und Prävalenz steigen mit dem Lebensalter stark an, sie kann aber auch schon vor dem 65. Lebensjahr beginnen. In diesem Fall spricht man von AD mit frühem Beginn, nach dem 65. Lebensjahr von AD mit spätem Beginn. Ihre Kernsymptome bilden kognitive Defizite mit Störungen des Gedächtnisses, des visuell-räumlichen Denkens und der Sprache (Schmidtke, K., 2005). Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen können u.a. jedoch zum klinischen Bild hinzutreten, womit eine Abgrenzung zu den FTLD bei einigen Patienten erschwert wird (Heidler-Gary, J., 2007).

In einer Studie, deren Ziel es war, nach initialen klinischen Kriterien zur Differenzierung zwischen FTLD und AD zu suchen, wurden 30 Patienten mit FTLD 30 Patienten mit AD und jeweils entsprechenden Werten im MMST gegenübergestellt (Rosen, H. J., 2002). Dieser Vergleich ergab folgende Ergebnisse:

- **EPMS** waren stärker bei den Patienten mit FTLD ausgeprägt. Die Akinese stellte sich hierbei in der logistischen Regressionsanalyse als wertvolles Merkmal zur Unterscheidung zwischen den beiden Demenztypen heraus. Sie war bei 35% der Patienten mit FTLD nachweisbar im Vergleich zu den Patienten mit AD, von denen nur 7% eine Akinese aufwiesen.
- **Primitivreflexe** waren mit einer Prävalenz von 25% bei den Patienten mit FTLD etwas weniger häufig auslösbar als bei den Patienten mit AD mit einer Prävalenz von 31%.

- Ein signifikanter Unterschied ergab sich bezüglich der **Harninkontinenz**, an der 38% der Patienten mit FTLD litten im Vergleich zu lediglich 11% der Patienten mit AD.

Die obigen Ergebnisse lassen sich gut mit denen unserer Studie in Einklang bringen. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse hinsichtlich der Primitivreflexe der Patienten mit FTLD unserer Studie und der vorliegenden Studie, so ergibt sich für die Patienten unserer Studie mit 11% eine noch geringere Prävalenz. Auch die Harninkontinenz war mit einer Prävalenz von 24% bei den Patienten unserer Studie etwas weniger ausgeprägt als bei den Patienten der Vergleichsstudie.

Eine weitere Studie, die sich auf die Untersuchung von Verhaltensunterschieden zwischen insgesamt 80 Patienten mit AD, FTD, SD und PPA konzentrierte, kam zu dem Ergebnis, dass in frühen Krankheitsstadien der genannten Erkrankungen die Inkontinenz als charakteristisches Kernmerkmal der FTD zu betrachten ist, während sie sich bei der PPA als uncharakteristisches Merkmal herausstellte. Weder bei Patienten mit SD noch bei Patienten mit AD wurde die Inkontinenz als erwartetes Charakteristikum angegeben (Heidler-Gary, J., 2007).

Zur Bestimmung der Prävalenz und der Progression von EPMS wurden in einer Multicenter-Studie 474 Patienten mit AD in frühen Krankheitsstadien halbjährlich mit Hilfe der UPDRS untersucht (Scarmeas, N., 2004). Hierbei wurde in der ersten Untersuchung bei 13% der Patienten mindestens ein Anzeichen für ein EPMS bemerkt. In der letzten Untersuchung, die durchschnittlich 3,6 Jahre später durchgeführt wurde, war dieser Anteil auf 36% der Patienten gestiegen. Im Vergleich zu den Patienten mit FTLD unserer Studie waren die EPMS bei den Patienten mit AD wesentlich geringer ausgeprägt. Der Anstieg des UPDRS-Scores innerhalb von einem Jahr um 3% der maximal erreichbaren Punktzahl ist dagegen mit unserer Studie unter Berücksichtigung der Ergebnisse der gesamten Patienten der Längsschnittstudie vergleichbar. Die schnellste Progression war bezüglich der EPMS bei

den Patienten mit AD im Ausmaß der Akinese zu erkennen, gefolgt vom Rigor und schließlich vom Tremor, der, wie auch bei den Patienten mit FTLD, das seltenste EPMS mit der geringsten jährlichen Verschlechterungsrate darstellte.

4.4 Fehlerquellen dieser Studie

Die Patienten der vorliegenden Studie entstammen dem Patientengut einer psychiatrischen Klinik. Daher wurden sicherlich Patienten mit offenkundigen neurologischen Symptomen von vorneherein etwas weniger erfasst.

Ein weiteres Problem dieser Studie stellen die geringen Fallzahlen dar. Obwohl die Anzahl der Patienten mit FTLD in der Querschnitt- und Längsschnittstudie relativ groß war, so ergaben sich dennoch durch die Unterteilung in die drei Subtypen gerade bei der longitudinalen Studie teilweise sehr kleine Gruppen. Es ist zu vermuten, dass sich durch den kleinen Stichprobenumfang in einigen Fällen weniger signifikante Werte ergeben haben. Aus diesem Grund konnten oftmals nur Tendenzen beschrieben werden, die weitergehende Untersuchungen erforderlich machen.

Die an dieser Studie teilnehmenden Patienten wurden im Durchschnitt mit einer leichten Demenz beurteilt. Es fanden sich allerdings unter den Patienten auch solche, die nach der CDR-Skala mit einer fraglichen oder einer schweren Demenz eingestuft wurden. Die Ergebnisse der 4 Patienten mit einer schweren Demenz (CDR=3) hoben sich jedoch nicht von den Ergebnissen der anderen Patienten ab, und nur einer dieser Patienten wurde mit in die Längsschnittstudie aufgenommen.

Am Ende der Diskussion wurde ein Vergleich zwischen den Patienten mit FTLD unserer Studie und Patienten mit AD gezogen. In der vorliegenden Studie wurden aber nicht zugleich auch Patienten mit AD untersucht, so dass in diesem Fall kein direkter Vergleich möglich ist.

4.5 Konklusion

Nach den aktuellen klinisch-diagnostischen Kriterien (Neary, D., 1998) unterstützen die EPMS Akinese, Rigor und Tremor die Diagnosen aller drei Subtypen der FTLD. Den Ergebnissen unserer Studie zufolge sind bei ausführlicher neurologischer Untersuchung bereits in frühen Krankheitsstadien der Patienten mit FTLD überwiegend leichte EPMS zu beobachten. Dass in anderen Studien für das Vorliegen von EPMS bei Patienten mit FTLD eine Prävalenz zwischen 14 und 80% angegeben wird, könnte dafür sprechen, dass EPMS bei gewöhnlichen klinischen Untersuchungen eventuell übersehen werden.

Aus den Ergebnissen unserer Studie wie auch der vergleichenden Studien lässt sich schließen, dass EPMS v.a. bei Patienten mit FTD und mit PPA vorhanden zu sein scheinen, wobei eine hohe Prävalenz der Akinese bestätigt wird. Der Tremor stellte dagegen ein seltenes Symptom dar.

Primitivreflexe waren bei den Patienten unserer Studie ebenfalls nur in wenigen Fällen auslösbar. Der Vergleich mit anderen Studien ergibt eine Prävalenz von 10 bis 36%, womit sich die Patienten mit FTLD z.B. kaum von den Patienten mit AD unterscheiden.

Das Ziel diagnostischer Kriterien sollte darin bestehen, dem Kliniker so früh wie möglich das Diagnostizieren einer Krankheit zu ermöglichen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie erweisen sich die derzeitigen diagnostischen Kriterien in Bezug auf neurologische Symptome im diagnostischen Prozess jedoch nicht als sehr hilfreich, insbesondere, wenn es sich um die Stellung der exakten Diagnose unter den Subtypen der FTLD handelt. Gemäß der vorliegenden Ergebnisse erscheint die Aufnahme der Kriterien Tremor und Primitivreflexe in die unterstützenden diagnostischen Merkmale der FTLD nicht als sinnvoll.

Darüber hinaus könnten die vermuteten Unterschiede in Bezug auf die EPMS bei den drei klinischen Prägnanztypen der FTLD die Basis für weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven bilden, um die Symptome Akinese, Rigor und Tremor nicht mehr als Charakteristika der SD festzulegen und um die nach den Ergebnissen unserer Studie wahrscheinlich schnellste

Progression der EPMS bei Patienten mit PPA zu bestätigen.

Ferner sollte die Inkontinenz nicht als allgemeines Charakteristikum von Patienten mit FTLD bezeichnet werden, sondern es sollte darauf hingewiesen werden, dass anzunehmen ist, dass v.a. Patienten mit FTD an dieser leiden. Da sich bezüglich der Inkontinenz in unserer Studie kein signifikanter gruppenspezifischer Unterschied ergab, wären hier auch weiterführende Studien wünschenswert.

Der bisher nur wenig untersuchte und in unserer Studie angedeutete Unterschied in der Krankheitsprogression zwischen Frauen und Männern mit FTLD würde sich gleichfalls gut für nachfolgende Untersuchungen mit größeren Fallzahlen eignen.

5 Zusammenfassung

Die frühe und korrekte diagnostische Differenzierung zwischen der FTD, SD und PPA als der drei klinisch definierten Prägnanztypen der FTLD ist häufig sehr schwierig. In dieser Arbeit wurden neurologische Charakteristika sowie deren Verlauf mit Schwerpunkt auf extrapyramidalmotorische Störungen bei Patienten mit FTLD systematisch untersucht, um mögliche Unterscheidungsmerkmale der verschiedenen Krankheitsbilder herauszuarbeiten.

Die aus dem Zentrum für kognitive Störungen des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München stammenden 77 Patienten mit FTLD und einer durchschnittlich leichten Demenz (49 Patienten mit FTD, 16 mit SD und 12 mit PPA) erhielten im Zeitraum von 2002 bis 2005 eine neuropsychologische und psychiatrische Untersuchung und zusätzlich eine ausführliche neurologische Untersuchung in der neurologischen Ambulanz der gleichen Universität. Die EPMS wurden hierbei anhand der motorischen Untersuchung der UPDRS beurteilt. 22 dieser Patienten (13 Patienten mit FTD, 5 mit SD und 4 mit PPA) wurden nach einem Jahr wiederholt untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie ergaben, dass leichte EPMS bereits in frühen Krankheitsstadien der Patienten mit FTLD vorhanden waren. Bei den Patienten mit FTD und mit PPA waren diese stärker ausgeprägt als bei den Patienten mit SD. Die Akinese stellte das vorherrschende Symptom dar, wohingegen ein Tremor nur in seltenen Fällen zu beobachten war.

Primitivreflexe gehörten in unserer Studie nicht zum typischen Krankheitsbild der Patienten. Weiterhin waren von einer Inkontinenz v.a. die Patienten mit FTD betroffen.

Während die Patienten mit PPA die schnellste Progression in Bezug auf EPMS aufwiesen, gefolgt von den Patienten mit FTD, waren bei den Patienten mit SD nach einem Jahr keine Veränderungen zu erkennen. Unter Berücksichtigung der kognitiven Tests wie auch der motorischen Untersuchungen ergab sich ein tendenziell schnelleres Fortschreiten der Symptomatik bei den männlichen Patienten.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schließen, dass die Kriterien Tremor und Primitivreflexe für die Diagnosestellung der FTLD nicht sehr

hilfreich sind. Darüber hinaus ist über eine differenziertere Beschreibung der klinisch-diagnostischen Kriterien für jeden der drei Prägnanztypen der FTLD nachzudenken.

Die in dieser Studie ermittelte spezifische schwerpunktmäßige Verteilung der neurologischen Symptome auf die FTD, SD und PPA mit deren jeweils unterschiedlicher Entwicklung sollte in nachfolgenden Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden, ebenso wie die anzunehmende schnellere Progressionsrate bei den männlichen Patienten.

6 Anhang

	Frontotemporale Demenz (FTD)	Nicht-flüssige progressive Aphasie (NFPA)	Semantische Demenz (SD)
I. Kernsymptome			
	A. schleichender Beginn, langsame Progredienz	A. schleichender Beginn, langsame Progredienz	A. schleichender Beginn, langsame Progredienz
	B. frühzeitig: Einschränkung des Sozialverhaltens, Einschränkung der Regulation sozialer Beziehungen, emotionale Verflachung, Verlust der Einsicht	B. nichtflüssige Spontansprache mit Agrammatismus, phonematischen Paraphasien oder Anomie	B.1. flüssige, inhaltsleere Spontansprache
			B.2. Verlust von Wortbedeutungen (beeinträchtigt Benennen und Verständnis)
			B.3. semantische Paraphasien und/oder
			C.1. Prosopagnosie und/oder
			C.2. assoziative Agnosie
			D. unbeeinträchtigt: perzeptives Vergleichen oder Reproduktion
			E. unbeeinträchtigt: Wortwiederholung
			F. unbeeinträchtigt: Lesen, Schreiben von gehörten orthographisch regulären Worten
II. Unterstützende Merkmale			
Verhalten	A.1. nachlassende Hygiene/Selbstfürsorge	A.1. Frühphase: erhaltene soziale Funktionen	A.1. Verlust von Empathie
	A.2. Rigidität	A.2. Spätphase: Verhaltensänderung ähnlich wie bei FTD	A.2. Denkeinengung, überwertige Ideen
	A.3. Ablenkbarkeit, fehlende Ausdauer		A.3. unangemessene Sparsamkeit bis Geiz
	A.4. Hyperoralität, verändertes Ernährungsverhalten		
	A.5. perseverierendes und stereotypes Verhalten		
	A.6. Utilisationsverhalten (nicht-intendiertes Verhalten unter (externer) Stimuluskontrolle)		

Tabelle 12: Konsensus-Kriterien für frontotemporale lobäre Degenerationen (Neary et al. 1998)

	Frontotemporale Demenz (FTD)	Nicht-flüssige progressive Aphasie (NFPA)	Semantische Demenz (SD)
Sprache	B.1a. Spontane, verarmte Sprache oder 1b. Logorrhoe	B.1. Stottern oder orale Apraxie	B.1. Logorrhoe
	B.2. Stereotypie	B.2. beeinträchtigtes Wiederholen	B.2. idiosynkratischer Wortgebrauch
	B.3. Echolalie	B.3. Alexie, Agraphie	B.3. Fehlen phonematischer Paraphasien
	B.4. Perseveration	B.4. anfangs erhaltenes Wortverständnis	B.4. Dyslexie und Dysgraphie
	B.5. Mutismus	B.5. später Mutismus	B.5. erhaltene Kalkulation (Rechenfähigkeit)
Neurologische Befunde, vegetative Symptome	C.1. Primitivreflexe	C. Kontralaterale Primitivreflexe, Akinese, Rigidität, Tremor	C.1. allenfalls spät auftretende Primitivreflexe
	C.2. Inkontinenz		C.2. Akinese, Rigidität, Tremor
	C.3. Akinese, Rigidität, Tremor		
	C.4. niedriger/labiler Blutdruck		
Neuropsychologische Befunde	D.1. deutliche Einschränkung frontaler Funktionen ohne schwere Amnesie, Aphasie oder visuospatiale Störung	D.1. nichtflüssige Aphasie ohne schwere Amnesie, Aphasie oder visuospatiale Störung	E.1. tiefgreifende semantische Störung, manifestiert im Wortverständnis, Benennen und/oder Gesichts- und Objekt-Erkennen
			E.2. weitgehend intakte Phonologie, Syntax, einfache perzeptive Reizverarbeitung, räumliche Fähigkeiten, Alltagsgedächtnis
EEG	D.2. unauffällig	D.2. unauffällig, evtl. geringe asymmetrische Verlangsamung	F. unauffällig
Zerebrale Bildgebung	D.3. dominierende frontale oder anterior-temporale Atrophie	D.3. asymmetrische Veränderungen hauptsächlich der dominanten Hemisphäre	G. überwiegend anterior-temporale Veränderungen (symmetrisch oder asymmetrisch)
III. Unterstützende Merkmale für FTLD insgesamt			
	A. Beginn vor 65. Lj., positive Familienanamnese B. Bulbärparalyse, muskuläre Schwäche, Faszikulationen (bei MND)		
IV. Ausschlusskriterien			
Anamnestisch	A.1. abrupter Beginn, iktale Ereignisse A.2. SHT mit Manifestation assoziiert A.3. frühe, schwere Amnesie A.4. räumliche Orientierungsstörung A.5. Logoklonien, festinierende Prosodie A.6. Myoklonien A.7. kortikospinal erklärbares muskuläre Schwäche A.8. zerebelläre Ataxie A.9. Choreoathetose		
in der Bildgebung	B.1. überwiegend postzentrale oder multifokale Läsionen		
im Labor	B.2. Hinweise auf metabolische oder entzündliche Ursachen		
relative Ausschlusskriterien			
klassische Alkohol-Anamnese, Hypertonie, Anamnese vaskulärer Erkrankungen			

Tabelle 13: Konsensus-Kriterien für frontotemporale lobäre Degenerationen (Neary et al. 1998) (Fortsetzung)

Tabelle 14: UPDRS-III-Subscores der Patienten unserer Studie

	Punkte	FTD		SD		PPA		Gesamt	
		Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl
UPDRS 18	0	25,71	9	61,54	8	10,00	1	31,03	18
	1	51,43	18	23,08	3	40,00	4	43,10	25
	2	14,29	5	15,38	2	30,00	3	17,24	10
	3	8,57	3	0,00	0	20,00	2	8,62	5
UPDRS 19	0	17,14	6	53,85	7	30,00	3	27,59	16
	1	57,14	20	30,77	4	40,00	4	48,28	28
	2	17,14	6	7,69	1	20,00	2	15,52	9
	3	5,71	2	7,69	1	10,00	1	6,90	4
	4	2,86	1	0,00	0	0,00	0	1,72	1
UPDRS 20 G	0	100,00	35	100,00	13	100,00	10	100,00	58
UPDRS 20 RH	0	94,29	33	100,00	13	80,00	8	93,10	54
	1	2,86	1	0,00	0	10,00	1	3,45	2
	2	2,86	1	0,00	0	10,00	1	3,45	2
UPDRS 20 LH	0	94,29	33	100,00	13	80,00	8	93,10	54
	1	2,86	1	0,00	0	20,00	2	5,17	3
	2	2,86	1	0,00	0	0,00	0	1,72	1
UPDRS 20 RF	0	97,14	34	100,00	13	90,00	9	96,55	56
	1	0,00	0	0,00	0	10,00	1	1,72	1
	2	2,86	1	0,00	0	0,00	0	1,72	1
UPDRS 20 LF	0	97,14	34	100,00	13	100,00	10	98,28	57
	2	2,86	1	0,00	0	0,00	0	1,72	1
UPDRS 21 R	0	80,00	28	100,00	13	80,00	8	84,48	49
	1	20,00	7	0,00	0	20,00	2	15,52	9
UPDRS 21 L	0	82,86	29	100,00	13	80,00	8	86,21	50
	1	14,29	5	0,00	0	20,00	2	12,07	7
	2	2,86	1	0,00	0	0,00	0	1,72	1
UPDRS 22 N	0	85,29	29	92,31	12	100,00	10	89,47	51
	1	2,94	1	7,69	1	0,00	0	3,51	2
	2	8,82	3	0,00	0	0,00	0	5,26	3
	3	2,94	1	0,00	0	0,00	0	1,75	1
UPDRS 22 ROE	0	68,57	24	92,31	12	50,00	5	70,69	41
	1	14,29	5	7,69	1	40,00	4	17,24	10
	2	17,14	6	0,00	0	10,00	1	12,07	7
UPDRS 22 LOE	0	74,29	26	84,62	11	50,00	5	72,41	42
	1	20,00	7	15,38	2	50,00	5	24,14	14
	2	5,71	2	0,00	0	0,00	0	3,45	2
UPDRS 22 RUE	0	82,86	29	92,31	12	90,00	9	86,21	50
	1	11,43	4	7,69	1	10,00	1	10,34	6
	2	5,71	2	0,00	0	0,00	0	3,45	2

Tabelle 14: UPDRS-III-Subscores der Patienten unserer Studie

	Punkte	FTD		SD		PPA		Gesamt	
		Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl
UPDRS 22 LUE	0	82,86	29	92,31	12	90,00	9	86,21	50
	1	11,43	4	7,69	1	10,00	1	10,34	6
	2	5,71	2	0,00	0	0,00	0	3,45	2
UPDRS 23 R	0	47,06	16	58,33	7	50,00	5	50,00	28
	1	29,41	10	41,67	5	40,00	4	33,93	19
	2	11,76	4	0,00	0	10,00	1	8,93	5
	3	11,76	4	0,00	0	0,00	0	7,14	4
UPDRS 23 L	0	44,12	15	58,33	7	50,00	5	48,21	27
	1	35,29	12	41,67	5	50,00	5	39,29	22
	2	17,65	6	0,00	0	0,00	0	10,71	6
	3	2,94	1	0,00	0	0,00	0	1,79	1
UPDRS 24 R	0	47,06	16	66,67	8	40,00	4	50,00	28
	1	38,24	13	33,33	4	50,00	5	39,29	22
	2	5,88	2	0,00	0	10,00	1	5,36	3
	3	8,82	3	0,00	0	0,00	0	5,36	3
UPDRS 24 L	0	47,06	16	66,67	8	40,00	4	50,00	28
	1	41,18	14	33,33	4	60,00	6	42,86	24
	2	11,76	4	0,00	0	0,00	0	7,14	4
UPDRS 25 R	0	44,12	15	66,67	8	20,00	2	44,64	25
	1	35,29	12	25,00	3	60,00	6	37,5	21
	2	14,71	5	8,33	1	20,00	2	14,29	8
	3	5,88	2	0,00	0	0,00	0	3,57	2
UPDRS 25 L	0	44,12	15	58,33	7	20,00	2	42,86	24
	1	44,12	15	33,33	4	60,00	6	44,64	25
	2	11,76	4	8,33	1	20,00	2	12,50	7
UPDRS 26 R	0	47,06	16	75,00	9	50,00	5	53,57	30
	1	35,29	12	25,00	3	30,00	3	32,14	18
	2	11,76	4	0,00	0	10,00	1	8,93	5
	3	5,88	2	0,00	0	10,00	1	5,36	3
UPDRS 26 L	0	50,00	17	75,00	9	50,00	5	55,36	31
	1	35,29	12	25,00	3	40,00	4	33,93	19
	2	11,76	4	0,00	0	0,00	0	7,14	4
	3	2,94	1	0,00	0	10,00	1	3,57	2
UPDRS 27 R	0	85,71	30	92,31	12	80,00	8	86,21	50
	1	5,71	2	0,00	0	10,00	1	5,17	3
	2	5,71	2	0,00	0	0,00	0	3,45	2
	3	2,86	1	7,69	1	0,00	0	3,45	2
	4	0,00	0	0,00	0	10,00	1	1,72	1

Tabelle 14: UPDRS-III-Subscores der Patienten unserer Studie

	Punkte	FTD		SD		PPA		Gesamt	
		Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl
UPDRS 27 L	0	85,29	29	92,31	12	80,00	8	85,96	49
	1	5,88	2	0,00	0	10,00	1	5,26	3
	2	5,88	2	0,00	0	0,00	0	3,51	2
	3	2,94	1	7,69	1	0,00	0	3,51	2
	4	0,00	0	0,00	0	10,00	1	1,75	1
UPDRS 28	0	37,14	13	69,23	9	20,00	2	41,38	24
	1	54,29	19	30,77	4	60,00	6	50,00	29
	2	5,71	2	0,00	0	10,00	1	5,17	3
	3	2,86	1	0,00	0	0,00	0	1,72	1
	4	0,00	0	0,00	0	10,00	1	1,72	1
UPDRS 29	0	31,43	11	69,23	9	30,00	3	39,66	23
	1	57,14	20	30,77	4	50,00	5	50,00	29
	2	11,43	4	0,00	0	10,00	1	8,62	5
	3	0,00	0	0,00	0	10,00	1	1,72	1
UPDRS 30	0	62,86	22	76,92	10	70,00	7	67,24	39
	1	37,14	13	15,38	2	10,00	1	27,59	16
	2	0,00	0	7,69	1	0,00	0	1,72	1
	3	0,00	0	0,00	0	20,00	2	3,45	2
UPDRS 31	0	25,71	9	69,23	9	30,00	3	36,21	21
	1	51,43	18	23,08	3	20,00	2	39,66	23
	2	20,00	7	0,00	0	50,00	5	20,69	12
	3	2,86	1	7,69	1	0,00	0	3,45	2

Spalten%: prozentualer Anteil der Patienten der Stichprobe mit dem jeweiligen Ergebnis
Anzahl: Anzahl der Patienten der Stichprobe mit der jeweiligen Punktzahl

Anmerkung:

Die einzelnen Untereinheiten der UPDRS III lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Rigor: UPDRS 22

Tremor: UPDRS 20, UPDRS 21

Akinese: UPDRS 19, UPDRS 23, UPDRS 24, UPDRS 25, UPDRS 26, UPDRS 27,
UPDRS 29, UPDRS 31

Tabellenverzeichnis

1	Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr	28
2	Vergleich demographischer und neuropsychologischer Daten, UPDRS-III-Score und Stadienbestimmung nach Hoehn/Yahr bei Patienten mit FTLD	37
3	Geschlechtsvergleichende Übersicht	39
4	Neurologische Systeme	44
5	Korrelationen (gesamter Patientendatensatz)	47
6	Korrelationen innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen	49
7	Post-Hoc-Tests: Mehrfachvergleiche (LSD)	50
8	Demographische und neuropsychologische Daten, UPDRS-III- Score sowie Stadienbestimmung nach Hoehn/Yahr (Erstunter- suchung und follow-up)	54
9	Vergleich von Frauen und Männern im Verlauf (Erstuntersu- chung und follow-up)	57
10	Neurologische Systeme (Erstuntersuchung und follow-up)/ Teil 1	62
11	Neurologische Systeme (Erstuntersuchung und follow-up)/Teil 2	63
12	Konsensus-Kriterien für frontotemporale lobäre Degeneratio- nen (Neary et al. 1998)	86
13	Konsensus-Kriterien für frontotemporale lobäre Degeneratio- nen (Neary et al. 1998) (Fortsetzung)	87
14	UPDRS-III-Subscores der Patienten unserer Studie	88
14	UPDRS-III-Subscores der Patienten unserer Studie	89
14	UPDRS-III-Subscores der Patienten unserer Studie	90

Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG PET	18-Fluor-deoxy-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie, 20
A	ANOVA, 33
AD	Morbus Alzheimer, 13
AGD	argyrophilic grain disease, 12
ALS	amyotrophe Lateralsklerose, 14
ANOVA	analysis of variance, 33
CBD	kortikobasale Degeneration, 9
CDR	Clinical Dementia Rating, 24
CERAD	The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, 20
Chi	Chi ² -Test, 34
CT	Computertomographie, 24
DLDH	dementia lacking distinctive histology, 13
EPM	Extrapyramidalmotorik, 40
EPMS	extrapyramidalmotorische Symptome, 22
FAB	Frontal Assessment Battery, 31

FBI	Frontal Behavioural Inventory, 19
FDG	18F-Fluorodeoxyglucose, 20
FTD	frontotemporale Demenz, 7
FTDP-17	hereditäre frontotemporale Demenz und Parkinsonismus mit Beziehung zu Chromosom 17, 12
FTLD	frontotemporale lobäre Degenerationen, 7
FTLD-U	Frontotemporale lobäre Degeneration mit Ubiquitin-positiven Einschlüssen, 12
HMPAO	Hexamethylpropylenaminoxid, 20
HMPAO-SPECT	99-Tc-HMPAO-Single-Photon-Emissions-Computertomographie, 20
L-Dopa	Levodopa, 14
LBD	Lewy-Körperchen-Demenz, 13
li.	links, 41
LSD	least significant difference, 33
MAO	Monoaminoxidase, 21
MAP	Mikrotubulus-assoziiertes Protein, 14
MER	Muskeigenreflex, 25
MMST	Mini-Mental-Status-Test, 24

MND	Motoneuronenerkrankung, 12
MRT	Magnetresonanztomographie, 24
NFPA	nicht-flüssige progressive Aphasie, 86
NIFID	neuronal intermediate filament inclusion disease, 13
PD	idiopathisches Parkinson-Syndrom, 67
PET	Positronenemissionstomographie, 20
PGRN	Progranulin, 15
PPA	primär progressive Aphasie, 7
PSP	progressive supranukleäre Paralyse, 68
re.	rechts, 41
SD	semantische Demenz, 7
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor, 21
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 25
UPDRS-III	motorische Untersuchung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 25

Literatur

- [1] Alonso-Navarro, H., Jabbour-Wadiah, T., Ayuso-Peralta, L., Jimenez-Jimenez, F. J.: The neurochemistry and neuropharmacology of frontotemporal dementia. *Rev. Neurol.* 42 (2006) 556-61
- [2] Alzheimer, A.: Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 4 (1911) 356-385
- [3] Arendt, H. Die Einzigartigkeit des Individuums. In: "Freiheit und Determination", Brüning, B. (Hrsg.), Cornelsen Verlag, Berlin, 2002, 1. Auflage, 19
- [4] Ashworth, A., Lloyd, S., Brown, J., Gydesen, S., Sorensen, A., Brun, A., Englund, E., Humphreys, C., Housman, D., Badura, M., Stanton, V. Jr., Taylor, K, Cameron, J., Munroe, D., Johansson, J., Rossor, M., Fisher, E. M. C., Collinge J. : Molecular genetic characterisation of frontotemporal dementia on chromosome 3. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 10 (1999) 93-101
- [5] Baker, M., Mackenzie, I. R., Pickering-Brown, S. M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., Snowden, J., Adamson, J., Sadovnick, A. D., Rollinson, S., Cannon, A., Dwosh, E., Neary, D., Melquist, S., Richardson, A., Dickson, D., Berger, Z., Eriksen, J., Robinson, T., Zehr, C., Dickey, C. A., Crook, R., McGowan, E., Mann, D., Boeve, B., Feldman, H., Hutton, M.: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature.* 442 (2006) 916-9
- [6] Baron, M. S.: Movement disorders in the older patient: differential diagnosis and general management. *Cleve. Clin. J. Med.* 72 Suppl 3 (2005) S38-51
- [7] Bathgate, D., Snowden, J. S., Varma, A., Blackshaw, A., Neary, D.: Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol. Scand.* 103 (2001) 367-78

- [8] Cairns, N. J., Grossman, M., Arnold, S. E., Burn, D. J., Jaros, E., Perry, R. H., Duyckaerts, C., Stankoff, B., Pillon, B., Skullerud, K., Cruz-Sanchez, F. F., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R., Gearing, M., Juncos, J. L., Glass, J. D., Yokoo, H., Nakazato, Y., Mosaheb, S., Thorpe, J. R., Uryu, K., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q.: Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology*. 63 (2004) 1376-84
- [9] Davies, R. R., Hodges, J. R., Kril, J. J., Patterson, K., Halliday, G. M., Xuereb, J. H.: The pathological basis of semantic dementia. *Brain*. 128 (2005) 1984-95
- [10] Dickson, D.: Neuropathology of Pick's disease. *Neurology*. 56 (2001) 16-20
- [11] Diehl, J., Kurz, A.: Frontotemporale Demenz. *Wien. Med. Wschr.* 152 (2002) 92-97
- [12] Diehl-Schmid, J., Grimmer, T., Drzezga, A., Bornschein, S., Perneczky, R., Förstl, H., Schwaiger, M., Kurz, A.: Longitudinal changes of cerebral glucose metabolism in semantic dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 22 (2006) 346-51
- [13] Diehl-Schmid, J., Grimmer, T., Drzezga, A., Bornschein, S., Riemschneider, M., Förstl, H., Schwaiger, M., Kurz, A.: Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET-study. *Neurobiol. Aging*. 28 (2007) 42-50
- [14] Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Perneczky, R., Hartmann, J., Förstl, H., Kurz, A.: Initial symptoms, survival and causes of death in 115 patients with frontotemporal lobar degeneration. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 75 (2007) 708-13
- [15] Diener, H. C., Putzki, N., Berlit, P. Diagnostik degenerativer Demenzen, Frontotemporale Demenz. In: "Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie", Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für

- Neurologie" (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 3. Auflage, 130-143
- [16] Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B.: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 55 (2000) 1621-6
- [17] Duncan, G., Wilson, J.: Normal elderly have some signs of PS. *Lancet*. 2 (1989) 1392
- [18] Fahn, S., Elton, R. L. and Members of the UPDRS Development Committee Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: "Recent Developments in Parkinson's Disease", Fahn, S., Marsden, C. D., Goldstein, M., Calne, D. B. (Hrsg.), McMillan, New York, 1987, 153-163
- [19] Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R.: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 (1975) 189-98
- [20] Förstl, H., Baldwin, B.: Pick und die fokalen Hirnatrophien. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 62 (1994) 345-355
- [21] Foster, N. L., Wilhelmsen, K., Sima, A. A., Jones, M. Z., D'Amato, C. J., Gilman, S.: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Conference Participants. *Ann. Neurol.* 41 (1997)
- [22] Gans, A.: Betrachtungen über Art und Ausbreitung des krankhaften Prozesses in einem Fall von Pickscher Atrophie des Stirnhirns. *Z. ges. Neurol. Psychiatr.* 80 (1922) 10-28
- [23] Glözman, J. M.: Quantitative and qualitative integration of Lurian procedures. *Neuropsychol. Rev.* 9 (1999) 23-32
- [24] Greck, J., Lautenschlager, N., Kurz, A.: Klinische Aspekte der frontotemporalen Demenz. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 68 (2000) 447-57
- [25] Grehl, H., Reinhardt, F. Demenz vom Frontalhirntyp. In: "Checkliste Neurologie", Grehl, H., Reinhardt, F. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 3. Auflage, 456

- [26] Griffiths, D., Derbyshire, S., Stenger, A., Resnick, N.: Brain control of normal and overactive bladder. *J. Urol.* 174 (2005) 1862-7
- [27] Haaland, K. Y.: Left hemisphere dominance for movement. *Clin. Neuropsychol.* 20 (2006) 609-22
- [28] Heidler-Gary, J., Gottesman, R., Newhart, M., Chang, S., Ken, L., Hillis, A. E.: Utility of behavioral versus cognitive measures in differentiating between subtypes of frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 23 (2007) 184-93
- [29] Hodges, J. R., Davies, R., Xuereb, J., Kril, J., Halliday, G.: Survival in frontotemporal dementia. *Neurology.* 61 (2003) 349-54
- [30] Hodges, J. R., Patterson, K., Ward, R., Garrard, P., Bak, T., Perry, R., Gregory, C.: The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology.* 13 (1999) 31-40
- [31] Hodges, J., Davies, R., Xuereb, J., Casey, B., Broe, M., Bak, T., Kril, J., Halliday, G.: Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.* 56 (2004) 399-406
- [32] Hoehn, M. M.: The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol. Clin.* 10 (1992) 331-9
- [33] Hosler, B. A., Siddique, T., Sapp, P. C., Sailor, W., Huang, M. C., Hosain, A., Daube, J. R., Nance, M., Fan, C., Kaplan, J., Hung, W. Y., McKenna-Yasek, D., Haines, J. L., Pericak-Vance, M. A., Horvitz, H. R., Brown, R. H. Jr. : Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA.* 284 (2000) 1664-9
- [34] Huey, E. D., Putnam, K. T., Grafman, J.: A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology.* 66 (2006) 17-22

- [35] Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., Martin, R. L.: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br. J. Psychiatry.* 140 (1982) 566-72
- [36] Ibach, B. Frontotemporale Demenzen (mit ALS-Demenz-Komplex). In: "Demenzen", Wallesch, C.-W., Förstl, H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 1. Auflage, 180-195
- [37] Ihori, N., Araki, S., Ishihara, K., Kawamura, M.: A case of frontotemporal lobar degeneration with progressive dysarthria. *Behav. Neurol.* 17 (2006) 97-104
- [38] Ikeda, M., Ishikawa, T., Tanabe, H.: Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 17 (2004) 265-268
- [39] Johnson, J. K., Diehl, J., Mendez, M. F., Neuhaus, J., Shapira, J. S., Forman, M., Chute, D. J., Roberson, E. D., Pace-Savitsky, C., Neumann, M., Chow, T. W., Rosen, H. J., Förstl, H., Kurz, A., Miller, B. L.: Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch. Neurol.* 62 (2005) 925-30
- [40] Karenberg, A.: Zur Frühgeschichte der Pickschen Erkrankung. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 69 (2001) 545-50
- [41] Kertesz, A.: Progress in clinical neurosciences: Frontotemporal Dementia - Pick's Disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 33 (2006) 141-148
- [42] Kertesz, A., Munoz, D.: Pick's Disease, frontotemporal dementia, and Pick complex. *Arch. Neurol.* 55 (1998) 302-304
- [43] Kertesz, A., Munoz, D. G.: Primary progressive aphasia and Pick complex. *J. Neurol. Sci.* 206 (2003) 97-107
- [44] Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., Thomas, A. W.: The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 6 (2000) 460-8

- [45] Kril, J., Halliday, G.: Clinicopathological staging of frontotemporal dementia severity: correlation with regional atrophy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 17 (2004) 311-315
- [46] Kuhtz-Buschbeck, J. P., Van der Horst, C., Pott, C., Wolff, S., Nabavi, A., Jansen, O., Junemann, K. P.: Cortical representation of the urge to void: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Urol.* 174 (2005) 1477-81
- [47] Kurz, A., Jellinger, K. Frontotemporale lobäre Degenerationen. In: "Demenzen-Grundlagen und Klinik", Bayreuther, K., Einhüpl K. M., Förstl, H., Kurz, A. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2002, 245 272
- [48] Le Ber, I., Guedj, E., Gabelle, A., Verpillat, P., Volteau, M., Thomas-Anterion, C., Decousus, M., Hannequin, D., Vera, P., Lacomblez, L., Camuzat, A., Didic, M., Puel, M., Lotterie, J. A., Golfier, V., Bernard, A. M., Vercelletto, M., Magne, C., Sellal, F., Namer, I., Michel, B. F., Pasquier, J., Salachas, F., Bochet, J., Brice, A., Habert, M. O., Dubois, B.: Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 129 (2006) 3051-65
- [49] Mann, D. M., South, P. W., Snowden, J. S., Neary, D.: Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunohistochemistry. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 56 (1993) 605-14
- [50] Marczyński, C. A., Davidson, W., Kertesz, A.: A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn. Behav. Neurol.* 17 (2004) 185-90
- [51] Masuhr, K. F., Neumann, M. Neuropsychologische Syndrome. In: "Neurologie Duale Reihe", Bob, A., Bob, K. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2005, 5. Auflage, 91-99
- [52] Masuhr, K. F., Neumann, M. Störungen der Blasen-, Mastdarm- und Genitalfunktion. In: "Neurologie Duale Reihe", Bob, A., Bob, K. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2005, 5. Auflage, 82-86

- [53] Masuhr, K. F., Neumann, M. Supranukleäre Augenbewegungsstörungen. In: "Neurologie Duale Reihe", Bob, A., Bob, K. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2005, 5. Auflage, 33-37
- [54] Monsch, A. U.: Die neuropsychologische Untersuchung bei Demenzabklärungen. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 86 (1997) 1340-2
- [55] Morris, H. R., Khan, M. N., Janssen, J. C., Brown, J. M., Perez-Tur, J., Baker, M., Ozansoy, M., Hardy, J., Hutton, M., Wood, N. W., Lees, A. J., Revesz, T., Lantos, P., Rossor, M. N.: The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. Arch. Neurol. 58 (2001) 1813-6
- [56] Morris, J. C., Edland, S., Clark, C., Galasko, D., Koss, E., Mohs, R., van Belle, G., Fillenbaum, G., Heyman, A.: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. Neurology. 43 (1993) 2457-65
- [57] Mott, R. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Zhukareva, V., Lee, V. M., Forman, M., Van Deerlin, V., Ervin, J. F., Wang, D. S., Schmechel, D. E., Hulette, C. M.: Neuropathologic, biochemical, and molecular characterization of the frontotemporal dementias. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 64 (2005) 420-8
- [58] Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., Benson, D. F. : Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology. 51 (1998) 1546-54
- [59] Nour, S., Svarer, C., Kristensen, J. K., Paulson, O. B., Law, I.: Cerebral activation during micturition in normal men. Brain. 123 (Pt 4) (2000) 781-9

- [60] Padovani, A., Agosti, C., Premi, E., Bellelli, G., Borroni, B.: Extrapyr-
amidal symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and clinical
correlations. *Neurosci Lett.* 422 (2007) 39-42
- [61] Pasquier, F., Lebert, F., Lavenu, I., Guillaume, B.: The clinical picture
of frontotemporal dementia: diagnosis and follow-up. *Dement. Geriatr.
Cogn. Disord.* 10 Suppl 1 (1999) 10-4
- [62] Passant, U., Rosen, I., Gustafson, L., Englund, E.: The heterogeneity
of frontotemporal dementia with regard to initial symptoms, qEEG and
neuropathology. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 20 (2005) 983-8
- [63] Pernecky, R., Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Drzezga, A., Kurz, A.: Non-
fluent progressive aphasia: cerebral metabolic patterns and brain reserve.
Brain. Res. 1133 (2007) 178-85
- [64] Pick, A.: Über einen weiteren Symptomkomplex im Rahmen der De-
mentia senilis, bedingt durch stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie).
Monatsschr. Psychiat. Neurol. 19 (1906) 97-108
- [65] Pick, A.: Über die Beziehungen der senilen Atrophie zur Aphasie. *Prager
Med. Wochenschr.* 17 (1892) 165-167
- [66] Pickering-Brown, S.: The tau gene locus and frontotemporal dementia.
Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 17 (2004) 258-260
- [67] Pijnenburg, Y. A., Sampson, E. L., Harvey, R. J., Fox, N. C., Rossor,
M. N.: Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar
degeneration. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 18 (2003) 67-72
- [68] Procter, A. W., Qurne, M., Francis, P. T.: Neurochemical features of
frontotemporal dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 10 (Suppl 1)
(1999) 80-4
- [69] Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., Hodges, J. R.: The prevalence
of frontotemporal dementia. *Neurology.* 58 (2002) 1615-1621

- [70] Rinne, J. O., Laine, M., Kaasinen, V., Norvasuo-Heila, M. K., Nagren, K., Helenius, H.: Striatal dopamine transporter and extrapyramidal symptoms in frontotemporal dementia. *Neurology*. 58 (2002) 1489-93
- [71] Rivlin-Etzion, M., Marmor, O., Heimer, G., Raz, A., Nini, A., Bergman, H.: Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16 (2006) 629-37
- [72] Rosen, H. J., Hartikainen, K. M., Jagust, W., Kramer, J. H., Reed, B. R., Cummings, J. L., Boone, K., Ellis, W., Miller, C., Miller, B. L.: Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*. 58 (2002) 1608-15
- [73] Rosso, S. M., Donker Kaat, L., Baks, T., Joosse, M., de Koning, I., Pijnenburg, Y., de Jong, D., Dooijes, D., Kamphorst, W., Ravid, R., Niermeijer, M. F., Verheij, F., Kremer, H. P., Scheltens, P., van Duijn, C. M., Heutink, P., van Swieten, J. C.: Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 126 (2003) 2016-22
- [74] Scarmeas, N., Hadjigeorgiou, G. M., Papadimitriou, A., Dubois, B., Sarrasin, M., Brandt, J., Albert, M., Marder, K., Bell, K., Honig, L. S., Wegesin, D., Stern, Y.: Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology*. 63 (2004) 975-82
- [75] Schmidtke, K., Hüll, M. Alzheimer-Demenz. In: "Demenzen", Wallesch, C.-W., Förstl, H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, 1. Auflage, 152-175
- [76] Schmidtke, K., Wallesch, C. W. Neuropsychologische Syndrome. In: "Neurologie compact", Hufschmidt, A., Lücking, C. H. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2006, 4. Auflage, 6-19
- [77] Shulman, K. I.: Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 15 (2000) 548-61

- [78] Sjögren, M., Andersen, C.: Frontotemporal dementia - a brief review. *Mech. Ageing Dev.* 127 (2006) 180-187
- [79] Staskin, D. R.: Overactive bladder in the elderly: a guide to pharmacological management. *Drugs Aging.* 22 (2005) 1013-28
- [80] The Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 57 (1994) 416-418
- [81] Tolnay, M., Probst, A.: Frontotemporal lobar degeneration. *Gerontology.* 47 (2001) 1-8
- [82] Tsuboi, Y.: Clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Rinsho Shinkeigaku.* 44 (2004) 875-8
- [83] Van Swieten, J., Stevens, M., Rosso, S., Rizzu, P., Joosse, M., Koning, I. de, Kamphorst, W., Ravid, R., Spillantini, M., Niermeijer M., Heutink, P.: Phenotypic variation in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations. *Ann. Neurol.* 46 (1999) 617-626
- [84] Weiss-Blankenhorn, P. H., Fink, G. R. : Functional imaging insights into the pathophysiology of apraxia. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 76 (2008) 402-12
- [85] Wilhelmsen K., Lynch, T., Pavlou, E., Higgins, M., Nygaard, T.: Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am. J. Hum. Genet.* 55 (1994) 1159-1165

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Janine Schmid für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, die hervorragende Betreuung und stete Unterstützung.

Außerdem bedanke ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Peter Häussermann, der mir gleichfalls immer mit seinen konstruktiven Anregungen zur Seite stand.

Bei Frau Regina Hollweck und Herrn Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München bedanke ich mich sehr für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Meinem guten Freund Serge Frédéric Possono Moumbana danke ich für die große Hilfe bei der Formatierung dieser Arbeit.

Ein außerordentlicher Dank gebührt meinen Eltern für ihre Unterstützung.