

Nicht-kognitive Symptome bei frontotemporaler Demenz

R. Perneczky

Technische Universität, München

Zusammenfassung

Die frontotemporale Demenz stellt die zweithäufigste präsenile Demenzursache nach der Alzheimer-Krankheit dar. Sie ist vor allem durch frühe Verhaltensauffälligkeiten und Veränderungen der Persönlichkeit gekennzeichnet. Kognitive Symptome stehen anfangs weniger im Vordergrund. Da Verhaltensauffälligkeiten in besonderem Maße zur Belastung der pflegenden Angehörigen und zu frühen Heimeinweisungen führen, sind sie ein wichtiger Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen. Dabei sollten nicht-medikamentöse Maßnahmen als Mittel der ersten Wahl bevorzugt werden, da Verhaltensänderungen oft durch ausreichende Aktivierung und Umgestaltung des Tagesablaufes positiv beeinflusst werden können. Über die medikamentöse Therapie der frontotemporalen Demenz liegen nur wenige Studien vor. Deren Ergebnisse legen jedoch nahe, dass vor allem bestimmte Antidepressiva, die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, bei der Behandlung von Verhaltensstörungen wirksam sein können. Eine kausale Therapie dieser Erkrankung ist derzeit jedoch nicht möglich.

Schlüsselwörter: frontotemporale Demenz, Verhaltensauffälligkeiten, BPSD, Pharmakotherapie

Non cognitive symptoms in frontotemporal dementia

R. Perneczky

Abstract

Frontotemporal dementia is the second most common presenile cause for dementia after Alzheimer's disease. It is characterized by early behavioural symptoms and personality changes. Cognitive symptoms also occur in the course of the disease, however, they are not the most prominent feature in early stages. The improvement of behavioural symptoms is a major therapeutic goal, because they are a major contributor to caregiver distress and they can lead to early institutionalization. Non-pharmacologic interventions should be preferred over pharmacologic treatment options, because behavioural changes can often be ameliorated by sufficient activation and reorganization of everyday activities. There are only a few studies on the pharmacologic treatment of frontotemporal dementia, though the results suggest that antidepressants, such as selective serotonin reuptake inhibitors, are effective in improving behavioural symptoms. However, presently there is no causal therapy for this disease.

Key words: frontotemporal dementia, behavioural symptoms, BPSD, pharmacotherapy

© Hippocampus Verlag 2007

Klinisches Erscheinungsbild

Etwa 20% der präsenilen, d. h. vor dem 65. Lebensjahr auftretenden Demenzfälle werden durch eine frontotemporale Demenz (FTD) verursacht. Damit stellt die FTD nach der Alzheimer-Krankheit (AK) die zweithäufigste Demenzursache in dieser Altersgruppe dar. Der wesentliche Unterschied zur AK besteht bei der FTD im frühen Auftreten von Verhaltensänderungen und Veränderungen der Persönlichkeit. Kognitive Symptome treten zwar auch auf, im Gegensatz zur AK jedoch meist erst im weiteren Verlauf der Krankheit. Mit

der AK gemeinsam sind der FTD der schleichende Beginn und das progrediente Fortschreiten der Symptomatik, das letztlich zu einer völligen Pflegebedürftigkeit führt. Emotionale Verflachung, Verlust der Krankheitseinsicht, gesteigerter Appetit und veränderte Vorlieben für Speisen (vor allem für Süßes) sind weitere typische Symptome. Antriebsarmut, aber auch Agitation und Aggression treten auf. Die Patienten sind oft psychomotorisch unruhig, zeigen starre Verhaltensweisen und machen stereotype Äußerungen. Die Sprachproduktion kann sich im weiteren Krankheitsverlauf so stark vermindern, dass die Betroffenen völlig verstummen. Au-

Berdem sind neurologische Symptome wie Primitivreflexe, Inkontinenz, Akinese, Rigidität und Tremor in weiter fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung häufig [18].

Verhaltensauffälligkeiten und psychologischen Symptomen (engl. »behavioural and psychological symptoms«, BPSD) werden in der Versorgung von Patienten mit Demenz eine stetig wachsende Bedeutung zugeschrieben. Dies hat mehrere Gründe. Verhaltensänderungen tragen wesentlich zur Belastung der pflegenden Angehörigen bei [1, 3] und sind außerdem oft ein wichtiger Punkt in der Entscheidung über den Zeitpunkt der Institutionalisierung eines Patienten [21]. Besondere Bedeutung erlangt dies vor allem vor dem Hintergrund, dass bei etwa 90% aller Demenzpatienten im Laufe der Erkrankung Verhaltensauffälligkeiten auftreten [22]. Ein kürzlich veröffentlichter Vergleich zwischen mittel- bis schwergradig dementen Patienten mit AK, vaskulärer Demenz, FTD und Lewy-Körperchen-Demenz legte grundlegende Unterschiede in der Prävalenz nicht-kognitiver Symptome dar. Patienten mit AK litten vor allem an Angst und Phobien (61,2%), Patienten mit vaskulärer Demenz an Paranoia (71,9%) und Depression (46,9%), wobei Patienten mit FTD vor allem an Antriebsmangel (71,4%) und Aggressivität (69,2%) litten und Patienten mit einer Lewy-Körperchen-Demenz an Halluzinationen und Aggressivität (71,4%) [2]. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass vor allem bei Patienten mit FTD bereits in frühen Krankheitsstadien nicht-kognitive Symptome zu finden sind (Abb. 1) [9]. Dabei war Apathie als häufigstes Symptom bei über 90% der Patienten vorhanden, Reizbarkeit, Agitation/Aggression und Appetitstörung jeweils bei etwa der Hälfte aller Patienten und Euphorie, psychomotorische Unruhe, Depression und Wahn jeweils bei mindestens einem Fünftel der Stichprobe. In einem Vergleich zwischen Patienten mit leichtgradiger Demenz und solchen in einem weiter fortgeschrittenen Stadium wurde klar, dass sich die meisten Symptome im Verlauf der Erkrankung verschlimmern. Im Stadium der mittel- bis schwergradigen Demenz war jeder Patient von Apathie betroffen, außerdem waren Symptome wie Depression, psychomotorische Unruhe und Appetitstörung häufiger als in der Teilstichprobe mit leichtgradiger Demenz. Halluzinationen kamen in keiner der beiden Gruppen vor (Abb. 2) [8]. Weiterhin scheint es so, dass bestimmte Symptome bevorzugt in Kombination miteinander auftreten. Eine Analyse der Arbeitsgruppe um Mourik beschrieb, dass sich Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit FTD den Symptomkomplexen Agitation/Psychose (bestehend aus den Symptomen Wahn, Halluzination, Reizbarkeit, Agitation) und Affekt (Angst und Depression) und den einzelnen Symptomen Euphorie, Enthemmung, psychomotorische Unruhe und Apathie zuordnen ließen (statistische Methode: multidimensionale Skalierung, Abb. 3). Weiterhin beschrieben die Autoren, dass die pflegenden Angehörigen in erster Linie durch Symptome aus dem Komplex Agitation/Psychose belastet wurden, gefolgt von Affektstörungen. Enthemmung und psychomotorische Unruhe wurden nur geringfügig mit der Belastung assoziiert, für die Symptome Euphorie und Apathie wurde kein signifikanter Zusammenhang mit der

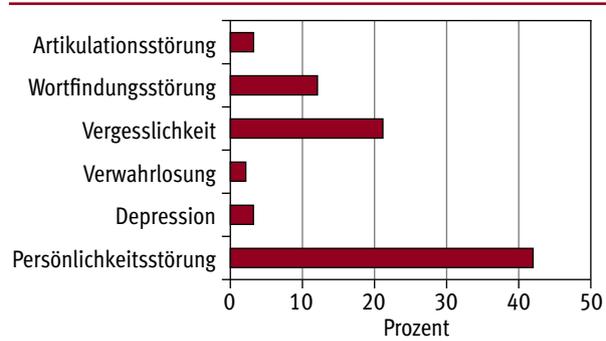


Abb. 1: Ausgewählte initiale Symptome bei FTD (n=78), modifiziert nach [8]

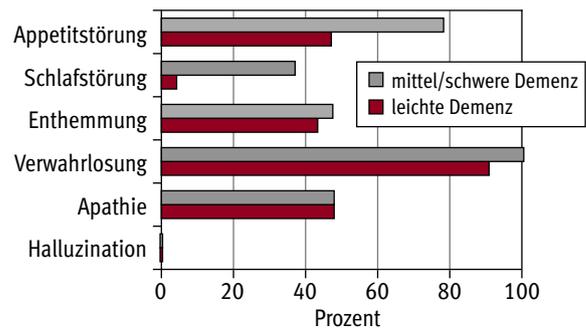


Abb. 2: Ausgewählte Unterschiede in nicht-kognitiven Symptomen zwischen Patienten mit leicht- (n=19) bzw. mittel- bis schwergradiger FTD (n=21), modifiziert nach [8]

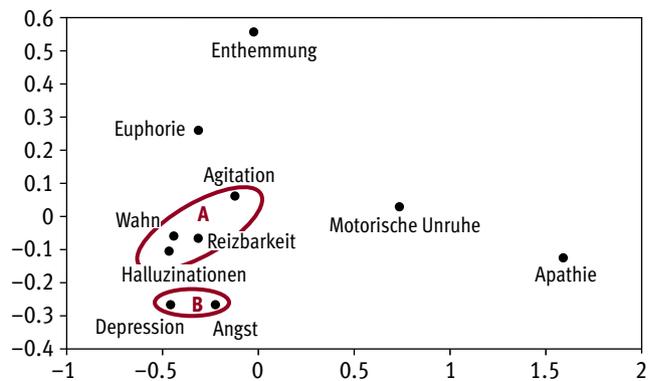


Abb. 3: Gruppierung der nicht-kognitiven Symptome bei FTD (Gruppe A: Agitation/Psychose; Gruppe B: Affekt, n=63), modifiziert nach [9]

Belastung gefunden. Es verwunderte außerdem nicht, dass Angehörige von zu Hause lebenden Patienten einer stärkeren Belastung ausgesetzt waren als Angehörige von Heimbewohnern [17]. Kim et al. untersuchten, welche patienten- und welche angehörigenbezogenen Faktoren signifikante Prädiktoren einer früheren Pflegeheimweisung waren. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass auf der Seite der Patienten ein weiter fortgeschrittenes Demenzstadium, eine kürzere Demenzdauer und stärker ausgeprägte Verhaltens-

auffälligkeiten zu einer früheren Einweisung führten. Auf der Seite der Angehörigen waren dagegen ein jüngeres Alter der pflegenden Person, eine höhere Schulbildung und höhere Kosten der Pflege in der eigenen Wohnung Prädiktoren einer frühen Unterbringung in einem Heim [12].

Erwähnenswert ist auch, dass Symptomen wie der Apathie eine klar lokalisierte zerebrale Schädigung zugeordnet werden kann. *Peters* und Kollegen verglichen in ihrer Studie den zerebralen Glukosestoffwechsel in der ^{18}F -FDG-Positronenemissionstomographie – einen Marker der funktionalen Hirnschädigung – von apathischen Patienten mit FTD und solchen ohne dieses Symptom. Die apathischen Patienten hatten dabei einen signifikant niedrigeren Stoffwechsel im posterioren orbitofrontalen Cortex als die Vergleichsgruppe. In derselben Studie führten die Autoren auch eine Korrelationsanalyse zwischen einem Testwert für Enthemmung und dem Glukosemetabolismus durch. Das Ergebnis zeigte, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen stärker ausgeprägter Enthemmung und größerem metabolischen Defizit ebenfalls im posterioren orbitofrontalen Cortex zu finden war [19]. Auch andere nicht-kognitive Symptome bei Patienten mit FTD zeigen ihr neurobiologisches Korrelat im zerebralen Stoffwechselbefund. So findet sich bei inkontinenten Patienten mit FTD ein signifikant größeres metabolisches Defizit im Vergleich zu Patienten ohne dieses Problem in Gebieten, die für die Miktionskontrolle zuständig sind. Darunter finden sich Strukturen im prämotorischen Cortex, dem anterioren Cingulum, dem Putamen, dem Claustrum und der Insel (*Diehl-Schmid*, unveröffentlichte Ergebnisse).

Die Relevanz nicht-kognitiver Störungen lässt sich sehr gut an Beispielen begreifen, die den Alltagsbezug dieser Symptome herstellen. *Diehl-Schmid* und Kollegen untersuchten die Häufigkeit von Delikten bei Patienten mit AK und FTD (diese Gruppe schloss auch Patienten mit semantischer Demenz mit ein, einer neurodegenerativen Erkrankung aus dem Kreis der frontotemporalen Lobärdegenerationen, die durch eine progressive flüssige Aphasie gekennzeichnet ist und im Verlauf meist in eine FTD mündet). Delikte fanden sich in über 70% der FTD-Gruppe, jedoch nur in 3% der AK-Gruppe. In der FTD-Gruppe war Diebstahl das häufigste Delikt, gefolgt von der Androhung von Gewalt, Einbruch, öffentlichem Urinieren und Eigentumsbeschädigung. Es ist dabei jedoch anzumerken, dass es sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle um keine schwerwiegenden Delikte handelte (Abb. 4) [6]. In einer anderen Untersuchung wurde das Fahrverhalten von Patienten mit FTD mit dem von gesunden Kontrollpersonen verglichen, indem alle Studienteilnehmer an einer Fahrsimulation teilnahmen. Patienten mit FTD erhielten signifikant mehr Strafzettel für überhöhte Geschwindigkeit, überfuhren mehr Stoppschilder und waren in mehr Verkehrsunfälle verwickelt als die Kontrollpersonen. Außerdem war die durchschnittliche Geschwindigkeit der Patientengruppe signifikant höher. Agitiertes Verhalten korrelierte mit Fahrauffälligkeiten [20]. Patienten mit FTD scheinen außerdem emotionale Gesichtsausdrücke nicht richtig deuten können. In einer Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit FTD vor allem bei negativen Emotionen wie Trau-

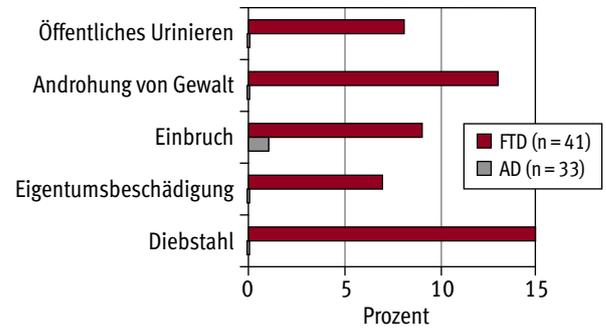


Abb. 4: Delikte bei Patienten mit FTD und AD, modifiziert nach [12]



Abb. 5: Der Facial Expressions of Emotions: Stimuli and Tests (Feest)

er, Ekel und Angst Probleme mit der richtigen Zuordnung hatten. Schlechtere Ergebnisse fielen in der FTD-Gruppe sowohl im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe als auch zu einer AK-Gruppe auf, die zwar schlechter abschnitt als die Kontrollen, jedoch immer noch bessere Leistungen zeigte als die FTD-Gruppe (Abb. 5) [10, 11]. Diese Unfähigkeit zur richtigen Einschätzung der offensichtlichen Gefühle des Gegenübers könnte mit dazu beitragen, dass sich Patienten mit FTD im sozialen Kontext unangemessen verhalten.

Therapie

Verhaltensauffälligkeiten sollten, nicht nur bei Patienten mit FTD, in erster Linie nicht durch Medikamente, sondern durch nicht-medikamentöse Interventionen therapiert werden. Es gibt nur wenig Literatur über die Wirksamkeit spezieller Verfahren auf Verhaltensstörungen bei FTD. Therapieversuche sollten sich immer nach den individuellen Be-

dürfnissen des jeweiligen Patienten richten und unter Einbeziehung der pflegenden Angehörigen durchgeführt werden. Von einer angemessenen Aktivierung können Patienten mit ausgeprägtem Antriebsmangel profitieren, aggressive Patienten können dagegen durch angenehme Aktivitäten wie Singen oder Malen ausgeglichener werden. Durch die Neigung zu stereotypen Abläufen ist es außerdem immer sinnvoll, eine feste Tagesstruktur festzulegen, an der sich der Patient immer wieder orientieren kann. Dies erleichtert sowohl dem Betroffenen als auch seiner unmittelbaren Umgebung die Alltagsbewältigung. Neben der Behandlung der Patienten sollte außerdem auch an die Angehörigen gedacht werden. Diese können sich in Angehörigengruppen mit Menschen mit ähnlichen Problemen austauschen und wichtige Informationen erhalten [7].

Eine kausale Therapie der FTD ist bisher nicht möglich und auch zur symptomatischen Behandlung liegen wesentlich weniger Studienergebnisse vor als beispielsweise bei der AK. Die symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten lehnen sich an die Therapiemöglichkeiten bei anderen neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen an. Dabei setzt man vor allem an dem ausgeprägten serotonergen Defizit an, welches die rationale Grundlage von Behandlungsversuchen mit selektiven serotonergen Wiederaufnahme-Hemmern (eselective serotonergic reuptake inhibitors, SSRI) bildet. Die Einnahme von SSRI soll dabei vor allem Verhaltensauffälligkeiten bessern. Bisher wurden zwei doppelblinde, randomisierte und kontrollierte, einige offene Studien sowie Fallberichte zur Wirksamkeit von SSRI bei Patienten mit FTD veröffentlicht. In einer der doppelblinden Studien kam es durch die Einnahme von 40 mg Paroxetin täglich über einen Zeitraum von sechs Wochen zu keiner signifikanten Besserung der Verhaltensauffälligkeiten. Die kognitive Leistungsfähigkeit war durch die anticholinergen Eigenschaften dieses Wirkstoffes in der Verumgruppe nach Abschluss der Studie sogar eher schlechter [5]. Dieses Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu Fallberichten und einigen offenen Studien, die eine Wirksamkeit auf Verhaltensstörungen nahelegen. In einer weiteren doppelblinden Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trazodon, einem im Vergleich zu Paroxetin recht schwachen SSRI mit ausgeprägter Sedierung, kam es unter 300 mg Trazodon zwar nicht zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die Verhaltensauffälligkeiten wurden jedoch in der Verumgruppe signifikant verbessert. Darüber hinaus führte die Einnahme dieses Medikaments jedoch bei fast allen Studienteilnehmern zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Schwindel [14].

Auch über die Wirksamkeit von Antipsychotika, also Antagonisten am Dopaminrezeptor, gibt es einige Studien und Berichte. Dabei stützen vor allem ein Fallbericht über Risperidon [4] und eine offene Studie über Olanzapin [16] die mögliche Wirksamkeit dieser Wirkstoffgruppe auf Verhaltensauffälligkeiten bei FTD. Die Wirksamkeit von Olanzapin war dabei vergleichbar mit den SSRI. Antipsychotika sollten bei älteren Menschen jedoch nur unter Berücksichtigung einiger Besonderheiten eingesetzt werden. Medika-

mente mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen sollten möglichst niedrig dosiert werden. Außerdem scheinen Antipsychotika bei älteren Demenzpatienten mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert zu sein, die vor allem auf Infektionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen zu sein scheint.

Obwohl das cholinerge System im Gegensatz zur AK bei der FTD relativ intakt zu sein scheint und einige Berichte sogar eher auf die Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit FTD unter Cholinesterase-Hemmern hinweisen, wurde kürzlich eine gewisse Besserung der Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit FTD unter Rivastigmin beschrieben [15]. Außerdem berichten *Lampl* und Kollegen von einer allgemeinen Besserung des klinischen Eindrucks und des SPECT-Befundes unter der Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren [13]. Aufgrund der bisherigen, recht schwachen Studienlage kann zusammengefasst werden, dass vor allem SSRI bei Verhaltensauffälligkeiten bei FTD eingesetzt werden sollten. Antipsychotika sollten in Anbetracht ihrer Nebenwirkungen und der erhöhten Inzidenz von zum Teil ungeklärten Todesfällen nur mit Vorsicht verwandt werden. Außerdem ist nicht-medikamentösen Therapieansätzen Vorzug zu gewähren.

Literatur

1. Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S: The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 403-408
2. Chiu MJ, Chen TF, Yip PK, Hua MS, Tang LY: Behavioral and psychological symptoms in different types of dementia. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 556-562
3. Cohen Y, Spirito A, Apter A, Saini S: A cross-cultural comparison of behavior disturbance and suicidal behavior among psychiatrically hospitalized adolescents in Israel and the United States. *Child Psychiatry Hum Dev* 1997; 28: 89-102
4. Curtis RC, Resch DS: Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 384-385
5. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ: Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 400-408
6. Diehl J, Ernst J, Krapp S, Forstl H, Nedopil N, Kurz A: Misdemeanor in frontotemporal dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 203-210
7. Diehl J, Kurz A: Frontotemporale Demenz. *WMW* 2002; 3: 92-97
8. Diehl-Schmid J, Pohl C, Pernecky R, Forstl H, Kurz A: Behavioral Disturbances in the Course of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 352-357
9. Diehl-Schmid J, Pohl C, Pernecky R, Hartmann J, Forstl H, Kurz A: Initial symptoms, survival and causes of death in 115 patients with frontotemporal lobar degeneration. *Fortsch Neurol Psychiatr* 2006; 74: 1-6
10. Diehl-Schmid J, Pohl C, Ruprecht C, Wagenpfeil S, Foerstl H, Kurz A: The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2007
11. Kessels RP, Gerritsen L, Montagne B, Ackl N, Diehl J, Danek A: Recognition of facial expressions of different emotional intensities in patients with frontotemporal lobar degeneration. *Behav Neurol* 2007; 18: 31-36
12. Kim JM, Shin IS, Jeong SJ, Gormley N, Yoon JS: Predictors of institutionalization in patients with dementia in Korea. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 101-106
13. Lampl Y, Sadeh M, Lorberboym M: Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in frontotemporal dementia. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1967-1968

14. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F: Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355-359
15. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A: Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004; 21: 931-937
16. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G: Olanzapine as a possible treatment of behavioral symptoms in vascular dementia: risks of cerebrovascular events. A controlled, open-label study. *J Neurol* 2005; 252: 1186-1193
17. Mourik JC, Rosso SM, Niermeijer MF, Duivenvoorden HJ, Van Swieten JC, Tibben A: Frontotemporal dementia: behavioral symptoms and caregiver distress. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 299-306
18. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554
19. Peters F, Perani D, Herholz K, et al: Orbitofrontal Dysfunction Related to Both Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 373-379
20. de Simone V, Kaplan L, Patronas N, Wassermann EM, Grafman J: Driving abilities in frontotemporal dementia patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 1-7
21. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M: Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-1051
22. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, et al: The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1349-1357

Interessenskonflikt:

Der korrespondierende Autor versichert, dass das Thema unabhängig und produktneutral präsentiert wurde. Verbindungen zu einer Firma, die ein genanntes Produkt bzw. ein Konkurrenzprodukt herstellt oder vertreibt, bestehen nicht.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Robert Perneczky
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22
81675 München
e-mail: robert.perneczky@lrz.tum.de