

# Verhaltensneurologische Störungen bei Lewy-Body- und Parkinson-Demenz sowie bei frontotemporalen Demenzen

P. Calabrese<sup>1</sup> & B. Ibach<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) und die Demenz bei Morbus Parkinson gehören zu der Gruppe der Synukleinopathien. DLK werden in drei Viertel der Fälle von extrapyramidalmotorischen Symptomen begleitet, während die idiopathische Parkinson-Erkrankung mit Störungen der Extrapyramidalmotorik beginnt und erst im Verlauf zu kognitiven Beeinträchtigungen führt. Diese enden häufig im klinischen Bild einer Demenz und lassen sich dann nur schwer einer DLK unterscheiden.

Bei den frontotemporalen Demenzen mit lobärer Degeneration (FTLD) handelt es sich nach der Alzheimer-Krankheit um die häufigste primär neurodegenerative Demenz im präsenilen Alter. Klinische Prototypen sind die Frontotemporale Demenz (70%), die Semantische Demenz (20%) und die primär nicht flüssige Aphasie (10%).

Im Folgenden werden klinische Pathologie und neuropsychologische Aspekte der genannten Demenzformen beschrieben.

**Schlüsselwörter:** Demenz mit Lewy-Körperchen, Parkinson-Demenz, frontotemporale Demenzformen, klinische Pathologie, neuropsychologische Aspekte, Verhaltensneurologie

<sup>1</sup>Psychologische Fakultät, Abteilung für Molekulare und Kognitive Neurowissenschaften, Universität Basel;

<sup>2</sup>Psychiatrische Dienste Thurgau, Bereich Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie, Klinik Münsterlingen

## Demenz infolge von Synukleinopathien

### Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK)

#### Konzept und Nosologie

Neurodegenerative Prozesse, die mit einem gestörten  $\alpha$ -Synuklein-Metabolismus und der Bildung von Lewy-Körperchen einhergehen, können sich als eine Reihe von verschiedenen klinischen Syndromen manifestieren, deren Symptomatik von dem Verteilungsmuster der neuropathologischen Veränderungen abhängig ist. Die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) und die Parkinson'sche Erkrankung sind die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe. Ursprünglich eher als seltene Demenzvariante eingestuft, zählen einige Gruppen die DLK heute zu den häufigsten neurodegenerativen Demenzen, die in ca. 75% von extrapyramidalmotorischen Symptomen (EPMS) begleitet wird. Anders stellt sich die Situation bei der idiopathischen Parkinsonkrankheit dar, die mit extrapyramidalmotorischen Symptomen beginnt und im weiteren Krankheitsverlauf zu kognitiven Störungen und psychiatrischen Symptomen führt, welche in vielen Fällen in einem klinischen Demenzsyndrom enden und sich dann nicht mehr von der DLK abgrenzen lassen. Das aktuelle Konzept der Lewy-Körperchen-Erkrankungen geht davon aus, dass die Unterscheidung zwischen DLK und Parkinson-Krankheit mit Demenz (PK-D) auf unterschiedlichen zeitlich-klinischen Sequenzen beruht [9]. Eine PK-D

sollte diagnostiziert werden, wenn EPMS ein Jahr oder länger vor der kognitiven Symptomatik beobachtet werden können, DLB, wenn die kognitive Symptomatik bereits vor den ersten EPMS oder parallel hierzu beobachtet werden kann. Diese Einteilung ist zwar arbiträr, erlaubt aber eine klinisch relevante Klassifizierung dieser Erkrankungen. In dieses Konzept der Synukleinopathien sollen zukünftig die Multisystematrophie, die primäre autonome Dysfunktion sowie die REM-Schlafstörung integriert werden [8].

#### Klinische Merkmale und Verlauf

Die Diagnose der DLK ist in erster Linie eine klinische, die durch eine zerebrale Kernspintomographie ergänzt werden sollte und typischerweise in frühen Krankheitsstadien gut erhaltene Hippokampusformationen und mediale Temporallappen zeigt. Funktionell bildgebende Methoden wie SPECT oder Dopamine Transporter (DAT) Imaging können im Einzelfall zur Abgrenzung gegenüber der Alzheimer-Demenz hilfreich sein. Ähnliches gilt für die MIBG-Szintigraphie [9].

Für frühe Krankheitsphasen lässt sich retrospektiv in der Anamnese häufig eine gelegentliche Vergesslichkeit eruieren, gepaart mit Konzentrationsstörungen und meist kurz anhaltenden deliranten Zuständen, die z. B. nach Operationen beobachtet wurden. Schlafstörungen, Alpträume und eine Benommenheit tagsüber sind intermittierend beobachtbar und können nach einer Weile persistieren. Der klinische Verlauf ist schleichend pro-

## Behavioural neurologic disorders in Lewy body dementia, Parkinson's disease dementia and frontotemporal lobar degeneration

P. Calabrese & B. Ibach

### Abstract

Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson's disease dementia belong to a group of neurodegenerative disorders called synucleinopathies. DLBs are often accompanied by symptoms of the extrapyramidal motor system (75%), whereas Parkinson's disease begins with extrapyramidal symptoms which are followed by cognitive symptoms later on. They can lead to dementia which in the end is very similar to DLB.

Frontotemporal lobar degeneration is the most common form of presenile neurodegenerative dementia next to Alzheimer's disease. The prevalent forms are frontotemporal dementia, semantic dementia and progressive non fluent aphasia.

We describe clinical and neuropsychological features of the dementias mentioned above.

**Key words:** Lewy body dementia, Parkinson's disease dementia, frontotemporal lobar degeneration, clinical pathology, neuropsychology, behavioural neurology

NeuroGeriatric 2013; 10 (2): 47–54

© Hippocampus Verlag 2013

gradient, nur ein kleiner Teil der Patienten zeichnet sich durch einen rapiden Verlauf aus. Die Inkonsistenz der genannten Symptome wird häufig mit einem plötzlichen Krankheitsbeginn verwechselt, anamnestische Angaben wirken nicht selten ungenau, weil Fluktuationen der Vigilanz und des Bewusstseins in ihrer Dauer zwischen Minuten, Stunden und Tagen hochvariabel sind und bei 50–70% der Patienten beobachtet werden. Gleichzeitig komplizieren sie verlässliche Aussagen zur kognitiven Leistungsfähigkeit. Gelegentlich werden die Patienten als sehr müde am Tage, vor sich hinstarrend und inkohärent in der Sprache beschrieben.

Im mittelgradigen Krankheitsstadium wird häufig eine psychiatrische oder auch internistische Versorgung notwendig. Die kognitiven Fähigkeiten lassen insgesamt weiter nach und können durch Schlafstörungen noch verstärkt werden. Delirante Zustände werden häufiger beobachtet, es kommt zur örtlichen Desorientierung, die Aufmerksamkeit lässt weiter nach, Somnolenz kann verstärkt beobachtet werden. Schwere Schlafstörungen sind möglich.

Bei 80% der Patienten werden lebendige optische Halluzinationen beobachtet, die bereits früh und persistierend den gesamten Krankheitsverlauf begleiten können. Sie sind meistens gut konturiert, können detaillierte Figuren zeigen und sind selten gepaart mit akustischen oder taktilen Halluzinationen. Diese Halluzinationen können auch paranoiden Charakter haben und zu starker Gereiztheit führen. Optische Halluzinationen können ebenso in Zusammenhang mit einer REM-Schlafstörung beobachtet werden, die dann als lebendige Alpträume (in der Regel allerdings vom Partner) berichtet werden und für sich genommen als ausagierte Träume ohne Muskelatonie erlebt werden. Die Kombination von optischen

Halluzinationen und einer Bewusstseinsstörung lässt differentialdiagnostisch an eine Temporallappenepilepsie denken. Im Rahmen der ferner beobachtbaren posturalen Instabilität, durch Gangstörungen oder Synkopen, kann es vermehrt zu Krankenhauseinweisungen kommen.

In späten Krankheitsphasen dominieren meist psychiatrische Verhaltensstörungen das Krankheitsbild. Reaktionen auf Halluzinationen können zu Vokalisierung und motorischen Reaktionen führen. Dysphasien und Dyspraxien sind ebenfalls beobachtbar. Luzide Intervalle können in Form eines verbesserten Gedächtnisses oder einer transient verbesserten Einsichtsfähigkeit manifest werden. Aus neurologischer Sicht entwickelt sich in dieser Krankheitsphase eine nacken- und stammbetonte flektierte Körperhaltung sowie eine schwere Gangstörung. Insgesamt sind bei 25–50% der Patienten bei Diagnosestellung bereits EPMS beobachtbar, im weiteren Krankheitsverlauf steigt dieser Anteil auf 75–80% an. In Abgrenzung zum idiopathischen Parkinson-Syndrom sind eine stärkere Symmetrie der Symptomatik, eine axiale Betonung des Rigors, eine starke posturale Instabilität, ein geringer ausgeprägter Tremor und eine ausgeprägte Hypomimie beobachtbar.

Zeichen einer autonomen Dysfunktion können früh auftreten und schließen orthostatische Hypotension, Harninkontinenz, Impotenz, Ess- und Schluckstörungen, Stürze, Synkopen und Bewusstseinsverlust mit ein.

Typischerweise spielen die pharmakologischen Besonderheiten eines guten Ansprechens auf Cholinesterasehemmer, extreme Sensibilität auf Nebenwirkungen von Neuroleptika und begrenztes Ansprechen auf Levodopa eine wichtige Rolle bei der klinischen Erkennung der Demenz mit Lewy-Körperchen.

In Anlehnung an die revidierten Kriterien für die klinische Diagnose einer DLK kann eine wahrscheinliche Erkrankung diagnostiziert werden, wenn zwei der drei Kernsymptome einer Parkinson-Symptomatik, nämlich Fluktuationen, optische Halluzinationen oder spontane extrapyramidalmotorische Zeichen, vorhanden sind. Eine mögliche DLK wird angenommen, wenn ein Kriterium vorliegt [10]. Während die ursprünglichen Konsensuskriterien von 1996, in deren Zentrum die genannten Kernkriterien standen, sich durch eine hohe Spezifität auszeichneten, sollen die nun revidierten Kriterien die bis dahin sehr niedrige Sensitivität erhöhen. So wurden diese Kernkriterien zunächst um eine Kategorie von »suggestive criteria« erweitert, zu denen die REM-Schlafstörung, die schwere neuroleptische Hypersensitivität und eine verminderte Aufnahme des Dopamintransporters in den Basalganglien zählt. Mit diesen »suggestive criteria« können die Kernkriterien teilweise substituiert werden, sodass die Diagnose einer wahrscheinlichen DLK mit einem Kernkriterium und einem »suggestive criterium« möglich ist. Des Weiteren werden eine Reihe von unterstützenden Kriterien aufgeführt, die sehr oft beobachtet werden, jedoch keine diagnostische Spezifität vorweisen [10].

Selten ist bei Patienten mit DLK ein rapider Krankheitsverlauf zu beobachten, der sich innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten abspielen kann. Werden dann noch Myokloni und eine deutliche Gangstörung beobachtet, muss differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJK) gedacht werden. Zerebelläre Zeichen wie Nystagmus wurden bei DLK nicht beschrieben, werden jedoch bei CJK beobachtet. Im weiteren Verlauf können sich die CJK-Patienten auf einem sehr niedrigen Niveau stabilisieren und weitere Monate überleben. Unspezifische EEG-Verlangsamungen oder periodische Komplexe können sowohl bei DLK als auch bei CJK beobachtet werden, Ähnliches gilt für das 14-3-3-Protein im Liquor. Beschränkt sich die Klinik auf eine psychiatrische Symptomatik, muss differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer Spätschizophrenie gedacht werden. Eine eindeutige klinische Abgrenzung des Krankheitsbildes von der PK-D ist, wie initial beschrieben, nur über den zeitlichen Verlauf hinweg möglich.

Aktuellere Studien zeigen für DLK-Patienten im Vergleich zu AD-Patienten ab Diagnosezeitpunkt und unter Berücksichtigung der kognitiven Ausgangsleistung einen insgesamt maligneren und kürzeren Krankheitsverlauf [14].

### Morbus Parkinson

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) kommt es zu einer markanten Degeneration der dopaminergen Neurone in der Substantia nigra, pars compacta. Die Krankheit ist sowohl durch motorische Kardinalsymptome (Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität) als auch durch verschiedene nicht motorische Begleitsymptome (vegetative und autonome Störungen) gekennzeichnet. Daneben findet sich erhöhte Inzidenz für Depression, Demenz und exekutive Dysfunktionen sowie olfaktorische und visuelle Wahrnehmungsbeeinträchtigungen. Das dopaminerge Defizit korreliert mit der Schwere der motorischen Beeinträchtigungen. Diese neuropsychiatrische Symptomkonstellation erklärt sich aus der Degeneration der dopaminergen Zellen der ventralen tegmentalen Area, die ihrerseits zu einer Reduktion des direkten Dopamintransportes zu frontolimbischen Regionen sowie zu einer konsekutiven Degeneration der frontalen dopaminergen Rezeptoren führt. Darüber hinaus werden in Gehirnen von Parkinson-Patienten vermehrt Lewy-Körper gefunden sowie Störungen cholinergischer und serotonergischer Bahnen und Rarefizierungen der Projektionen vom Isokortex zum Hippokampus.

#### *Kognitive Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson*

Trotz einer individuellen Variabilität der kognitiven Defizite zeigt sich doch in den meisten Studien ein für Parkinson-Patienten typisches, kognitives Kerndefizit, welches durch Störungen der räumlich-visuellen Informationsverarbeitung, des episodischen und prozedu-

ralen Gedächtnisses sowie der kognitiven Flexibilität gekennzeichnet ist.

Nach wie vor offen ist, ob es zwischen normalem Altern, IPS ohne Demenz und IPS mit Demenz einen qualitativen oder lediglich einen quantitativen Unterschied gibt. Das Risiko von Patienten mit klinisch diagnostiziertem Morbus Parkinson, im Krankheitsverlauf eine Demenz zu entwickeln, ist im Vergleich zu einer alters- und bildungsvergleichbaren Kontrollgruppe etwa um das Sechsfache erhöht; hierbei gelten ein Hoehn & Yahr Score über 2 und ein Mini Mental State Examination (MMSE) Score von weniger als 29 Punkte als objektive Risikofaktoren. Kognitive Störungen gelten gemeinsam mit einer veränderten Alltagsaktivität, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Krankheitsdauer und Depressivität als Prädiktor für die Entwicklung von Wahnsymptomatik und Halluzinationen. Tatsächlich leiden mindestens 15% der Parkinson-Patienten unter »psychotischen« Störungen, also Wahn oder Halluzinationen. Berücksichtigt man wiederkehrende Illusionen, Pseudohalluzinationen und Abwesenheitsgefühl, so steigt der Anteil der Patienten mit Halluzinationen auf 40%, wobei die visuellen Halluzinationen überwiegen, bei etwa 10% aber gleichzeitig – selten isoliert – auch auditorische Halluzinationen vorhanden sind.

Qualitativ ähneln die mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) vergesellschafteten kognitiven Störungen denen von Patienten mit distinkten frontalen Schädigungen (Beeinträchtigungen beim Wechseln und Aufrechterhalten kognitiver Konzepte, beeinträchtigte Strategiebildung, mangelnde Handlungsplanung, insuffizienter Handlungsentwurf, fehlerhafte Handlungsumsetzung, ineffiziente Suchstrategien oder verminderte Produktivität sowie eine reduzierte Fluidität). Dieses Symptommuster erklärt sich aus der reziproken Beziehung subkortikaler und frontaler Strukturen über diskrete parallele frontal-subkortikale Kreise. Störungen des nigrostriatalen dopaminergen Systems führen zu einem verringerten frontalen Input von Striatum über den thalamokortikalen Weg. Daneben kommt es beim Morbus Parkinson auch zu einer Degeneration der frontalen dopaminergen Rezeptoren und der dopaminproduzierenden Zellen in der ventralen tegmentalen Area (als wichtiger Ursprungsort des mesokortikolimbischen Systems), wodurch es zu einem verminderten Dopamintransport zu frontalen (und limbischen) Regionen kommt.

Nach Cummings lassen sich verschiedene parallel interagierende fronto-subkortikale Schaltkreise differenzieren, die für jeweils verschiedene motorische und nichtmotorische Funktionen zuständig sind. Für die Exekutivfunktionen ist der dorsolaterale präfrontale Schaltkreis, dessen direkte Bahn vom dorsolateralen präfrontalen Kortex über das Striatum (dorsolateraler Caudatus) zum Globus pallidus projiziert und von dort über den Thalamus wieder in die präfrontale Kortexregion rückprojiziert wird, relevant. Daneben sind für die Interaktion zwischen kognitiven und affektiv-emotio-

nenalen Handlungskomponenten der anterior zinguläre sowie der orbitofrontale Schaltkreis relevant.

Im Folgenden soll ein domänenspezifischer Überblick über die mit der Parkinson-Erkrankung vergesellschafteten kognitiven Funktionsstörungen gegeben werden.

#### *Aufmerksamkeit und Flexibilität*

Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen haben auf Grund der damit verknüpften Wirkung auf die Steuerung des Verhaltens für die Ausführung alltäglicher Aktivitäten eine hohe Bedeutung. Komplexe Aufmerksamkeitsleistungen, bei denen es auf die Sicherheit in der Stimulusauswahl bzw. in der erfolgreichen Unterdrückung irrelevanter Stimuli ankommt, sind bei Parkinson-Patienten ebenfalls beeinträchtigt. Hierbei weist die relativ ineffektive Hemmung konkurrierender, motorischer Reaktionsmuster innerhalb von Aufmerksamkeitsprozessen indirekt auf die besondere Rolle der Basalganglien für die Unterdrückung von irrelevanten externen Informationen. Die Funktionsintegrität der Basalganglien ist sowohl wichtig, um automatische kognitive Prozesse zu hemmen, als auch, um in nachgestellten Prozessen der Informationsverarbeitung die durch irrelevante Reize ausgelösten automatischen Prozesse zu supprimieren.

Auf Ebene der Neurotransmitter bewirkt insbesondere der Dopaminmangel eine Desintegration der fokussierten Aktivierung fronto-kortikaler Neuronengruppen und bewirkt dadurch eine Verschlechterung des Verhältnisses zwischen Signal und Rauschen.

Ein weiterer, insbesondere durch frontale Schaltkreise vermittelter Selektionsprozess betrifft die semantische Suche, wie sie beispielsweise bei Wortflüssigkeitsaufgaben realisiert wird (z. B.: das Nennen von Wörtern aus einer semantischen Kategorie [z. B. Obst] oder von Wörtern mit gleichem Anfangsbuchstaben [phonetische oder formallexikalische Wortflüssigkeit, z. B. »S«]).

Häufig findet sich bei dementen Parkinson-Patienten eine reduzierte Wortflüssigkeit. Insbesondere bei der alternierenden Wortflüssigkeit (abwechselnde Nennung verschiedener Kategorien) erbringen auch nicht demente Parkinson-Patienten verringerte Leistungen. Die verminderte Fluidität ist nicht auf ein primäres Speicherdefizit, sondern vielmehr auf eine ineffiziente semantische Suche sowie auf einen dysfunktionalen Aufmerksamkeitswechsel zurückzuführen.

#### *Gedächtnis*

Beeinträchtigungen verschiedener Gedächtnisdomänen sind bereits in den frühen Phasen der Erkrankung festzustellen und betreffen insbesondere das Arbeitsgedächtnis. Hierbei ist anzumerken, dass das Arbeitsgedächtnis als »Online-Verarbeitungsinstanz« als Interface zwischen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Flexibilität betrachtet werden kann. Defizite im chronologischen Abruf und Datieren zurückliegender Ereignisse können ebenfalls als Ausdruck eines kognitiven Organisations-

defizites betrachtet werden. Daneben wird in vielen Studien über eine Differenz zwischen reduzierten freien Abrufleistungen einerseits und intakten Wiedererkennungseleistungen andererseits berichtet. Im impliziten Gedächtnisbereich findet sich ein verhältnismäßig intaktes »Priming« bei deutlich reduzierten Leistungen des motorischen Lernens.

#### *Visuokonstruktion*

Störungen der visuokonstruktiven Leistungen können bereits in frühen Phasen der Erkrankung auftreten. Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist hierbei, dass diese Defizite auf motorischen Einschränkungen, Dysexekutivsyndrom, visuoperzeptiven oder auch visuospatialen Defiziten basieren können. Der Zusammenhang zwischen der Leistung im Abzeichnen komplexer geometrischer Figuren und exekutiven Tests legt die Vermutung nahe, dass neben den primären visuospatialen Störungen auch visuokonstruktive Defizite als Ausdruck einer verminderten Fähigkeit zur intrinsisch gesteuerten Generierung handlungsrelevanter Regeln bestehen.

#### *Morbus Parkinson und Demenz*

Beim Morbus Parkinson kann es auf Grund einer Progredienz der genannten kognitiven Defizite zum Vollbild der Demenz kommen. Die Schätzungen der Demenzprävalenz bei Parkinson-Patienten variieren zwischen 25 und 40 %. Wobei bei allen Studien die Prävalenzangaben deutlich über der in der Gesamtbevölkerung zu erwartenden Rate von 5 – 10 % der über 65-Jährigen liegen.

Die Tatsache, dass sich die Kriterien einer Demenzdiagnose im Allgemeinen am Symptommuster der Alzheimer-Demenz (AD) orientieren, erschweren eine Zuordnung von Parkinson-Patienten. Typischerweise, und im Gegensatz zu AD-Patienten, ist das Parkinson-Demenzsyndrom durch eine Verlangsamung der Kognition und der motorischen Leistungen, Gedächtnisstörungen mit schlechten Abrufleistungen gegenüber relativ gut erhaltenen Wiedererkennungseleistungen, exekutiven Dysfunktionen und Stimmungsveränderungen gekennzeichnet. Dieses Syndrom wird in der klinischen Literatur als subkortikale Demenz bezeichnet, muss aber angesichts der wachsenden ätiopathologischen Erkenntnisse relativiert werden. Tatsächlich werden als Ursache sowohl kortikale als auch subkortikale Veränderungen diskutiert: Als mögliche kortikale Komponenten kommen Lewy-Körperchen, konkomitierende Alzheimer-Pathologien oder frontale Atrophien (infolge eines reduzierten dopaminergen Inputs) in Betracht. Subkortikal werden striato-nigrale Degenerationen, Atrophien des cholinergen Nucleus basalis von Meynert oder eine Beteiligung der dopaminergen ventralen tegmental Area und anderer monoaminergere Kerne diskutiert.

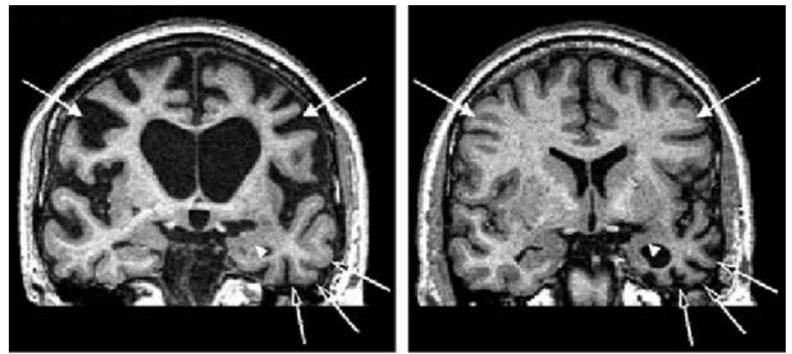
Bei den meisten Parkinson-Patienten finden sich Lewy-Körper im Gehirn. Unabhängig vom Vorliegen einer Demenz kommen subkortikale Lewy-Körper auch in den überlebenden Neuronen der Substantia nigra bei Parkinson-Patienten vor. Innerhalb der Gruppe der dementen

Patienten finden sich zusätzlich häufig auch weitverteilte kortikale Lewy-Körper, wobei nach Jellinger [6] eine enge Korrelation zwischen kognitiven Störungen und der Anzahl kortikaler und limbischer Lewy-Körper besteht.

### Frontotemporale Demenzen und ihre Sonderformen

Ein Zusammenhang zwischen frontaler oder linkstemporaler Großhirnrindenatrophie und einer Wesensänderung sowie Aphasie wurde erstmals von Arnold Pick beschrieben und führte später zur Verbreitung des Eponyms »Pick'sche Krankheit«. Den klinischen Verlauf einer frontalen Hirnatrophie teilte Kurt Schneider bereits 1923 in drei Stadien ein, die charakterisiert waren durch eine frühe Veränderung des Verhaltens und der Persönlichkeit mit Überaktivität oder Apathie (Stadium 1), eine Beeinträchtigung der Urteilsfähigkeit, Manierismen und Stereotypien (Stadium 2) und durch eine schwere globale Demenz mit Mutismus im Endstadium der Krankheit (Stadium 3). Ende der 1980er-Jahre wurden diese Entitäten von Arbeitsgruppen aus Lund und Manchester auf eine internationale wissenschaftliche Plattform geführt und operationalisiert (1994), sodass 1998 in einer Konsensuskonferenz eine klinische Einteilung der frontotemporalen Demenzen mit lobärer Degeneration (FTLD) möglich wurde [11]. Aufgrund der Heterogenität der klinischen Syndrome, der vielfältigen zugrundeliegenden neurobiologischen und neuropathologischen Veränderungen und der diversen genetischen Determinanten wird kontinuierlich an der Weiterentwicklung eines nosologischen Konzeptes gearbeitet.

Die histopathologischen Veränderungen sind vielfältig und reichen vom relativ seltenen Auftreten typischer »Pick bodies« mit argyrophilen Einschlusskörperchen, einem unspezifischen kortikalen Nervenverlust, intrazytoplasmatischen Tau-, Ubiquitin- und TDP-43 (TAR-DNA-binding-protein)-Ablagerungen bis hin zu einer makro- und mikrozytären Gliose [2]. Überlappungen mit der Alzheimer-Pathologie werden besonders bei Patienten mit klinischer progressiver nicht flüssiger Aphasie beobachtet, sie sind bei der typischen frontotemporalen Demenz und der semantischen Demenz am seltensten zu finden [1]. Diese Befunde stärken die Annahme, dass den nicht monogenetisch autosomal dominant vererbten Erkrankungen eine multifaktorielle Genese zugrundeliegt, die durch eine Kombination verschiedener Endotypen bzw. noch zu bestimmender prädisponierender Umweltfaktoren kontinuierlich zu variablen Phänotypen führen könnte. Klinisch lassen sich drei Prototypen der Demenzen mit FTLD differenzieren: Der Anteil an frontotemporalen Demenzen liegt bei 70 %, der an semantischen Demenzen bei 20 % und der Anteil der primär nicht flüssigen Aphasien wird auf 10 % geschätzt. Während Leitsyndrom 1 durch Verhaltensauffälligkeiten und eine Wesensänderung charakterisiert ist, lassen sich unter Leitsyndrom 2 eine flüssige, eine nicht flüssige und eine logopenische Variante der Aphasie voneinander abgrenzen (s. Abb. 1)



**Abb. 1:** Frontotemporale Demenz (FTD). Koronale MRT-Sektionen eines Patienten mit überwiegend frontaler FTD (links) und eines anderen mit überwiegend temporaler FTD (rechts). Bei der überwiegend frontalen FTD, die vor allem rechte frontale Areale betrifft, zeigt sich eine deutliche Atrophie, die insbesondere die frontalen Gyri (s. weiße Pfeile) beeinflusst. Auch eine Abnahme des Corpus callosum oberhalb der lateralen Ventrikel lässt sich beobachten. Dieser Patient wurde mit Symptomen wie Enthemmung und antisozialem Verhalten vorstellig. Bei dem Patienten mit überwiegend temporaler FTD zeigt sich eine massive Atrophie in linken Temporallappen (offene Pfeile) und Amygdala (weiße Pfeilspitzen). Dieser Patient wies eine progressive Aphasie auf (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von H. Rosen und G. Schauer, University of California, San Francisco)

Bei Patienten mit FTD handelt es sich nach der Alzheimer-Krankheit um die häufigste primär neurodegenerative Demenz im mittleren, also präsenilen, Alter. Ihre Prävalenz wird in mehrere Studien auf 10 bis 47 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Der Krankheitsbeginn liegt meistens zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr und ist im Einzelfall sowohl deutlich früher als auch später möglich. Die mittlere Krankheitsdauer wird mit sechs Jahren als relativ kurz beschrieben und muss daher als maligner als die Alzheimer-Krankheit eingestuft werden. Krankheitsverläufe von nur zwei Jahren (in Kombination mit der amyotrophen Lateralsklerose – ALS) bis zu 20 Jahren sind möglich. Der Anteil in Kombination mit der ALS wird auf 15 % geschätzt, umgekehrt geht man davon aus, dass ca 5 % der ALS gemeinsam mit einer FTD auftreten. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer, bei der semantischen Demenz sind Männer möglicherweise häufiger als Frauen betroffen. Der Anteil von Demenzpatienten mit FTLD wird in gerontopsychiatrischen Kliniken auf 2 % geschätzt [4].

### Frontotemporale Demenz

Bereits früh im Krankheitsverlauf fällt auf, dass sich Patienten mit FTD nicht mehr an übliche soziale Regeln halten, distanzlos, taktlos und enthemmt werden. In der Arbeit kommt es ebenso wie im Familienleben zu Fehlleistungen. Empathie und soziales Verantwortungsbewusstsein lassen nach, sodass dieses Verhalten von Angehörigen in der Rückschau häufig als deutlich wesensfremd bezeichnet wird. Verantwortung, auch gegenüber den eigenen Kindern, kann bereits in frühen Krankheitsstadien nicht mehr angemessen wahrgenommen werden, komplexere Dinge im Alltag oder neu auftretende Probleme können nicht mehr systematisch erle-

dig oder eingeschätzt werden. Letztgenannte Beispiele sind typische Zeichen für eine frühe Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen.

Regelmäßig ist eine tiefgreifende Affektstörung zu beobachten, welche die Patienten oberflächlich wirken lässt, depressiv (ohne die typischen Zeichen einer Depression wie das Gefühl der Wertlosigkeit), ängstlich und unbeteiligt mit reduziertem Mienenspiel. Am anderen affektiven Pol sind Zeichen einer Hypomanie mit psychomotorischer Unruhe, Überaktivität oder läppischem Verhalten, gelegentlich mit einem Rededrang (besonders initial im Krankheitsverlauf) beobachtbar. Eine erhöhte Reizbarkeit sowie aggressives Verhalten ohne eigentliche Gewalttätigkeit können das Krankheitsbild verkomplizieren. Die affektive Gleichgültigkeit und Interesselosigkeit stellen Familie und Partner häufig vor Rätsel. Eine berichtete episodische Vergesslichkeit stellen sich bei der genaueren klinischen Untersuchung in der Regel hauptsächlich als Störung der Aufmerksamkeit und des Konzentrationsvermögens dar.

Das Verhalten der Patienten kann ferner sehr früh durch Stereotype geprägt sein, wie z. B. rigide Routinen im Tagesablauf. Eine wirkliche Einsicht in die zugrundeliegende Krankheit existiert nicht. Eine Früherkennung in dieser Phase ist meist dem Umstand zu verdanken, dass Betroffene entweder im beruflichen Setting verhaltensauffällig werden oder innerhalb der Familie eine unerklärliche Wesensänderung beobachtet wird bzw. eine diagnostizierte depressive Störung sich unter angemessener Therapie nicht zurückbildet.

Im weiteren mittleren Krankheitsstadium wird die Urteilsfähigkeit der Patienten in zunehmendem Maße aufgehoben. Delinquentes Verhalten kann gelegentlich beobachtet werden und äußert sich nicht selten in Form von Kaufhausdiebstählen.

Kognitive Fähigkeiten wie Gedächtnis, zeitliche und örtliche Orientierung sowie das praktische Geschick sind in Routinesituationen immer noch weitgehend erhalten. Trotzdem fällt häufig auf, wie die Patienten sich a priori verlaufen oder Dinge vergessen, dann jedoch keine Suchstrategien einsetzen. Aufmerksamkeit und Interesse weichen einer Gleichgültigkeit, dem vollständigen Verlust jeder Empathie und einem Antriebsmangel, der zur Gleichgültigkeit gegenüber dem äußeren Erscheinungsbild und der eigenen Hygiene führt. Es besteht eine zunehmende Suszeptibilität für äußere Stimuli, daraus resultiert z. B. das Utilisationsverhalten, d. h. herumliegende Gegenstände in Reichweite werden angefasst und ihrer Bestimmung nach in einer nicht angemessenen Situation verwendet. Repetitives Verhalten und Enthemmungsphänomene können sich auch in Form von in die Luft springen, permanentem Händereiben oder mit den Füßen tippeln äußern.

Die Spontansprache wird immer spärlicher, es kommt zu einer Sprachverödung mit sprachlichen, aber auch motorischen Perseverationen. Stehende Redensarten finden häufiger Verwendung, Kommentare werden regelmäßig wiederholt, eine Echolalie ist beobachtbar. Am

Ende steht immer der Mutismus. Bereits in frühen Krankheitsstadien fällt ein Verlust der Vielfalt von sprachlichen Ausdrucksmöglichkeiten auf, ebenso kondensiert sich das Verhaltensrepertoire auf oben beschriebenen starren Verhaltensweisen. Typisch ist eine Sprechapraxie mit der Schwierigkeit, die Sprache zu initiieren, artikulatorischen Suchbewegungen und phonetischen Veränderungen. Im Rahmen von allgemeinen Enthemmungsphänomenen ist nicht selten eine Maßlosigkeit beim Essen, Trinken oder Rauchen zu beobachten. Eine sexuelle Enthemmung ist zwar grundsätzlich auch möglich und dann als protypisches Symptom der FTD zu interpretieren, die am häufigsten zu beobachtende Änderung des Sexualverhaltens ist jedoch ein Libidoverlust. Eine Hyperoralität kann dazu führen, dass sich die Patienten nicht genießbare Gegenstände in den Mund einführen. Durchschlafstörungen können ebenso beobachtet werden wie eine Hypersomnie mit Schlafenzeiten von bis zu zwölf Stunden. Hypochondrische Beschwerden sind nicht selten Anlass für viele in der Regel unnötige diagnostische Maßnahmen.

Im Spätstadium der FTD sind die betroffenen Patienten unfähig, selbst einfachste Tätigkeiten spontan durchzuführen. Sie müssen gefüttert werden, können kaum gehen, Bettlägerigkeit ist häufig. Die Aufmerksamkeit gegenüber der Umgebung sowie die prinzipielle Anregbarkeit der Sinnesmodalitäten bleibt jedoch erhalten.

Im Sinne einer topographisch-klinischen Korrelation zeigen sich bei überwiegend orbito-basalen neurodegenerativen Veränderungen des ZNS eine Überaktivierung, innere Unruhe und sehr häufig Enthemmungsphänomene. Bei einer dorsolateral-frontalen Atrophie ist das klinische Bild durch eine Antriebsminderung geprägt, Läsionen in den subkortikalen striatalen Strukturen hingegen sind eher mit Sterotypen, ritualisierten Verhaltensweisen oder extrapyramidal-motorischen Symptomen verbunden.

Bereits in frühen Krankheitsstadien können typischerweise Primitivreflexe aktiviert werden (z. B. Palmomentarreflex, Schnauzreflex). Zusätzlich sind häufig Zeichen einer Akinesie und Rigidität festzustellen. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu einer Harn- und Stuhlinkontinenz, die bei der Alzheimer-Demenz erst im späten Krankheitsstadium zu beobachten ist. Eine orthostatische Dysregulation und unklare Synkopen können zu Stürzen führen. Komplizierend kann die FTD in Kombination mit einer Motoneuronenerkrankung (Amyotrophe Lateralsklerose) auftreten, die nach zwei- bis dreijährigem Krankheitsverlauf zum Tode führt.

## Sonderformen

### *Semantische Demenz*

Die semantische Demenz ist durch eine flüssige Sprache mit Verlust des Wortsinn-Verständnisses charakterisiert. Erkrankte sind in der Lage, Texte mit nur wenigen Fehlern laut vorzulesen oder nach Diktat zu schreiben, ohne

jedoch den Sinn des Gelesenen oder Geschriebenen zu erfassen. Es bestehen einerseits Schwierigkeiten, wahrgenommene Objekte zu beschreiben, Gedächtnis, Intelligenz und räumliche Leistungen hingegen sind in früheren Krankheitsstadien weitgehend erhalten. Typisch sind eine Oberflächendyslexie/-graphie. Das Erkennen von Gegenständen und Gesichtern ist ebenso erschwert (Objektagnosie/Prosopagnosie). Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es wie bei der FTD zu einer Wesensänderung und sozialen Verhaltensauffälligkeiten, die häufig durch Stereotypien, Zwangssymptome und Rigidität dominiert werden. Während die Patienten sich ihrer Sprachproblematik durchaus bewusst sein können und darunter leiden, besteht für die Frontalhirnsymptomatik keine Krankheitseinsicht. Initial werden häufig Wortfindungsstörungen als Problem geschildert und erwecken eher einen Eindruck der Vergesslichkeit. Bei diesem Krankheitsbild nicht selten zu beobachtende hypochondrische Beschwerden werden häufig als funktionell gedeutet, sodass eine Abklärung auf das Vorliegen einer neurodegenerativen Erkrankung erheblich verzögert werden kann.

#### *Primär progressive nicht flüssige Aphasie (PNFA)*

Bei der primär progressiven nicht flüssigen Aphasie steht eine unflüssige Spontansprache mit Störung der Wortfindung, expressiven Benennstörungen und Problemen der motorischen Sprachkoordination im Vordergrund. Phonematische Paraphasien sind typisch, so sprechen die Patienten häufig abgehackt und stoßweise bzw. stottern. Im weiteren Verlauf entwickelt sich ein Agrammatismus, das Sprachverständnis hingegen kann sehr lange erhalten bleiben. Gelegentlich kann die Sprachproduktion allerdings noch fließend, aber deutlich reduziert sein (logopenische Variante). Im Endstadium der Krankheit kann ein kompletter Mutismus vorliegen.

Häufig entwickelt sich bei den Patienten ein starker Leidensdruck mit Depression bis hin zur Suzidalität. Erst spät kommt es zum klinischen Bild einer generalisierten Demenz mit einer Beeinträchtigung sämtlicher kognitiver Domänen. Orientierung, visuo-konstruktive Fähigkeiten und episodisches Gedächtnis bleiben im Verhältnis zur dominanten Aphasie relativ lange erhalten bzw. wenig gestört. Bei einem Teil der Patienten können die Übergänge zur Alzheimer-Krankheit fließend sein und eine Differenzierung nur schwer zulassen (wichtig ist die eindeutig im Vordergrund stehende Aphasie). Wenn jedoch während der Initialphase der Krankheit Wortfindungsstörungen für ein bis zwei Jahre im Vordergrund stehen, kann vom Vorliegen einer PNFA ausgegangen werden.

#### *Kortikobasale Degeneration (KBD)*

Die Kortikobasale Degeneration wird von einigen Autoren ebenfalls dem Spektrum der fokalen Demenzen und Tauopathien zugeordnet [7]. Sie kann psychiatrisch durch die Symptomatik eines Frontalhirnsyndroms ana-

log der FTD, aber auch durch eine progressive Aphasie gekennzeichnet sein. Neurologisch steht eine Dystonie der Extremitäten mit akinetisch-rigider Aphasie im Vordergrund. Zusätzlich können Myokloni, verzögerte Blicksakkaden und das Alien-Limb-Phänomen (die betroffene Extremität wird nicht mehr als die eigene betrachtet, insbesondere, wenn sie sich außerhalb des Blickfeldes befindet) oder Pyramidenbahnzeichen beobachtet werden. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln sich in der Regel erhebliche Gang- und Gleichgewichtsstörungen, die häufig zu Stürzen führen und die die medikamentöse dopaminerge Therapie komplizieren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die FTD und ihre Sonderformen sich trotz einer Reihe von idealtypischen klinischen Charakteristika als ausgesprochen heterogene klinische Entitäten erweisen. Verhaltensstörungen und unklare kognitive Defizite zählen zu den häufigsten primären Aufnahmeumständen in gerontopsychiatrischen Kliniken [4, 5]. Depressive Syndrome können ebenso prominent sein wie paranoide Krankheitsbilder, die sich nur schwer vom Bild einer akuten Schizophrenie abgrenzen lassen. Ein plötzlich aufgetretener Alkoholabusus, eine unerklärliche Angst- oder Zwangssymptomatik, eine als funktionell eingestufte Sprachstörung oder ein Wernicke-Mann-ähnliches Gangbild (KBD) können ebenfalls Hinweise auf eine fokale Demenzform sein.

Wenn unklare Verhaltensauffälligkeiten, eine Wesensänderung, linguistische Symptome oder eine atypische psychiatrische Symptomatik erstmals im mittleren Erwachsenenalter beobachtet werden und länger anhalten, muss differentialdiagnostisch an eine Erkrankung aus dem Spektrum der fokalen lobären Degenerationen gedacht werden [12].

#### Neuropsychologische Diagnostik

Die im Vordergrund stehende Wesensänderung und Verhaltensauffälligkeiten bei besonders in den Frühphasen nur schwach ausgeprägten kognitiven Defiziten erschweren eine Abgrenzung der FTD von anderen Erkrankungen durch die neuropsychologische Diagnostik [3]. Trotzdem kann diese wertvolle Hinweise zur Diagnosefindung liefern. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Techniken, mit der die Theory of mind, Entscheidungsverhalten oder andere komplexe exekutive Funktionen untersucht werden, gut zur Unterscheidung zwischen gesunden und kognitiv beeinträchtigten Patienten mit FTD beitragen können. Ist die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten jedoch gut, wird eine Abgrenzung von Gesunden nur schwer möglich [15]. Zur Untersuchung der exekutiven Funktionen können z.B. der Trail-Making-Test, Wisconsin-Card-Sorting-Test, Stroop-Test oder Wortflüssigkeitstests eingesetzt werden. Zur Einschätzung des Entscheidungsverhaltens eignet sich die Iowa Gambling Task (IGT); jedoch sind diese Verfahren nicht in der Lage, eine kategoriale Abgrenzung von anderen Demenzen vorzunehmen.

Gängige Screening-Verfahren wie Mini Mental State Examination oder DemTect können völlig unauffällig ausfallen. Die CERAD neuropsychologische Testbatterie kann ebenfalls ohne relevante Auffälligkeiten bleiben und hat außerdem nur wenig Trennschärfe zur AD. Außerdem schneiden Patienten mit Aphasie als Leitsymptom oft unverhältnismäßig schlecht in diesen Tests ab – sie sind nicht darauf ausgerichtet, isolierte Sprachdefizite aufzudecken.

Die Verhaltensbeobachtung in Testsituationen kann allerdings diagnostisch wegweisend sein (fehlende Motivation, Interesselosigkeit, erhöhte Ablenkbarkeit, Diskrepanz zwischen selbstständigem Verhalten und schlechten Testergebnissen). Zur gezielten Erfassung des anamnestisch eruierten Verhaltens bietet sich der Frontal-Behavioral Inventory (FBI) an [7]. Mit diesem Fragebogen, den Angehörige nach kurzer Instruktion selbstständig ausfüllen können, werden die typischen klinischen Symptome bei FTD systematisch abgefragt. Als kognitive Kurzbatterien steht darüber hinaus die Frontal Assessment Battery (FAB) zur Verfügung [13]. Neuere Untersuchungen an großen Patientenstichproben weisen jedoch auf den Einfluss demographischer Variablen und auf die geringe interne Konsistenz dieses Verfahrens hin.

#### Literatur

- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 10): 2636-2645.
- Baborie A, Griffiths TD, Jaros E, McKeith IG, Burn DJ, Richardson A, Ferrari R, Moreno J, Momeni P, Duplessis D, Pal P, Rollinson S, Pickering-Brown S, Thompson JC, Neary D, Snowden JS, Perry R, Mann DM. Pathological correlates of frontotemporal lobar degeneration in the elderly. *Acta Neuropathol* 2010 [Epub ahead of print].
- Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (9): 917-928. Epub 2007 Mar 19.
- Ibach B, Koch H, Koller M, Wolfersdorf M; Workgroup for Geriatric Psychiatry of the Psychiatric State Hospitals of Germany; Workgroup for Clinical Research of the Psychiatric State Hospitals of Germany. Hospital admission circumstances and prevalence of frontotemporal lobar degeneration: a multicenter psychiatric state hospital study in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16 (4): 253-264.
- Ibach B, Poljansky S, Barta W, Koller M, Wittmann M, Hajak G; Working Group Geriatric Psychiatry Germany. Patterns of referring of patients with frontotemporal lobar degeneration to psychiatric in- and out-patient services. Results from a prospective multicentre study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (4): 269-273.
- Jellinger KA. The pathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 55-72.
- Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6 (4): 460-468.
- Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, et al.; DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68 (11): 812-819.
- McKeith I. Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease dementia. In: Growdon JH, Rossor MN (Hrsg). *The dementias*. Elsevier, Philadelphia 2007, 216-238.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al.; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65 (12): 1863-1872.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 1546-1554. Review.
- Reischle E, Sturm K, Schuierer G, Ibach B. Frontotemporal Dementia Presenting as Acute Late Onset Schizophrenia. *Psychiatr Prax* 2003; 30 (Suppl 2): 78-82.
- Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillion B, Dubois B. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004 Jul; 61 (7): 1104-1107.
- Stubendorff K, Hansson O, Minthon L, Londos E. Differences in survival between patients with dementia with Lewy bodies and patients with Alzheimer's disease – measured from a fixed cognitive level. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32 (6): 408-416. doi: 10.1159/000335364. Epub 2012 Feb 8.
- Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain* 2009; 132(Pt 5): 1299-1309.
- Zamarian L, Semenza C, Domahs F, Benke T, Delazer M. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: effects of shifting and interference in simple arithmetic. *J Neurol Sci* 2007 Dec 15; 263 (1-2): 79-88. Epub 2007 Jul 12.

#### Interessenvermerk

Es besteht kein Interessenkonflikt.

#### Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Bernd Ibach  
Leitender Arzt des Bereichs Alterspsychiatrie und  
Alterspsychotherapie  
Psychiatrische Klinik Münsterlingen  
Postfach 154  
CH-8596 Münsterlingen  
E-Mail: bernd.ibach@stgag.ch

Prof. Dr. Pasquale Calabrese  
Universität Basel  
Fakultät f. Psychologie  
Abt. für Molekulare und Kognitive Neurowissenschaften  
Birmannsgasse 8  
CH-4055 Basel  
E-Mail: pasquale.calabrese@unibas.ch