

Frontotemporale Demenz

J. Greck, A. Kurz

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München

Zusammenfassung

Die frontotemporale Demenz ist eine seltene Form des fortschreitenden intellektuellen Abbaus, bei der nicht die Beeinträchtigung von Gedächtnis und Orientierungsfähigkeit im Vordergrund steht, sondern fortschreitende Veränderungen der Persönlichkeit, des Antriebs und der sozialen Verhaltensweisen. Dem klinischen Bild können unterschiedliche neurodegenerative Prozesse zugrundeliegen, die sich meist auf die Hirnrinde beschränken, gelegentlich aber die Stammganglien betreffen, und sehr selten sogar die motorischen Vorderhornzellen in Mitleidenschaft ziehen. Bei den meisten Patienten sieht man einen unspezifischen Nervenzellverlust mit reaktiver Gliavermehrung; seltener ist eine scharf gegen die Umgebung abgegrenzte frontotemporale Atrophie mit hochgradigem Zelluntergang, schwerer Gliose sowie kugelförmigen intraneuronalen Einschlusskörpern und blasse aufgeblähte Nervenzellen. Diese eigentümlichen Veränderungen werden nach dem Prager Neurologen Arnold Pick als „Pick-Körper“ und „Pick-Zellen“ bezeichnet. Die frontotemporale Demenz ist schwer zu erkennen, weil ihre Hauptsymptome nicht-organischen psychischen Störungen ähneln, vor allem der Manie, der Zwangsstörung und der Schizophrenie, manchmal der Depression und der Persönlichkeitsstörung. Die Diagnose ist auch deswegen schwierig, weil sämtliche klinischen Instrumente zur Erfassung von kognitiven Störungen, Alltagsbehinderungen und nicht-kognitiven Symptomen auf die prototypische Demenz der Alzheimer-Krankheit zugeschnitten sind und die Verhaltensänderungen bei Stirnhirnerkrankungen nur sehr unzureichend abbilden. Ganz anders als bei den weiter verbreiteten Formen der Demenz gestalten sich auch die Probleme der Angehörigen und Bezugspersonen. Im vorliegenden Beitrag stellen wir die gegenwärtigen Erkenntnisse zu Häufigkeit, Ursachen und Risikofaktoren der frontotemporalen Demenz dar. Wir illustrieren das klinische Bild und den Verlauf anhand eines Fallbeispiels, geben

diagnostische Hinweise und diskutieren die pharmakotherapeutischen sowie nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten.

Summary

Frontotemporal dementia is a rare form of progressive intellectual deterioration. Its most prominent clinical features are alterations in personality, motivation, and social conduct whereas memory and orientation remain largely unimpaired. Several underlying neurodegenerative processes may be distinguished which are confined to the cerebral cortex in most cases but occasionally involve the basal ganglia and rarely the anterior horn cells. Most frequently, histopathological examination reveals a non-specific loss of neurons accompanied by reactive gliosis. In a minority of cases, globose intraneuronal inclusions and achromatic ballooned neurons are seen. These peculiar morphological changes are called „Pick bodies“ and „Pick cells“ after the neurologist Arnold Pick who worked in Prague. It can be difficult to identify frontotemporal dementia because its major symptoms mimic non-organic psychiatric disorders including mania, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, depression or personality disorder. Another problem of diagnosis is that all clinical instruments that are available for assessing cognition, activities of daily living, and non-cognitive symptoms have been tailored to the prototypic dementia in Alzheimer's disease and are less sensitive to the psychopathology of frontal lobe diseases. The burden that frontotemporal dementia imposes on caregivers is also completely different from the one encountered by families of patients with the more prevalent dementias. In the present contribution we summarize the current evidence on epidemiology, aetiology, and risk factors of frontotemporal dementia. Clinical symptoms and course will be illustrated by a case example. We will also provide guidelines for diagnosis and discuss treatment options.

Einleitung

Die Frontotemporale Demenz ist eine Form des fortschreitenden intellektuellen Abbaus, die bei umschriebenen atrophischen Prozessen des Frontallappens und/oder des Temporallappens entsteht, und bei der Veränderungen der Persönlichkeit, des Sozialverhaltens, des Antriebs und der Sprache im Vordergrund der Symptomatik stehen. Die erste Fallbeschreibung wurde

1892 von Arnold Pick publiziert. Er beschrieb einen Patienten mit einer „hochgradigen Sprachstörung aphatischen Charakters“ und einer ausgeprägten Gedächtnisstörung, bei dem in der Autopsie eine Atrophie des linken Temporallappens gefunden wurde. Nachdem sich bis etwa in die dreißiger Jahre zahlreiche Kliniker und Pathologen mit den frontotemporalen Atrophien und den damit assoziierten Demenzformen beschäftigten, ließ das Interesse danach spürbar nach. Auch als die dementiellen Erkrankungen in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesse rückten, stand die Frontotemporale Demenz vor allem in deutschsprachigen Ländern im Schatten der Alzheimer-Krankheit. Dies dürfte nicht ausschließlich mit den geringen Patientenzahlen zusammenhängen, denn in Schweden und Großbritannien wurde seit Mitte der 80er Jahre große Mühe darauf verwendet, Kollektive zusammenzustellen und klinische Symptomatik sowie diagnostische Möglichkeiten systematisch zu untersuchen. Ziel der Forschung auf diesem Gebiet ist in erster Linie, die biochemischen, histopathologischen und auch genetischen Grundlagen der Frontotemporalen Demenz zu identifizieren, um geeignete Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Ebenso wichtig ist es aber, durch die Zusammenhänge der klinischen Symptomatik mit den zugrundeliegenden Ursachen weitere Kenntnisse über die Funktionen des Frontallappens zu erhalten.

Definition

Ausgehend von der Fallbeschreibung Arnold Picks aus dem Jahr 1892 und von mehreren ähnlichen, anschließend veröffentlichten Fällen bezeichneten Onari und Spatz 1926 lobäre Atrophien des Stirn- oder Schläfenlappens in Abwesenheit von arteriosklerotischen oder Alzheimer-typischen Befunden als „Picksche Krankheit“. Aus historischer Sicht ist es daher gerechtfertigt –und in der klinischen Praxis nach wie vor üblich – diesen Begriff auf Demenzzustände bei frontotemporalen Atrophien anzuwenden. Davon unterscheidet sich jedoch der Sprachgebrauch vieler Neuropathologen. Sie knüpfen den Ausdruck „Picksche Krankheit“ an das Vorhandensein von charakteristischen intrazytoplasmatischen, tau- und ubiquitinhaltigen Einschlusskörpern („Pick-Körpern“, Abbildung 1), die Alois Alzheimer 1911 bei frontotemporalen Atrophien erstmals beschrieb. Es hat sich herausgestellt, daß sie die einzigen morphologischen Merkmale sind, die ausschließlich bei Demenzzuständen infolge von frontotemporalen Degenerationen auftreten. Definiert man die Picksche Krankheit durch

diese Einschlusskörper, so stellt sie keine klinische Diagnose dar, sondern kann nur histopathologisch identifiziert werden. Das klinische Syndrom der frontotemporalen Demenz kann aber bei atrophischen Prozessen mit sehr unterschiedlichen morphologischen Merkmalen auftreten. Aus diesem Grund legten die Forschungsgruppen aus Lund und Manchester in ihrer Übereinkunft von 1994 fest, daß die Diagnose einer frontotemporalen Demenz unabhängig von der vorliegenden Pathologie gestellt werden kann. Eine Einteilung in den unspezifischen *Typ der Frontallappendegeneration* mit Nervenzelluntergang und reaktiver Gliose ohne sonstige besondere histologische Merkmale oder den *Pick-Typ* mit den genannten Kennzeichen kann zusätzlich vorgenommen werden.

Epidemiologie, Ursachen und Risikofaktoren

Über die Häufigkeit der frontotemporalen Demenz lassen sich keine präzisen Angaben machen. Da es bis vor kurzem keine einheitlichen Diagnosekriterien gab, weil das Krankheitsbild oftmals übersehen oder verkannt wird, und da gerade in der ländlichen Bevölkerung zahlreiche Patienten mit frontotemporaler Demenz nicht beim (Fach-)Arzt vorstellig werden, ist ihr Anteil an den präsenilen Demenzursachen wahrscheinlich höher als bisher angenommen wurde. Nach den Ergebnissen mehrerer Autopsiestudien stellen die frontotemporalen Degenerationen mit einem Anteil von 10 - 20% die dritthäufigste Demenzursache nach Alzheimer- und Lewy-Körper-Krankheit dar. In einer fortlaufenden Wiener Autopsiestudie an über 600 Demenzkranken betrug der Anteil der frontotemporalen Degeneration allerdings nur 2.7%. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen, der durchschnittliche Krankheitsbeginn liegt bei 56 Jahren. Die mittlere Lebenserwartung nach der Diagnose wird mit 8 Jahren angegeben, wobei zu berücksichtigen ist, daß der Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome im Rückblick oft schwierig zu bestimmen ist und somit die Angaben, aus denen die Schätzungen zur Dauer des Krankheitsverlaufs erstellt werden, zum Teil ungenau sein dürften. Die Häufigkeit von Sekundärfällen unter den Verwandten von Patienten mit frontotemporaler Demenz wird in mehreren Studien mit rund 50 % angegeben. Häufig liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor. In einigen Familien, bei denen die Frontotemporale Demenz mit Parkinson-Symptomen kombiniert ist, wurden Beziehungen zu Chromosom 17q21 – 22 nachgewiesen. Kurz darauf fand man heraus, daß Mutationen im

Tau-Gen, das auf dem Abschnitt 17q21-22 liegt, für die an Chromosom 17 gekoppelten frontotemporalen Demenzen verantwortlich sein können.

Klinisches Bild und Verlauf

Die klinische Symptomatik der frontotemporalen Demenz ist vielfältig und hängt vermutlich von der Lokalisation der betroffenen Hirnareale ab. Nach den klinischen Diagnosekriterien, die aus der Zusammenarbeit der Forschergruppen aus Lund (Schweden) und Manchester (England) hervorgingen, sind schleichender Beginn und allmähliche Verschlechterung der Symptomatik, früh im Verlauf auftretende Persönlichkeitsveränderung mit Vergröberung des Sozialverhaltens, eine Verflachung des Affekts sowie Verlust der Krankheitseinsicht kennzeichnende Merkmale. Die sprachlichen Fähigkeiten sind schon früh im Verlauf beeinträchtigt, wobei ein allmählicher Verlust des Sprachantriebs bei zunächst erhaltenen linguistischen Fähigkeiten im Vordergrund steht. Später treten weitere kognitive Defizite auf. Eine Reihe weiterer Symptome kann fakultativ dazukommen, wobei die Ausprägung bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich ist. (Tabelle 1). Anhand eines Fallbeispiels sollen im folgenden typische Symptome der frontotemporalen Demenz dargestellt werden.

Fallbeispiel

Herr B. wurde 1996 stellte sich erstmals in unserer Ambulanz vor. Der damals 58-jährige Patient gab an, daß einige Monate zuvor depressive Symptome in Form von *Antriebsmangel*, vegetativen Beschwerden wie eine „Verdunkelung im Kopf“ und ein pelziges Gefühl im linken Kopfbereich sowie *Konzentrationsprobleme* aufgetreten seien. Man habe eine Depression diagnostiziert, weswegen er eine Woche stationär behandelt worden sei. Jetzt, drei Monate, später fühle er sich aber wieder fit und stabil, er mache sich allerdings Sorgen um seinen Arbeitsplatz, man wolle ihm wohl, aus ihm nicht nachvollziehbaren Gründen, kündigen.

Die Betriebsärztin des Unternehmens, bei dem Herr B. 20 Jahre lang, davon mehrere Jahre als Geschäftsführer tätig war, beschreibt den Zustand des Patienten im Herbst 1996: Seit etwa vier Jahren wurde ein schleichender Leistungsabfall bemerkt. Man mußte die Aufgaben drastisch reduzieren. Übertragenen Aufgaben wird nicht entsprochen, sie werden vergessen, ohne daß Herr B. dabei Schuldgefühle zeigt. Ein jetzt entdecktes Fehlverhalten mit erheblichen finanziellen Verlusten für das Unternehmen wird von Herrn B. nicht bestritten. die Konsequenzen aber nicht erfaßt, bzw. er steht ihnen *emotionslos* gegenüber. Im Gespräch macht Herr B. zwar den Eindruck, als ob er zuhört, er nimmt aber nicht richtig auf, sondern führt seine Gesprächsbeiträge unbeirrt fort. Unangenehme Dinge, z.B. Beschwerden der Mitarbeiter über störenden Schweißgeruch (bei dem immer sehr gepflegten Mann) werden ohne sichtliche Betroffenheit entgegengenommen, eine *Verflachung des Affekts*

ist deutlich. Seit etwa 2 Jahren erscheint Herr B. zum Teil mehrmals täglich in der betriebsärztlichen Ambulanz, z.T. mit wechselnden Beschwerden, Ängsten und *hypochondrischen Befürchtungen*. Hinter der höflichen, gepflegten Erscheinung, dem sehr beflissenen Benehmen findet seine Umgebung eine zunehmende, manchmal erschreckende *Veränderung gewohnten Persönlichkeitsbildes*.

In der neuropsychologischen Untersuchung im Rahmen der ersten Untersuchung in unserer Klinik war Herr B. zu allen Qualitäten voll orientiert, im Mini-Mental-Status-Test, einem Demenz-Screening-Test, erreichte er 30 von 30 möglichen Punkten; im CAMCOG, einer ausführlichen neuropsychologischen Testung, 99 von 107 Punkten, was einem unauffälligen Befund entsprach. Die Spontansprache war mit Ausnahme eines seit Kindheit bestehenden leichten Stotterns flüssig, es fielen keine Wortfindungsstörungen oder Paraphasien, aber viele *stereotype Wiederholungen, Perseverationen*, eine gewisse *Weitschweifigkeit* und *Logorrhoe* auf. Im Rahmen unserer Untersuchung wurde ein kraniales MRT durchgeführt, das unauffällig war. Die 18-FDG-PET-Untersuchung zeigte jedoch eine ausgeprägte Minderbelegung im Bereich der anterioren Anteile des rechten Temporallappens, weniger deutlich auch in den Anteilen des linken Parietallappens. Bei unauffälliger internistischer und neurologischer Untersuchung sowie unauffälligen Laborbefunden diagnostizierten wir bei Herrn B. auf der Grundlage der fremdanamnestischen Angaben und den Ergebnissen der Bildgebung eine leichte kognitive Störung, am ehesten im Rahmen einer Erkrankung des Stirnhirns.

Im Juli 1999 stellte sich der Patient auf Drängen seiner Ehefrau wieder bei uns vor. Sie berichtete, daß der Zustand ihres Mannes sich in den letzten Monaten rapide verschlechtert habe. Man könne sich mit ihm nicht mehr vernünftig unterhalten, er gehe nicht auf Argumente ein, spreche immer *stur* weiter, ohne sich unterbrechen zu lassen. Ihr und den Kindern gegenüber lege er völliges *Desinteresse* an den Tag. Er sei deutlich *antriebsgesteigert* und *unruhig*, scheine nie zu ermüden. Manchmal habe sie den Eindruck, das Sprachverständnis sei leicht beeinträchtigt, wenn er etwas sagen wolle, verwende er immer häufiger die falschen Worte. Sein Fahrverhalten am Steuer beängstige sie zusehends, Früher sei er ein verantwortungsbewußter und vorsichtiger Autofahrer gewesen, jetzt fahre er sehr *aggressiv*, letztens habe er sogar das Auto auf der Autobahn gewendet. Die Durchführung einer erneuten genaueren Untersuchung und einer Bildgebung wurde von Herrn B. abgelehnt, mit der Erklärung daß er gesund sei. Aufgrund der Vorbefunde, des aktuellen klinischen Eindrucks, des Verlaufs und der Angaben der Ehefrau stellte wir nun die Diagnose einer frontotemporalen Demenz.

Im Januar 2001 wurde Herr B. im Rahmen eines Hausbesuchs erneut von uns untersucht. Herr B. war noch weniger kooperativ als zuvor und beantwortete keine Fragen. Der Versuch einer Blutabnahme scheiterte an der mangelnden Kooperation des Patienten, der den Sinn der Untersuchung nicht verstand. Die Sprache war flüssig, die Sätze kurz, dominiert von *semantischen Paraphasien*. Als sich wegen der Untersuchung der übliche Zeitpunkt des Mittagessens verschob, wurde er seiner Frau gegenüber fordernd und verbal aggressiv. Die Ehefrau berichtete, ihr Mann lege häufig eine Art von *zwanghaftem Verhalten* an den Tag, er müsse - gleich einem *Ritual* - immer zur selben Zeit aufstehen und immer zur selben Zeit das gleiche tun. Er stehe um 6 Uhr auf, wasche sich nicht. Am Vormittag kontrolliere er seine 180 (!) Bingokarten (Karten mit Glückszahlen, die täglich in der Zeitung erscheinen). Zu Mittag und zu Abend esse er täglich Leberkäse und Pommes frites, wenn

sie ihm etwas anderes anbiete, weigere er sich, zu essen. Seit neuestem habe er einen *Heißhunger auf Süßigkeiten*, insbesondere auf Bonbons. Am Nachmittag unternahme er Ausflüge in die nähere Umgebung, häufig gehe er in das benachbarte Krankenhaus – obwohl er dort Hausverbot habe - stöbere dort in den Patientenzimmern herum und stehle gelegentlich Kleinigkeiten, ohne sich durch Androhung von Strafen einschüchtern zu lassen. Nach wie vor könne er nicht verkraften, daß man ihm wegen eines selbst verschuldeten Unfalls mit Fahrerflucht den Führerschein entzogen habe. Er spreche viele Leute darauf an, kürzlich habe er es auf einer Veranstaltung am Münchener Flughafen unter einem Vorwand geschafft, zu Bundeskanzler Schröder vorzudringen und er habe ihn gebeten, ihm wieder zu seinem Führerschein zu verhelfen. Anderen Autofahrern gegenüber sei er sehr aggressiv und *enthemmt*, er springe in die Straße, um die Autos zum Ausweichen zu zwingen, und habe auch schon mit einem Schirm oder einem Einkaufswagen Fahrzeuge beschädigt. Er habe überhaupt *keine Krankheitseinsicht*, den Risperidon-Saft, den sie ihm nach der ersten Attacke auf ein fremdes Auto geben wollte, habe er heimlich in die Blumen gegossen.

Der in unserem Fallbeispiel beschriebene Patient zeigt eine deutliche Antriebssteigerung, wie sie häufig bei der frontotemporalen Demenz und bevorzugt bei männlichen Patienten auftritt. Bei vielen anderen Patienten herrscht dagegen von Anfang an eine ausgeprägte Antriebslosigkeit vor, die mit sozialem Rückzug und Versiegen der Kommunikation einhergeht. Das Endstadium der frontotemporalen Demenz ist bei allen Patienten ähnlich. Die Sprache verarmt, bis die Patienten mit stark eingeschränkten Wortschatz nur noch wenig sprechen oder die Sprachverödung schließlich zum völligen Mutismus fortschreitet. Die Patienten sind dann inkontinent, bettlägerig und pflegebedürftig. Die körperliche Symptomatik ist unspezifisch. Das Auftreten von Primitivreflexen wie Schnauz-, Greif und Palmomentarreflexen, niedrigem und labilem Blutdruck werden beobachtet. Rigidität, Akinese und Tremor sind späte Symptome.

Klinische Diagnose und Differentialdiagnose

Bei der Untersuchung muß besonderer Wert auf eine ausführliche Fremdanamnese gelegt werden. Meist schätzen Patienten mit frontotemporaler Demenz sich und ihre Leistungsfähigkeit falsch ein. Infolge mangelnder Krankheitseinsicht werden sie Fragen nach kognitiven Beeinträchtigungen oder Verhaltensveränderungen verneinen. Einem Arzt, der den Patienten im Verlauf nicht kennt, kann dieser primär unauffällig erscheinen. Nur ein naher Angehöriger, der mit den prämorbidem Persönlichkeitseigenschaften vertraut ist, bemerkt die Veränderungen der Verhaltensweisen. Die gängigen Demenztests, die in erster Linie zur

Erkennung einer Alzheimer-Krankheit angelegt sind, und deren Schwerpunkt mehr auf Orientierung und Gedächtnis, weniger auf den sprachlichen und exekutiven Funktionen, Abstraktionsvermögen, planvolles Handeln, Problemlöseverhalten und geistige Flexibilität, liegt, sind zur Aufdeckung der Diagnose oftmals wenig hilfreich. Wie im eben beschriebenen Fall schneiden die Patienten zu Beginn der Erkrankung häufig mit normalen Testergebnissen ab. Die visuokonstruktiven Fähigkeiten können im weiteren Verlauf sogar überdurchschnittlich sein. Daher ist zu bedenken, daß ein unauffälliges Ergebnis in Routine-Tests wie dem Mini-Mental-Status-Test sowie eine fehlende Beeinträchtigung von gewohnheitsmäßigen Alltagsaktivitäten die Diagnose einer frontotemporalen Demenz nicht ausschließen. Nur eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung kann die typischen Störungen der Exekutivfunktionen abbilden, die sprachlichen Defizite charakterisieren und Aufmerksamkeits- und Gedächtnisdefizite aufdecken. In jüngster Zeit wurden mehrere Fragebogen entwickelt, die Diagnose einer frontotemporalen Demenz bzw. differentialdiagnostische Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz anhand der Bewertung bestimmter Verhaltensauffälligkeiten und gezielter neuropsychologischer Tests ermöglichen sollen.

Zur Sicherung der Diagnose einer frontotemporalen Demenz sind neben der klinischen Untersuchung bildgebende Verfahren erforderlich. In der strukturellen Bildgebung findet sich bei den meisten Patienten eine Atrophie im Frontal- und/oder Temporallappen (Abbildung 2), im kranialen SPECT und PET (Abbildung 3), zeigt sich eine Hypoperfusion bzw. ein Hypometabolismus in den entsprechenden Arealen, wobei allerdings unauffällige Befunde der Bildgebung die Diagnose einer frontotemporalen Demenz nicht ausschließen. Das EEG ist unauffällig. Die Konzentration des Tau-Proteins im Liquor, einem Indikator des Zelluntergangs, ist leicht erhöht, aber niedriger als bei Alzheimer-Patienten.

Aufgrund der vielfältigen und wenig spezifischen Symptomatik kann die Abgrenzung der frontotemporalen Demenz gegenüber verschiedenen organischen und nicht-organischen Erkrankungen Schwierigkeiten bereiten. Die *semantische Demenz* als auch die *primär progressive Aphasie* sind zwei weitere klinische Syndrome, die bei umschriebenen frontotemporalen Atrophien auftreten können. Bei der semantischen Demenz sind die vorderen Temporallappen bilateral von der Atrophie betroffen. Im Vordergrund stehen

Beeinträchtigungen der sprachlichen Fähigkeiten. Den Patienten geht die Bedeutung von Personen, Wörtern und Objekten verloren. Bei stets flüssiger Sprechweise verwenden die Patienten einen fortwährend schrumpfenden Wortschatz, letztlich sprechen die Patienten nicht mehr. Die nicht-sprachlichen kognitiven Leistungen sind dagegen lange Zeit nur wenig beeinträchtigt. Relativ früh im Verlauf treten zusätzlich zu dem semantischen Defizit Verhaltensveränderungen auf, wie sie für die frontotemporale Demenz typisch sind, allerdings meist nicht so stark ausgeprägt. Bei der primär progressiven Aphasie kommt es infolge einer (bei Rechtshändern) linksbetonten Atrophie des Frontal- und Temporallappens zu ausgeprägten Sprachstörungen. Bei gleichzeitig jahrelang fehlender Beeinträchtigung in anderen kognitiven Bereichen sprechen die Betroffenen angestrengt, stockend, nicht flüssig, in einer Art von Telegrammstil, mit langen Pausen zwischen den einzelnen Wörtern ("Sprechapraxie"). Die Sprachstörung endet im Mutismus. Im Gegensatz zur frontotemporalen Demenz und semantischen Demenz ist bei Patienten mit primär progressiver Aphasie Krankheitseinsicht vorhanden, die Patienten leiden erheblich unter ihren sprachlichen Problemen. Nach mehreren Jahren treten allmählich zusätzliche Verhaltensauffälligkeiten und kognitive Beeinträchtigungen auf, es entwickelt sich das Vollbild einer frontotemporalen Demenz. In manchen Fällen liegen dem Syndrom der primär progressiven Atrophie die morphologischen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit oder der corticobasalen Degeneration zugrunde, so daß die anfangs isolierte Sprachstörung in das klinische Bild jener neurodegenerativen Prozesse übergeht.

Eine frontal betonte Demenz kann auch erstes Krankheitssymptom der *Corticobasalen Degeneration* sein. Gleichzeitig oder im Verlauf treten aber neurologische Symptome auf, die zu einem ausgeprägten akinetisch-rigidem Syndrom führen. Häufig findet sich eine einseitige Apraxie bei cortical-sensorischem Defizit („alien limb“ = Gefühl der Fremdheit einer Extremität), Pyramidenbahnzeichen, supranukleäre Augenbewegungsstörungen und eine Dysarthrie.

Obwohl zu Beginn einer frontotemporalen Demenz deutlichen Veränderungen des Verhaltens und der Persönlichkeit das klinische Bild bestimmen, kann die differentialdiagnostische Abgrenzung zur *Alzheimer-Krankheit*, bei der zu Beginn Gedächtnisprobleme im Vordergrund stehen, problematisch sein. Das gilt besonders dann, wenn sich der

neurodegenerative Prozess der Alzheimer-Krankheit auf den Frontallappen ausdehnt. Im Spätstadium einer frontotemporalen Demenz ist die Differentialdiagnose zur Alzheimer-Krankheit unter Umständen unmöglich.

Interesselosigkeit, sozialer Rückzug, Antriebsmangel und Störungen der Aufmerksamkeit sind Symptome, die sowohl bei einer frontotemporalen Demenz als auch bei einer *Depression* vorkommen. Die differentialdiagnostische Abgrenzung wird erschwert durch den Umstand, daß Stirnhirnerkrankungen im Frühstadium nicht selten mit depressiven Verstimmungen und hypochondrischen Befürchtungen einhergehen. Sorglosigkeit, Enthemmung und Überaktivität – ebenfalls häufige Symptome einer frontotemporalen Demenz können das Bild einer *Hypomanie* oder *Manie* vortäuschen. Das stereotype und perseverierende Verhalten von Patienten mit frontotemporaler Demenz mag bei oberflächlicher Betrachtung einer *Zwangserkrankung* ähneln. Es fehlt allerdings die für Zwangssyndrome charakteristische Bewertung der Routinen als unsinnig und quälend. Selbst *schizophrenieähnliche Bilder* können der frontotemporalen Demenz auftreten. Insbesondere sind es absonderliche Verhaltensweisen, Unnahbarkeit, Rückzug und Interesselosigkeit, die an Negativsymptome einer Schizophrenie denken lassen, insbesondere, wenn es sich um jüngere Patienten handelt.

Therapie

Bis heute ist nur wenig über pharmakotherapeutische Möglichkeiten und nicht-medikamentöse Therapieformen bei der frontotemporalen Demenz bekannt.

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Bei der frontotemporalen Demenz liegt, im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit, kein cholinerges Defizit vor. *Cholinesteraseblocker*, die erfolgreich zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden, haben daher vermutlich keinen positiven Effekt bei frontotemporal dementen Patienten. Galantamin bewirkt neben einer Hemmung der Acetylcholinesterase eine Potenzierung der Acetylcholinwirkung an den prä- und postsynaptischen Nikotin-Rezeptoren und erhöht dadurch die Freisetzung zahlreicher Neurotransmitter. Ob diese Substanz bei der frontotemporalen Demenz hilfreich sein kann, ist

allerdings noch nicht bekannt. Das ausgeprägte postsynaptische serotonerge Defizit bei frontotemporal-dementen Patienten ist Grundlage für die Behandlung mit Substanzen, die in den Serotonin-Stoffwechsel eingreifen. So sprechen depressive Verstimmung und Antriebslosigkeit, aber auch Enthemmung und gesteigertes Eßverhalten in der Tat auf eine Behandlung mit selektiv *serotonergen Antidepressiva* an. In der klinischen Praxis erwiesen sich Sertralin 50 mg oder Citalopram 20 mg als wirksam. Die Behandlung mit dem alpha-2-*Adrenozeptor-Antagonisten* Idazoxan, der das noradrenerge System als bedeutenden Modulator der Frontallappenfunktionen beeinflusst, führte bei einem einzelnen Patienten zu einer Verbesserung von Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit und planvollem Handeln. Medikamente, die das dopaminerge System beeinflussen, werden zur Behandlung von Apathie und Antriebslosigkeit empfohlen, *Bromocriptin*, aber auch *Amphetamine* und *Methylphenidat* sollen sich als wirksam erwiesen haben. Die gerade bei der frontotemporalen Demenz häufig auftretende Agitiertheit spricht ebenso wie Aggressivität und Unruhe auf die Behandlung mit Neuroleptika an. Bisher gibt es keine kontrollierten Studien über den Effekt der älteren Antidementiva, z.B. Memantine oder Piracetam.

Nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Es gibt bisher nur sehr geringe Erfahrungen mit der nicht-medikamentösen oder psychotherapeutischen Behandlung von Patienten mit frontotemporaler Demenz. Über Therapieverfahren zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, wie Gedächtnistraining oder logopädische Übungen, gibt es nur Erfahrungsberichte. Die Wirksamkeit ist allerdings eher skeptisch zu beurteilen, wobei zu berücksichtigen ist, daß jede Übungsstunde, insofern sie den Patienten nicht überfordert, Aktivierung und Ablenkung für den Patienten bedeutet, ihm also einen gewissen Nutzen bringt. Weit mehr im Vordergrund der Therapie von Patienten mit frontotemporaler Demenz steht die Beeinflussung der Verhaltensauffälligkeiten. Da den Patienten meist die Krankheitseinsicht fehlt, muß eine Einflußnahme auf ganz subtile Weise geschehen, da sonst heftiger Widerstand ausgelöst werden kann. Von Vorteil ist, daß im Gegensatz zur Alzheimer-Krankheit die praktischen Fähigkeiten der Patienten lange gut erhalten sind. Beschäftigung, die der Patient selbst als sinnvoll ansieht, wie Zeichnen, Singen oder sportliche Aktivitäten, können den Patienten auslasten und Aggressionen mildern. Auch Tätigkeiten, die dem Gesunden auf den ersten Blick „unsinnig“ erscheinen – einer unserer

Patienten schneidet beispielsweise täglich stundenlang Bilder aus der Zeitung –können zum Wohlbefinden des Patienten beitragen. Bei Patienten mit vorherrschender Antriebslosigkeit und Rückzugstendenzen steht die Aktivierung im Vordergrund. Tätigkeiten, die dem Patient angenehm sind, sowie positive Verstärkung jeder aktiven Betätigung können zu einer Verbesserung des Antriebsniveaus führen.

Aufklärung und Beratung der Angehörigen

Ein unerlässlicher Bestandteil der Therapie der frontotemporalen Demenz ist die ausführliche Aufklärung, Beratung und Betreuung. Deren Sorgen und Nöte sind zum Teil von ganz anderer Art, als bei Angehörigen von Alzheimer-Patienten. Die geringsten Probleme haben nach unserer klinischen Erfahrung die Angehörigen von antriebsgeminderten Patienten, die sich meist freundlich bis ausdruckslos verhalten und leicht zu führen sind. Da die sprachlichen Fähigkeiten meist versiegen, stellt sich für die Angehörigen allerdings häufig die quälende Frage, wieviel die Patienten tatsächlich noch registrieren, ob sie leiden oder Schmerzen haben und was in ihrem Kopf vorgeht. Wie aus unserem Fallbeispiel hervorgeht, liegen die Schwierigkeiten bei antriebsgesteigerten Patienten ganz anders. Diese strapazieren mit ihrem perseverierenden, kaum oder nicht nachvollziehbaren Verhalten die Nerven der Angehörigen und aller anderen Personen, die mit ihnen in Berührung kommen. Durch zunehmendes Desinteresse, Taktlosigkeit und Aggressivität bei gleichzeitig fehlender Krankheitseinsicht, stoßen sie auf Ablehnung. Freunde und Bekannte der Familie - oftmals die einzige Stütze der Angehörigen – und sogar die eigenen Kinder ziehen sich zurück. Nicht selten richten diese Patienten durch sinnlose Käufe tätigen oder Sachbeschädigungen finanziellen Schaden an. Wegen des völligen Verlusts der Rücksichtnahme und des Gefühls können Patienten mit frontotemporaler Demenz für sich und andere eine erhebliche Gefahr bedeuten. Am Beispiel des rücksichtslosen und risikoreichen Autofahrens haben wir dies in unserem Fallbeispiel dargestellt.

Neben einer ausführlichen Beratung über rechtliche Fragen wie Einrichtung einer Betreuung, Geschäftsfähigkeit, Testierfähigkeit und Fahrtauglichkeit der Patienten sind spezielle Angehörigengruppen gerade bei dieser Erkrankung hilfreich. Manche Angehörige entwickeln erstaunlich wirksame Strategien im Umgang mit den Patienten, die durch einen

Erfahrungsaustausch unbedingt weitergegeben werden sollten. Eine Angehörigengruppe vermittelt auch emotionalen Rückhalt und hilft dabei, Gefühle von Angst, Wut und Schuld abzubauen.

Diskussion

Die „Alzheimerisierung“ des Demenzbegriffs in den 80er Jahren prägt die gegenwärtigen Diagnosekriterien (DSM IV und ICD 10) und läßt die weiter gefaßte Demenzdefinition der deutschen Tradition in Vergessenheit geraten. Die frontotemporalen Erkrankungen rufen in Erinnerung, daß keineswegs alle Demenzzustände dem Prototyp der Alzheimer-Krankheit entsprechen: Die frontotemporale Demenz ist ein Beispiel dafür, daß ein globales intellektuelles Defizit und die daraus folgende Unfähigkeit, die gewohnten Tätigkeiten und sozialen Rollen auszuführen, ganz unterschiedlich komponiert sein können. Die Alzheimer-Krankheit ist vor allem und über weite Strecken ihres Verlaufs eine „instrumentelle“ Demenz: Die zentralen Persönlichkeitseigenschaften und Wertsysteme (Pflichtgefühl, Verantwortungsbewußtsein, Selbstbild, Stolz) bleiben lange Zeit erhalten und sind wichtige Triebfedern des Verhaltens, die allerdings im Krankheitsverlauf zunehmend in einen Widerspruch zu den schwindenden Fähigkeiten geraten, die erforderlich sind, um die angestrebten Ziele zu erfüllen. Im Vergleich dazu führen Stirnhirnprozesse zu „exekutiven“ Formen der Demenz. Die instrumentellen Fähigkeiten (Gedächtnis, Orientierung, Praxie) bleiben hier weitgehend intakt, aber die vernünftige Anwendung dieser Fähigkeiten im Kontext einer übergeordneten Planung und Organisation sowie im Rahmen der sozialen Normen geht verloren. Diese Konstellation und Defiziten erschwert nicht nur die Diagnostik ungemein. Beeinträchtigungen von Gedächtnis und Orientierung lassen sich problemlos beurteilen, der Grad der Vernunft bei der Anwendung der Fähigkeiten dagegen läßt sich allenfalls subjektiv einschätzen. Die so andersartige Symptomkonstellation bei der frontotemporalen Demenz dürfte Hauptursache für die doch häufigen diagnostischen Fehleinschätzungen sein. Systematische Untersuchungen an großen Patientenkollektiven sind nötig, um noch mehr Aufschluß über Symptomatik, Diagnostik und Differentialdiagnostik zu gewinnen. Besonders wichtig ist aus unserer Sicht die Klärung der Frage, ob es Subtypen mit vorherrschender Antriebsminderung oder Umtriebigkeit gibt, weil mit solchen Sonderformen ganz besondere Probleme für die Angehörigen bzw. Pflegepersonen verbunden sein können.

Auch müssen bei derartigen Subtypen möglicherweise unterschiedliche pharmakotherapeutische, verhaltensmodifizierende und psycho-soziale Interventionen eingesetzt werden. Es fehlen ferner katamnestische Untersuchungen bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Sie sind erforderlich, um die Stadien des Verlaufs und deren interindividuelle Variabilität zu erfassen, um die Bruchstellen in der Versorgung dieser Patienten zu erkennen, aber auch um die Häufigkeit von Heimunterbringungen und Krankenhauseinweisungen sowie die auslösenden Ursache in Erfahrung zu bringen.

*Literatur**Historische Arbeiten*

1. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Z ges Neurol Psychiat 1911;4(356-385).
2. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prager Medizinische Wochenschrift 1892;17:165-6.

Übersichtsarbeiten

3. Förstl H, Baldwin B. Pick und die fokalen Hirnatrophien. Fortschr Neurol Psychiat 1994;62:345-55.
4. Greck J, Lautenschlager N, Kurz A. Klinische Aspekte der frontotemporalen Demenz. Fortschr Neurol Psychiat 2000;68:447-57.
5. Kertesz A, Munoz D. Pick's disease, frontotemporal dementia, and Pick complex. Emerging concepts. Arch Neurol 1998;55:302-4.
6. Kurz A, Jellinger K. Frontotemporale lobäre Degenerationen. In: Förstl H, Beyreuther K, Einhäupl K, Kurz A (Hrsg.). Demenz: Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Thieme; 2001.
7. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-54.
8. Pasquier F. Early diagnosis of dementia: neuropsychology. J Neurol 1999;246:6-15.
9. The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-8.

Differentialdiagnostik

9. Rinne J, Lee M, Thompson P, Marsden C. Corticobasal Degeneration. A clinical study of 36 cases. Brain 1994;117:1183 - 96.
10. Hodges JR, Garrard P, Patterson K. Semantic Dementia. In: Kertesz A, Munoz DG, editors. Pick's Disease and Pick Complex. New York: Wiley - Liss; 1998. p. 83-104.
11. Kertesz A. Primary progressive aphasia. In: Kertesz A, Munoz DG, editors. Pick's Disease And Pick Complex. New York: Wiley Liss; 1998. p. 69-81.
12. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol 1982;11:592-8.

Tabelle 1**Klinische Merkmale der Frontotemporalen Demenz** (nach Neary et al. 1998)

Folgende Merkmale sind für die Diagnose erforderlich

- Schleichender Beginn und allmähliche Verschlechterung
- Früh im Verlauf auftretende Vergröberung des sozialen Verhaltens
- Früh im Verlauf auftretende Veränderung der Persönlichkeit
- Früh im Verlauf auftretende Verflachung des Affekts
- Früzeitiger Verlust der Krankheitseinsicht

Folgende Merkmale stützen die Diagnose

Veränderung des Verhaltens	Ablenkbarkeit und mangelndes Durchhaltevermögen Hyperoralität und Veränderung der Eßgewohnheiten Perseverierende und stereotype Verhaltensweisen Utilisationsverhalten
Sprache und Kommunikation	Spachliche Aspontaneität und verringerte Sprachproduktion Rededrang spachliche Stereotypen Echolalie, Perseverationen Mutismus
Körperlicher Befund	Primitivreflexe Inkontinenz Akinesie, Rigidity und Tremor Niedriger und labiler Blutdruck
Neuropsychologische und technische Untersuchungsbefunde	Deutliche Störungen in Tests von Frontalfunktionen in Abwesenheit von schwerer Amnesie, Aphasie oder Wahrnehmungsstörung EEG normal trotz klinisch eindeutiger Demenz Strukturelle und / oder funktionelle Bildgebung zeigt vorherrschende frontale und /oder anterior temporale Auffälligkeiten

Abbildung 1

Neurone des Gyrus dentatus mit zahlreichen Pick-Körpern, die sich als runde, versilberbare (A) und Tau-positive (B) Einschlüsse darstellen lassen.

Abbildung 2

Frontotemporale Demenz mit ausgeprägter rechtsbetonter Temporallappenatrophie. Magnetresonanztomogramm, Inversion Recovery-Sequenz

Abbildung 3

Hypometabolismus beider Frontallappen bei frontotemporaler Demenz. 18-FDG-Positronen-Emissions-Tomogramm, Oberflächendarstellung

Wir danken Frau Dr. Manuela Neumann, Institut für Neuropathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, für Abbildung 1, Frau Prof. Dr. Helga Gräfin von Einsiedel, Institut für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München, für Abbildung 2, und Herrn Dr. Alexander Drzezga, Nuklearmedizinische Klinik der Technischen Universität München, für Abbildung 3.