

Aspekte der Demenz – Frontotemporale Demenz (FTD)

Prof. Dr. Jens Wiltfang
Fachtagung, Göttingen, 14.06.2017



Klinik für Psychiatrie
& Psychotherapie,
Universitätsmedizin Göttingen

Demenz: Status quo

- Die Behandlung setzt bei konventionell klinischer Diagnostik zu spät ein, kritische Zeitfenster werden verpasst! Beispiel: Parkinson-Krankheit
- Hoher Bedarf für verlässliche Früh- und Differenzialdiagnostik. Dafür sind sogenannte Biomarker erforderlich

Klinische Relevanz der Biomarker-gestützten Diagnostik

- Biomarker-basierte Differenzierung zwischen primär (neurodegenerativen) und sekundären Demenzen oder sekundären kognitiven Störungen
- Biomarker-basierte Differenzialdiagnostik der primären (neurodegenerativen) Demenzerkrankungen

Definition der Demenz (ICD-10)

Symptome

Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen einschließlich:

- Gedächtnis (Kurz- und Langzeit)
- Denken
- Orientierung
- Rechnen
- Lernfähigkeit
- Sprache
- Urteilsvermögen

Ausprägungsgrad

Beeinträchtigung in den zentralen persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens;
sonst **Leichte Kognitive Beeinträchtigung** („Mild Cognitive Impairment“, MCI)

Dauer der Symptomatik

Mindestens 6 Monate

Ausschlußkriterien

Bewußtseinsstörungen

Verlauf

Chronisch, fortschreitend

Einteilung der Demenzerkrankungen

Häufige primär-progrediente Demenzerkrankungen

- Alzheimer-Demenz (AD) (mit 50-60% häufigste Demenzerkrankung)
- Vaskuläre Demenzen (VD)
- Mischdemenzen (primär AD-VD)
- Lewy-Körperchen-Demenz (LBD)
- Parkinson-Demenz (PD)
- **Frontotemporale Demenzen (FTD)**

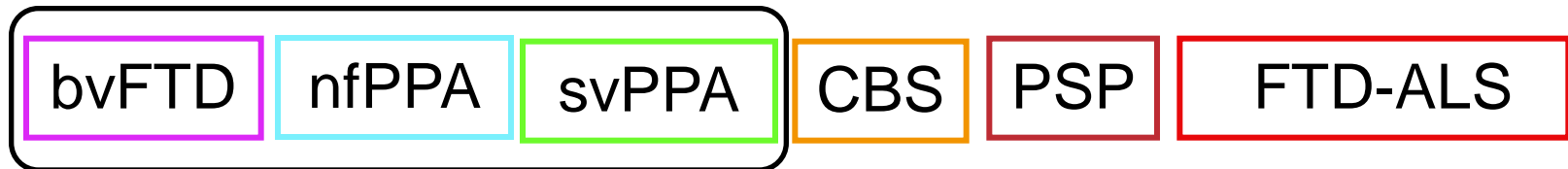
Sekundäre Demenzen bei primär nicht-demenziellen Grunderkrankungen (>70)

- u.a. chronische HIV-Enzephalitis, Normaldruckhydrozephalus, Schilddrüsenerkrankungen

Internationale Konsensuskriterien für die Verhaltensvariante einer FTD

1. Langsam **progrediente** Störung
- 2A. Früh auftretende Verhaltensstörung, Hauptmerkmal **Disinhibition**
- 2B. Früh auftretende Symptome einer **Apathie** oder Trägheit
- 2C. Früh auftretender **Verlust von Sympathie** oder Empathie
- 2D. Früh auftretende **perseverative, stereotype oder zwanghaft, ritualisierte Verhaltensmuster**
- 2F. Typisches **neuropsychologisches Profil**
 - Störung exekutiver Leistungen
 - Relativ intakte Leistungen im episodischen Gedächtnis
 - Relativ intakte visuokonstruktorische Leistungen
3. Störung der **Alltagsfunktionen**
4. Bildgebung mit bvFTD vereinbar (frontale und/oder anterior temporale Atrophie bzw. Hypoperfusion/Hypometabolismus)
5. Ausschlusskriterien:
 - keine andere neurodegenerative oder psychiatrische Erkrankung
 - keine widersprechenden Biomarker-Befunde

Phänotypen der Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD): Klinische Syndrome

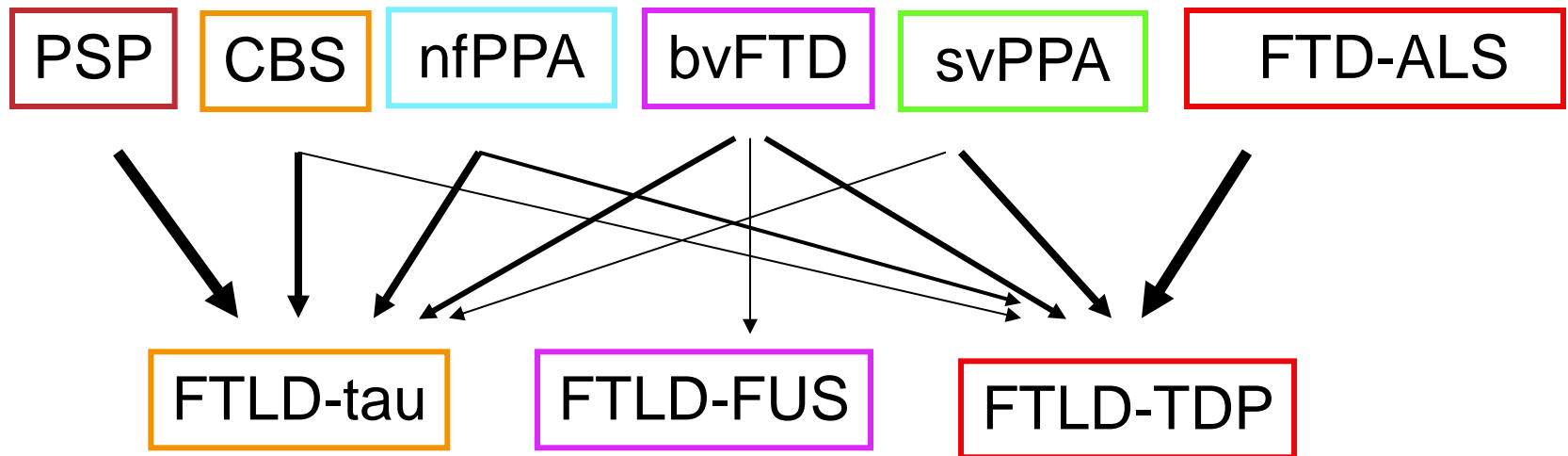


- Verhaltensvariante der FTD (bvFTD)
- Progrediente nicht-flüssige Aphasie (nfPPA)
- Semantische Variante der PPA (svPPA)
- Corticobasales Syndrom (CBS)
- Progrediente supranukleäre Parese (PSP)
- FTD mit Amyotropher Lateralsklerose (FTD-ALS)

Klinische Prägnanztypen der FTLD

- Leitsymptom **frühe Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen**:
behaviorale Variante der Frontotemporalen Demenz (bvFTD)
- Leitsymptom **frühe Störung der Sprachkompetenz**:
Primär Progressive Aphasien mit den Subphänotypen
 - (i) nicht flüssige (agrammatische) Variante (nfPPA)
 - (ii) semantische Variante (svPPA)
 - (iii) *logopenische Variante (lpPPA): eher Subphänotyp der Alzheimerdemenz (Gorno-Tempini et al., Neurology, 2011)*
- Leitsymptom **frühe Störung der Motorik**:
Corticobasales Syndrom (CBS)
Progrediente supranukleäre Parese (PSP)
FTD mit Amyotropher Lateralsklerose (FTD-ALS)

Phänotypen der FTLD: Molekulare Befunde



FTLD-tau: Akkumulation des Mikrotubulus-assoziiertem Tau-Protein

FTLD-FUS: Ablagerung des „Fused in Sarcoma Protein“

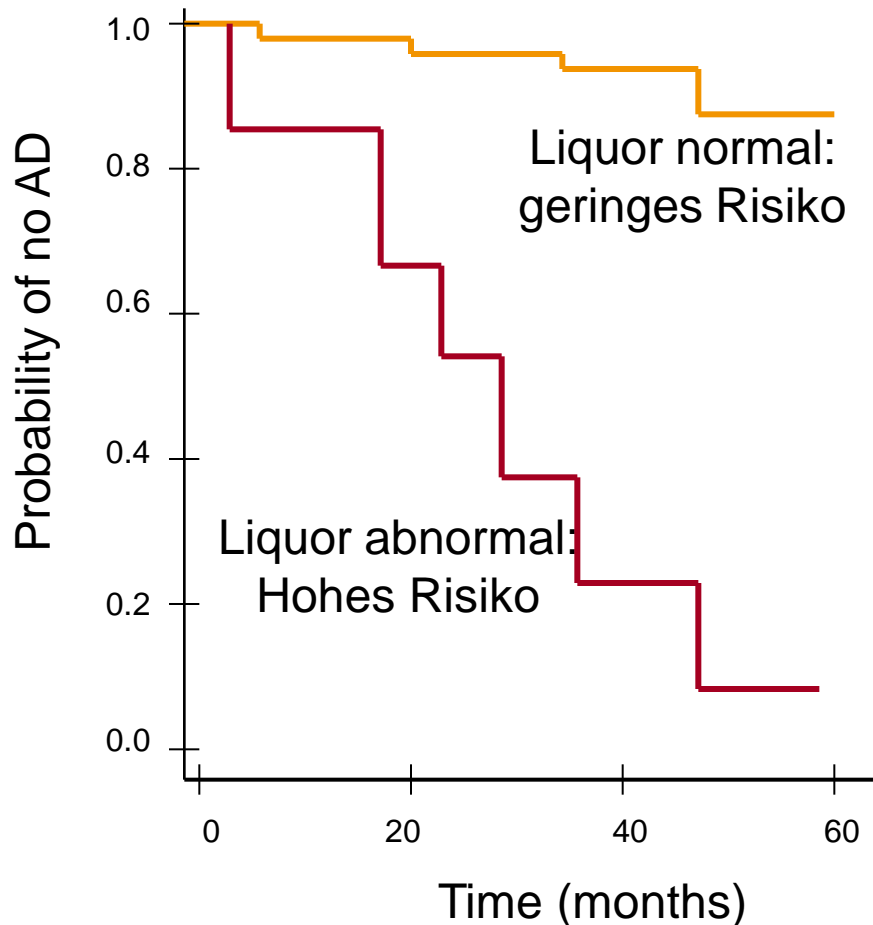
FTLD-TDP: Ablagerung des TAR DNA-bindendes Protein 43 (TDP-43)

Allgemeine und Biomarker- gestützte Demenzdiagnostik

Routine-Diagnostik der Demenz

- Krankheitsvorgeschichte (Eigen- und **Fremdanamnese**)
- Körperliche Untersuchung (Neuropsychiatrischer & internistischer Befund)
- Neuropsychometrische Suchtests (Screening):
MMST, DemTect, Depressionsabgrenzung (TFDD); Uhrentest
(visukonstruktive Defizite)
- Routine-Tests im Blut:
Klinisch-chemische Basisdiagnostik (Indikations-spezifisch zusätzliche
Labordiagnostik)
- Neuroimaging:
CCT, besser MRT; bei spezieller Indikation: Glukose-PET; jetzt auch Amyloid-
PET
- Hirnstromableitung:
EEG
- Blutflussmessung der grossen Hirngefäße:
Doppler-Sonographie
- Demenzbiomarker im Nervenwasser (Liquor):
Liquor-basierte Demenzdiagnostik (bei spezifischer Indikation)

Liquor-Biomarker ($A\beta$ 1-42, total-Tau, phosho-Tau181) & Demenzrisiko



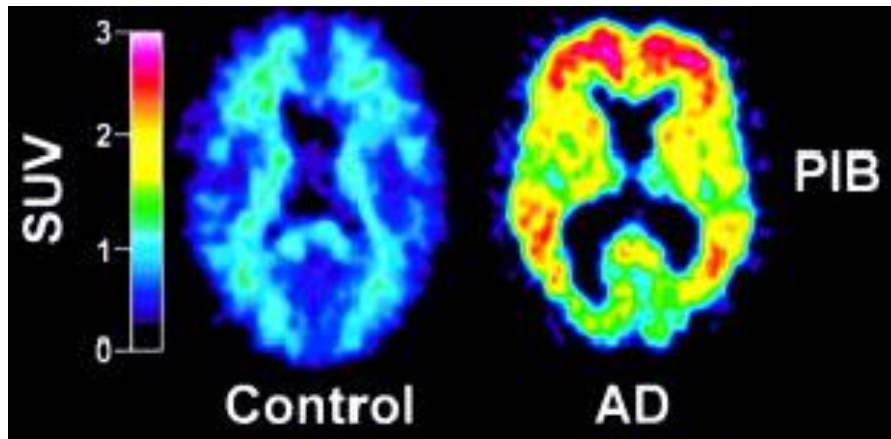
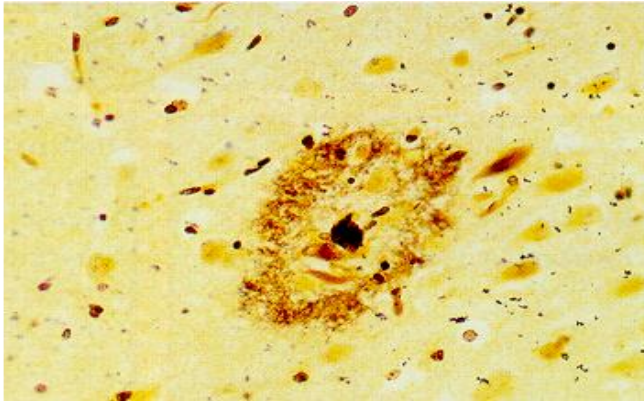
Prädiktive Diagnostik der drohenden Alzheimerdemenz (AD)

Patienten mit AD-typischem Biomarkermuster im Liquor und leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) haben ein Risiko von etwa 90% innerhalb der nächsten Jahre eine AD zu entwickeln

Hansson et al., 2006,
Lancet Neurology 5(3):228-34

Amyloid- PET

Klunk et al., 2004 Ann Neurol. 55(3):306-19



Multimodales PET-Neuroimaging

Ishii, 2014 AmJNeuroradiol 35(11):2030-8

Glukose- & Amyloid-PET für die optimierte Differenzialdiagnostik primär neurodegenerativer Demenzen

Table 2: General FDG-PET and amyloid PET findings in neurodegenerative dementia

	PC	Pari	Lat. Temp	Med. Temp	Fron	Occ	SM	ST	TH	BS	AMY
MCI due to AD	↓	↓	→	→ (or ↓)	→	→	→	→	→	→	+ or ++
AD (mild)	↓	↓	↓	→ (or ↓)	→	→	→	→	→	→	++
AD (moderate)	↓	↓	↓	↓	↓	→	→	→	→	→	++
DLB	↓	↓	↓	→	↓	↓	→	→	→	→	+ or -
FTD	→ (or ↓)	→ (or ↓)	↓	↓	→	→	→	→ or ↓	→	→	-
SD	→	→ (or ↓)	↓↓	↓	→	→	→	→	→	→	-
PSP	→	→	→ (or ↓)	→	↓	→	→	↓	→	↓	-
CBD 1)	↓	↓	↓	→	↓	→	↓	↓	↓	→	-
VaD 2)	→ (or ↓)	→ (or ↓)	→ or ↓	→ or ↓	↓	→	→ or ↓	→ or ↓	→ or ↓	→	-

Note:—PC indicates posterior cingulate gyrus; Pari, parietal association cortex; Lat. Temp, lateral temporal cortex; Med. Temp, medial temporal cortex; Fron, frontal cortex; Occ, occipital cortex; SM, sensorimotor cortex; ST, striatum; TH, thalamus; BS, brain stem; AMY, amyloid deposition: 1) asymmetric reduction is characteristic, 2) frontal dominant metabolic reduction is often demonstrated in addition to infarction region; SD, semantic dementia; VaD, vascular dementia; ↓, decreased; →, preserved; +, positive; -, negative.

Diagnostische Biomarker

- MRT und Glukose-PET unterstützen die Positivdiagnostik früher Stadien der FTLD
- Biomarker werden zur Diagnosesicherung der bvFTD eingesetzt:
 - (i) gesicherte bvFTD (*in-vivo* Nachweis pathogener Mutationen, *post-mortem* immunhistochemischer Befund)
 - (ii) Differenzierung in wahrscheinliche und mögliche bvFTD durch Bild-gebende und neurochemischer Biomarker im Liquor
- Amyloid-PET und Biomarker im Liquor (Quotient Abeta1-42/Abeta40, Abeta1-42, Phospho-Tau181, Gesamt-Tau) unterstützen die Ausschlussdiagnostik der frühen AD
- Mischbilder kommen vor, die bvFTD ist insbesondere assoziiert mit der Amyotrophen Lateralsklerose (alpha-Motoneuronenerkrankung)

Fazit für die Praxis (I)

- Leit(d)symptom der FTLD sind Verhaltens-/Sprach-/ und Motorikstörungen, nicht dagegen Gedächtnisstörungen, wie bei der Alzheimerdemenz. Die bvFTD ist durch frühe Verhaltensstörungen und eine organisch-bedingte Persönlichkeitsveränderung charakterisiert
- bvFTD & PPA sind etwa gleich häufig, und sie sind die zweithäufigste Demenzerkrankung bei Patienten <65 LJ
- MRT & Glukose-PET unterstützen die Positivdiagnostik der FTLD, neurochemische Liquormarker und Amyloid-PET die Ausschlussdiagnostik der AD
- Die valide FTLD Diagnostik fordert einen professionellen neuropsychologischen Befund und eine gute interdisziplinär neuropsychiatrische Zusammenarbeit

Fazit für die Praxis (II)

Bisher kann Patienten mit FTLD nur eine symptomatische medikamentöse Therapie angeboten werden

- bvFTD und PPA sind psychisch besonders traumatisierend für die Betroffenen und ihre Angehörigen. Auch die betreuenden Therapeuten sind psychisch stark belastet. Angehörigengruppen und Supervisionangebote sollten angeboten werden
- Mit der aktiven Tau-Immunsierung wird Patienten mit nfPPA erstmals ein kausal-orientierter Behandlungsansatz angeboten

Besten Dank für das engagierte Zuhören

