

Diplomarbeit

Verbesserung der Sprachflüssigkeit bei PatientInnen mit frontotemporaler Demenz, insbesondere mit progressiver nicht-flüssiger Aphasie – eine Fallstudie

Kann die Spontansprache bei PatientInnen mit einer neurodegenerativen Erkrankung wie der progressiv nicht-flüssigen Aphasie nach einem vierwöchigen audio-visuellen Sprachtraining verbessert werden?

eingereicht von

Caroline Malzer

zur Erlangen des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin

unter der Anleitung von

PD Dr. Annamaria Painold

Ass.Dr. Sabrina Mörkl

Graz, 6. September 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 6. September 2017

Caroline Malzer eh

Vorwort

Beinahe jedem erwachsenen Menschen ist die Krankheit „Alzheimer“ ein Begriff, da sie die häufigste Demenzform darstellt. Es ist jedoch weniger bekannt, dass im präsenilen Alter eine andere Form der Demenz ebenso oder sogar häufiger auftritt. Es ist die frontotemporale Demenz, die sich wiederum hinsichtlich der Klinik in Unterformen gliedert. Die sogenannte progressive nicht-flüssige Aphasie ist eine davon, wobei hier eine angestregte, stockende Sprache mit Agrammatismus bei vorerst erhaltener Gedächtnisleistung und somit eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität durch Vermeidungsverhalten das vorrangige Problem darstellt. Aufgrund der oft fehlenden Compliance der Betroffenen und anderen neuropsychologischen Faktoren dieser neurodegenerativen Erkrankung existiert bislang keine evidenzbasierte Therapie (1).

2016 wurde im Universitätsklinikum Tübingen ein Pilotprojekt mit drei TeilnehmerInnen durchgeführt. Es handelt sich um einen individuellen Heilversuch mit folgender Fragestellung: Kann sich die Spontansprache bei PatientInnen mit primär nicht-flüssiger Aphasie nach einem vierwöchigen audio-visuellen Sprachtraining verbessern?

Die Intervention besteht aus einem täglich 30-minütigen synchronen Mitsprechen von kurzen Texten. Dadurch soll die Spontansprache durch erhöhte kortikale Aktivierung, insbesondere des linken Parietallappens verbessert werden. Diese Art von Sprachtraining zeigte bereits Wirkung bei SchlaganfallpatientInnen mit nicht-flüssiger Aphasie (2, 3). Bisher wurden jedoch die Generalisierung der Spontansprache (freies Erzählen von Erlebnissen) und mögliche Fortschritte im Alltag noch nicht untersucht.

Als primärer Outcome wurde die Sprechflüssigkeit der PatientInnen festgelegt, welche anhand von Sprachaufnahmen einer von ihnen erzählten (vorher unbekannt) Bilderbuchgeschichte bewertet wird. Die drei Treffen wurden im Vergleich zueinander gesetzt [Zeitraum ohne (Visite 1 – Visite 2)/mit Therapie (Visite 2 – Visite 3)], somit handelt es sich um ein intra-individuell kontrolliertes Studiendesign. Die Sprachflüssigkeit wird anhand von „verschiedenen Wörtern pro Minute“ definiert.

Der sekundäre Outcome beinhaltet die Anzahl der Wörter pro Minute anhand der Erzählung der bereits erwähnten Bilderbuchgeschichte als auch die Anzahl der Wörter und verschiedenen Wörter pro Minute, welche durch eine zusätzliche Bilderbeschreibung erhoben wurden. Ebenso wurde bei jeder Visite die subjektive Einschätzung des Schweregrades der Aphasie der PatientInnen und der „Communicative Effectiveness Index“ sowie die Lernkurve des Sprachtrainings erhoben.

Das übergeordnete Ziel der Arbeit besteht darin, einen Überblick über die „Frontotemporalen Demenzen“ zu schaffen, die verschiedenen Subtypen zu differenzieren und anschließend den mit Fallberichten dargestellten individuellen Heilversuch vorzustellen und zu diskutieren.

Danksagungen

Als Erstes möchte ich mich bei meinen Betreuerinnen PD Dr. Annamaria Painold und Dr. Sabrina Mörkl aus Graz bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit anleiteten und mir mit ihrer fachlichen Kompetenz zur Seite standen.

Weiters möchte ich mich recht herzlich bei PD Matthis Synofzik und Dr. Carlo Wilke bedanken, die mir die Möglichkeit gaben, einen Einblick in wissenschaftliche Forschung zu bekommen und sich die Zeit nahmen, mich in die Thematik einzuführen.

Danke auch an Maren, die mir bei den Videoaufnahmen behilflich war.

Zuletzt möchte ich mich vor allem aber bei meinen lieben Eltern, Freunden und meinen Mitbewohnerinnen bedanken, die mich während der Zeit meines Studiums begleiteten und in allen Belangen unterstützten.

Zusammenfassung

Einleitung: Die frontotemporale Demenz ist die zweithäufigste Demenzform und hat ein vielfältiges Muster. Diese neurodegenerative Erkrankung kann sich entweder in Form von Verhaltensauffälligkeiten als behaviorale Variante oder bei Diagnose einer primär progressiven Aphasie mit vorrangigen Sprachstörungen präsentieren. Letztere kann wiederum in drei Unterformen gegliedert werden: die primär nicht-flüssige Aphasie, die semantische Demenz und die logopenische Aphasie.

Da derzeit zu Therapiemöglichkeiten nur Studien mit geringer Fallzahl existieren und die Compliance der PatientInnen im progredienten Krankheitsfortschritt zunehmend eingeschränkt ist, stellt die therapeutische Unterstützung der Betroffenen eine Herausforderung dar.

Methoden: Mit Hilfe eines vierwöchigen audiovisuellen Sprachtrainings wurde bei drei Patientinnen mit primär nicht-flüssiger Aphasie (PNFA) ein individueller Heilversuch durchgeführt. Die PNFA ist durch eine stockende, angestrengte Sprache mit deutlich reduzierter Sprechrate und Agrammatismus gekennzeichnet. Bei dem audio-visuellen Sprachtraining („speech entrainment“) handelt es sich um synchrones Mitsprechen von Texten. Diese Methode hat bereits bei einer Studie mit PatientInnen, die einen Schlaganfall erlitten haben, Erfolge im Sinne einer Erhöhung der Sprechflüssigkeit gezeigt (2). Der primäre Outcome dieses Heilversuches wurde mit „verschiedene Wörter pro Minute“ festgelegt und anhand von Sprachaufnahmen von Erzählungen einer unbekanntem Bilderbuchgeschichte bei den drei Visiten im Abstand von einem Monat erhoben. Der sekundäre Outcome beinhaltet die „Wörter pro Minute“ erhoben von der Bilderbuchgeschichte, sowie die „verschiedenen Wörter pro Minute“ und „Wörter pro Minute“ einer zusätzlichen Bildbeschreibung, die subjektive Schwere der Aphasie beurteilt durch die PatientInnen und deren Angehörigen als auch den Communicative Effectiveness Index.

Ergebnisse: Der gewünschte Effekt der Verbesserung der Sprachflüssigkeit in der Spontansprache wurde in den Outcome-Parametern nicht gesehen, wobei zumindest alle drei PatientInnen und zwei Angehörige über eine leichte Verbesserung nach dem sogenannten Speech Entrainment berichtet haben.

Diskussion: Im Vergleich zur Fridriksson-Studie (2) könnte die fehlende Wirksamkeit der Intervention an dem unterschiedlichen und geringeren PatientInnenkollektiv und begleitenden neuropsychologischen Schäden liegen. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl an PatientInnen erscheinen notwendig und indiziert.

Darüber hinaus gab es in den letzten Jahren viele Errungenschaften durch die Entdeckung neuer Biomarker und genetischer Mutationen sowie das Verständnis der Tau-Pathologie. Auch der nicht-invasiven Hirnstimulation und anderen nicht-medikamentösen Behandlungen wird mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Letztendlich ist es auch wichtig, die Angehörigen zu begleiten und ihnen ausreichend Hilfe anzubieten.

Abstract

Improvement of speech fluency in patients with frontotemporal dementia, especially in progressive non-fluent aphasia (PNFA) – a case report.

Is it possible to improve the spontaneous speech in patients with a neurodegenerative disease such as the progressive non-fluent aphasia following a four-week audio-visual speech entrainment?

Introduction: Frontotemporal dementia is the second most common form of dementia and has a various pattern of disease. It can be divided in the behavioral variant and the primary progressive aphasia, which consists of the following subforms: the PNFA, the semantic dementia and the logopenic progressive aphasia. PNFA is characterized by slow and effortful speech, agrammatism and a reduced speech rate. Recently, non-fluent aphasia in stroke patients proved responsive to speech entrainment (2). Patients were hereby enabled to produce speech with increased fluency by mimicking audio-visual speech stimuli in real time. However, rehabilitation of non-fluent aphasia in PNFA faces the challenges of continuing neurodegeneration, limited compliance and the broader range of accompanying neuropsychological impairments.

Methods: This pilot study intends to test the effect of audio-visual speech entrainment on spontaneous connected speech in patients with PNFA. This intervention is administered over four weeks and consists of daily speech entrainment with personalized dialogue scripts of individual relevance in mind. The synchronous speaking of these self-composed texts is of utmost importance.

As the primary outcome, speech fluency is quantified by patients' speech rate in unpaced speech samples, elicited by children's picture books. Speech fluency is defined as "different words per minute". The secondary outcome includes the amount of words per minute elicited by the picture book as well as the different words per minute and words per minute collected by picture descriptions. The subjective severity of aphasia rated by the patients and their dependants and the Communicative Effectiveness Index are also included.

Results: A therapeutic effect of speech entrainment could not be seen in improved speech fluency, although the patients and their relatives reported a slight improvement after completing the speech entrainment.

Discussion: There are several reasons, why no significant effect could be found, like the different patients collective, their accompanying neuropsychological symptoms and another definition of the outcome variables. Further prospective studies are warranted.

Moreover, there is a huge amount of breakthroughs because of the development of new biomarkers and the non-invasive brain stimulation as well as the understanding of genetic mutations and tau-pathology and other interventions of non-medical therapy.

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG – FRONTOTEMPORALE DEMENZ</u>	1
1.1	KLINISCHE KLASSIFIKATION	2
1.2	DEMOGRAFISCHE DATEN	2
1.3	FTD-SPEKTRUM-ERKRANKUNGEN	3
1.3.1	AMYOTROPHE LATERALSKLEROSE UND FRONTOTEMPORALE DEMENZ	4
1.3.2	KORTIKOBASALES SYNDROM	5
1.3.3	PROGRESSIVE SUPRANUKLEÄRE BLICKPARESE	5
1.4	ÄTIOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE	6
1.5	GENETISCHE UND MOLEKULARE GRUNDLAGEN DER FTD	7
1.6	SYMPTOME UND DIAGNOSEKRITERIEN	9
1.6.1	BEHAVIORALE VARIANTE	10
1.6.2	PRIMÄR PROGRESSIVE APHASIE	14
1.6.3	BILDGEBUNG UND ZUSATZUNTERSUCHUNGEN	22
1.6.4	NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS	23
1.6.5	NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG	24
1.6.6	LIQUORUNTERSUCHUNG	24
1.7	DIFFERENTIALDIAGNOSEN	24
1.8	THERAPIE UND BEHANDLUNGSMETHODEN	25
1.8.1	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	25
1.8.2	NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	27
1.9	VERLAUF UND PROGNOSE	27
1.10	SPEECH ENTRAINMENT	28
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	31
2.1	PATIENTINNEN	31
2.2	STUDIENABLAUF	31
2.3	STUDIENMATERIAL	32
2.3.1	UNTERSUCHUNGSAPPARATUR BEI DEN VISITEN	32
2.3.2	FRAGEBÖGEN UND PATIENTINNEN-DATEN	33
2.4	VISITE 1	33
2.5	VISITE 2 UND VISITE 3 – HÄUSLICHES SPEECH ENTRAINMENT	34
2.6	AUSWERTUNG	35
2.6.1	PRIMÄRER OUTCOME	35
2.6.2	SEKUNDÄRE OUTCOMES	36
2.6.3	LERNKURVE HÄUSLICHES SPEECH ENTRAINMENT	36
3	<u>ERGEBNISSE</u>	37
3.1	CHARAKTERISIERUNG DER PATIENTINNEN ZU STUDIENBEGINN	37
3.1.1	ERGEBNISSE DER LIQUORUNTERSUCHUNG	39
3.1.2	ERGEBNISSE DER CLINICAL DEMENTIA RATING	39
3.1.3	ERGEBNISSE DES COOKIE THEFT (BOSTON APHASIA EXAMINATION)	39
3.2	PRIMÄRER OUTCOME	40

3.3	SEKUNDÄRE OUTCOMES	41
3.4	LERNKURVE SPEECH ENTRAINMENT	46
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>48</u>
4.1	DURCHFÜHRUNG EINES HEILVERSUCHES	48
4.2	PRIMÄRER OUTCOME	49
4.2.1	GRUPPENEBENE	49
4.2.2	EINZELEBENE	49
4.3	SEKUNDÄRE OUTCOMES	49
4.4	INDIVIDUALITÄTEN DER PATIENTINNEN	51
4.5	LERNKURVE	52
4.6	ZUKÜNFTIGE STUDIENPLANUNGEN	53
4.7	SCHLAGANFALL VS. NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN	54
4.8	NEUE THERAPIEANSÄTZE	55
4.8.1	WEITERE SPRACHTHERAPIEN	55
4.8.2	NICHT-INVASIVE Hirnstimulation	56
4.8.3	OXYTOCIN	59
4.8.4	TAU	59
4.8.5	PROGRANULIN	59
4.8.6	GEN C9ORF72	60
4.8.7	BIOMARKER	60
4.9	EMPFEHLUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER PATIENTINNEN MIT FTD UND BERATUNG IHRER ANGEHÖRIGEN	61
4.9.1	PSYCHOTHERAPIE	61
4.9.2	LOGOPÄDISCHE BEHANDLUNG	62
4.9.3	LEBENSQUALITÄT	62
4.9.4	ALLTAG UND UMFELD	64
5	<u>AUSBLICK</u>	<u>65</u>
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>66</u>
7	<u>ANHANG</u>	<u>78</u>

Glossar und Abkürzungen

5HT1A	5-Hydroxytryptamin 1A
5HT2A	5-Hydroxytryptamin 2A
A β 42	Amyloid-beta 42
ACE-R	Addenbrooke's Cognitive Examination Revised
AD	Alzheimer-Demenz
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
ASO	Antisense-Oligonukleotide
BD	Blutdruck
bvFTD	behaviorale frontotemporale Demenz
CBD	kortikobasale Degeneration
CDR	Clinical Dementia Rating
CDR-FTD	Clinical Dementia Rating – frontotemporale Lobärdegeneration
CRD-SOB	Clinical Dementia Rating – sum of boxes
CETI	Communicative Effectiveness Index
CHCHD10	coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 10
DDPAC	Disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DWPM	verschiedene Wörter pro Minute
D	Dopamin
FTD	frontotemporale Demenz
FTD-ALS	frontotemporale Demenz mit amyotropher Lateralsklerose
FTLDU	frontotemporale Lobärdegeneration mit Ubiquitin-positiven Einschlüssen
FUS	fused in sarcoma
GRN	Granulin
IBZM	Iodobenzamid
LPA	logopenische progressive Aphasie
MAPT	Mikrotubulin-assoziiertes Protein Tau
MCI	mild cognitive impairment
MMSE	Mini-Mental-Status-Examination

mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NIBS	nicht-invasive Hirnstimulation
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emission-Tomographie
PGRN	Progranulin
PNFA	progressive nicht-flüssige Aphasie
PPA	primär progressive Aphasie
PSP	progressive supranukleäre Paralyse
p-Tau	phosphoryliertes Tau
QOL	quality of life
RNA	Ribonukleinsäure
RNase H	Ribonuklease H
semD	semantische Demenz
SOD1	Superoxid 1
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SQSTM1	Sequestosome 1
SSRI	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
TBK1	TANK-Binding-Kinase 1
tDCS	transkranielle direkte Stromstimulation
TDP-43	TAR-DNA-bindendes Protein 43
TMS	transkranielle magnetische Stimulation
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
t-Tau	totales Tau
UBQLN2	Ubiquilin 2
VCP	Vasolin-containing-Protein
WPM	Wörter pro Minute

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Frontotemporale Lobärdegeneration. Überblick über das große Spektrum der FTLD – anatomische, histopathologische und genetische Eigenschaften der einzelnen Formen (18).....	4
Abbildung 2: Häufigste genetische Ursachen der FTD, ihre Mechanismen und deren Pathologie (53).	9
Abbildung 3: "Frog where are you" – Bildgeschichte. Der unten angeführte Text gibt ein Beispiel eines Patienten wieder. Die langen Pausen zwischen Wörtern sind typisch für die PNFA (13, 73).....	17
Abbildung 4: Vergleich der Bildgebung (MRT und PET): die verschiedenen Ausprägungen der FTD (80).	22
Abbildung 5: "Picnic scene" der Western Aphasia Battery (121).	32
Abbildung 6: "Frog where are you?" von Mayer (1969). Eine Geschichte für die Erhebung des primären Outcomes (DWPM) und des sekundären Outcomes (WPM) (73).	33
Abbildung 7: Primärer Outcome. DWPM der Patientinnen im Verlauf der Visiten.....	40
Abbildung 8: Sekundärer Outcome. WPM anhand der Froschgeschichte.	43
Abbildung 9: Sekundärer Outcome. DWPM anhand der Bildbeschreibung.	43
Abbildung 10: Sekundärer Outcome. WPM anhand der Bildbeschreibung.....	44
Abbildung 11: Sekundärer Outcome. Überprüfung eines unbekanntes Skripts anhand des audio-visuellen Speech Entrainments.	44
Abbildung 12: Sekundärer Outcome. Subjektive Schwere der Aphasieaus Sicht der Patientinnen und deren Angehörigen im Verlauf der Visiten.	45
Abbildung 13: Sekundärer Outcome. Verlauf des CETI innerhalb der Visiten, Beurteilung durch die Angehörigen.....	46
Abbildung 14: Lernkurve des häuslichen Speech Entrainments. Einzelne Tagesschwankungen sind zu beobachten.	46
Abbildung 15: Model der lexikalen Prozessierung. Verbindung zwischen Gesprochenem und Geschriebenem (122).	56
Abbildung 16: Audiovisuelles Speech Entrainment. Nur der Mundbereich ist am Computer ersichtlich und das Gesprochene wird über Kopfhörer gehört. Wichtig ist das synchrone Mitsprechen der Texte.	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Verschiedene Ausprägungen der Überschneidung von FTD und ALS (27-30).</i>	4
Tabelle 2: <i>Histopathologische Überschneidungen zwischen FTD, AD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen</i>	6
Tabelle 3: <i>Diagnosekriterien einer möglichen bvFTD, einer wahrscheinlichen bvFTD und einer bvFTD mit gesicherter Pathologie, inkl. Ausschlusskriterien für die bvFTD (56).</i>	11
Tabelle 4: <i>Diagnosekriterien einer PNFA: Symptome, Bildgebung und Pathologie (1).</i>	18
Tabelle 5: <i>Diagnosekriterien einer semD: Symptome, Bildgebung und Pathologie (1).</i>	20
Tabelle 6: <i>Diagnosekriterien der LPA: Symptome, Bildgebung und Pathologie (1).</i>	21
Tabelle 7: <i>Übersicht der medikamentösen Therapie einer FTD (100-111)</i>	25
Tabelle 8: <i>Demographische und neuropsychologische Charakterisierung der Patientinnen zu Studienbeginn.</i>	37
Tabelle 9: <i>Liquoruntersuchung der Patientinnen</i>	39
Tabelle 10: <i>Ergebnisse der Clinical Dementia Rating Scale</i>	39
Tabelle 11: <i>Erhebung des Cookie Theft</i>	40
Tabelle 12: <i>Primärer Outcome: DWPM anhand der Froschgeschichte. Frosch 1 (F1): a boy, a dog and a frog; Frosch 2 (F2): frog on his own; Frosch3 (F3): frog, where are you?</i>	40
Tabelle 13: <i>Sekundäre Outcomes: WPM anhand der Froschgeschichte, DWPM und WPM anhand der Bildbeschreibung, Speech Entrainment, Subjektive Schwere der Aphasie (aus Sicht der Patientinnen und Angehörigen), CETI; Bild 1: cat in tree, Bild 2: birthday party, Bild 3: picnic-scene; Vd1: Aphasie, Vd2: Frühling, Vd3: Herbst; Subjektive Schwere der Aphasie: 0=Unfähigkeit zu Sprechen, 10=Kommunikation, vor der Erkrankung; Selbstberichteter Trainingsfortschritt: ++ eindeutige Verbesserung, + leichte Verbesserung, +/- keine Veränderung, - leichte Verschlechterung, -- eindeutige Verschlechterung.</i>	41
Tabelle 14: <i>Trainingsmenge, gemessen durch Durchgänge pro Tag und tägliche Übungsdauer der einzelnen Patientinnen.</i>	47

1 Einleitung – Frontotemporale Demenz

Die Autopsie eines Patienten mit einer zuvor diagnostizierten Sprachstörung und Verhaltensauffälligkeiten wie Enthemmung und Störung in der sozialen Interaktion, im Jahr 1891 ergab folgenden Befund: „Das Gehirn sei 1150 g schwer; die rechte Großhirnhemisphäre 500 g, die linke 470 g. Die Gyri im Bereiche des Großhirns deutlich verschmälert, wobei die Atrophie der Gyri an der linken Hemisphäre und namentlich im Lobus temporalis sinistra deutlich stärker ist als an den korrespondierenden Stellen rechts“. Arnold Pick beschrieb hier den ersten Fall einer frontotemporalen Demenz (FTD) (4).

Den ersten Bericht über ein progressives Defizit der Sprache verfasste Serieux, welcher einen Patienten mit rückläufiger Sprachflüssigkeit, aber ohne das Vorhandensein von Gedächtnisstörungen oder Problemen im sozialen oder visuell-räumlichen Bereich beschrieb (5).

1911 fügte Alois Alzheimer weitere Ergebnisse eigener histologischer Untersuchungen hinzu. Dabei waren ihm vor allem die aufgeblähten Nervenzellen aufgefallen, die Alzheimer als „Pick-Zellen“ bezeichnete, sowie Einschlusskörper, denen er den Namen „Pick-Körperchen“ gab (6). Beide Veränderungen lassen sich aber nur bei einer Minderzahl der FTD-PatientInnen nachweisen (7).

Mesulam berichtet in der modernen Literatur über Fälle mit „langsam fortschreitender Sprachstörung“ ohne das Vorhandensein von Verhaltensstörungen, die daraufhin als primär progressive Aphasie (PPA) benannt wurden (8, 9).

Aufgrund der erheblichen Überschneidungen hinsichtlich der klinischen Präsentation dieser neurodegenerativen Erkrankung, sollen im Folgenden die Unterschiede der Prägnanztypen einheitlich und verständlich dargestellt und die Problematik der Begleitsymptomatik und Behandlungsmethoden vorgestellt werden. Darüber hinaus beinhaltet diese Arbeit die Vorstellung des individuellen Heilversuches mit PatientInnen mit progressiver nicht-flüssiger Aphasie (PNFA).

1.1 Klinische Klassifikation

Hinsichtlich der Klinik wird zwischen zwei Prägnanztypen unterschieden: der frontalen oder der Verhaltensvariante [behaviorale frontotemporale Demenz (bvFTD)] und der PPA (10). Die PPA gliedert sich wiederum in drei Formen, nämlich die PNFA, die semantische Demenz (semD) und die logopenische progressive Aphasie (LPA), wobei diese histopathologisch der Alzheimer-Demenz (AD) nähersteht. Die semD wiederum geht oft mit Symptomen einer bvFTD einher (1). Hinsichtlich des Verlaufs ist auch zu beachten, dass FTD-PatientInnen Symptome einer Motoneuronenerkrankung mit einer Schädigung des 1. und 2. Motoneurons aufweisen können. Man spricht von einer FTD-amyotrophen Lateralsklerose (ALS), wenn Symptome einer ALS hinzukommen (11).

Darüber hinaus haben alle Varianten der FTD aber gemeinsam, dass ein schleichender Beginn und eine langsame Progredienz der Symptome sowie Störungen im Verhalten und in der Sprache im Vordergrund stehen. Wie bereits erwähnt, gibt es Überschneidungen in der Klinik, aber auch der anatomische Ort der Degeneration und die histopathologischen Merkmale können ineinander übergehen. Eine PNFA kann also auch Symptome einer LPA aufweisen und umgekehrt – diese Überschneidungen rechtfertigen die Gruppierung dieser klinischen Bilder in eine übergeordnete Krankheitsentität und begründet die Zusammenfassung zu den FTD-Spektrum-Erkrankungen (12, 13).

Nichtsdestotrotz erfolgt die Abgrenzung durch das Vorherrschen unterschiedlicher klinischer Symptome, also das Überwiegen von Verhaltensauffälligkeiten gegenüber den sprachlichen Defiziten bzw. dem Überwiegen beispielsweise von Problemen beim Benennen (Semantik) gegenüber der Problematik des Wortabrufs und Nachsprechens, so wie es bei der LPA der Fall ist (1, 14). Darauf soll später näher eingegangen werden.

1.2 Demografische Daten

Die FTD stellt mit einem Anteil von 3 bis 9 % die zweithäufigste Demenzform dar. Im präsenilen Alter tritt die FTD ebenso oder sogar häufiger als die AD auf. Zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr zeigt diese Erkrankung bei 75 % der PatientInnen bereits erste Symptome, wobei es auch wesentlich jüngere PatientInnen ab dem 30. Lebensjahr gibt. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Es sind auch keine umweltbezogenen Risikofaktoren bekannt (15).

Die Prävalenz ist aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (Histopathologie, klinischen Studien, retrospektiv/prospektiv) und der untersuchten Population stark schwankend. Das Ergebnis einer Studie in London ergab eine Prävalenz von 15.4/100 000

Personen, ähnlich wie der Anteil in Cambridge von 15/100 000 (16, 17). Die Prävalenz von FTD in Südholland wiederum ergab 3.6/100,000 bei einem Alter von 50 bis 59 Jahren, 9.4/100 000 im Alter von 60 bis 69 Jahren und 3.8/100 000 zwischen 70 und 79 Jahren (18). Die bvFTD nimmt in etwa 55 % aller FTD-Formen ein. Daraus ergibt sich, dass 45 % auf die PPA fallen, wobei hier beinahe die Hälfte PatientInnen mit einer PNFA sind (7).

1.3 FTD-Spektrum-Erkrankungen

Wie in Abbildung 1 ersichtlich, existieren trotz der Klassifikation in die einzelnen Varianten klinische, pathologische und genetische Überschneidungen (19) zwischen den einzelnen Varianten der FTD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, vor allem mit Motoneuronenerkrankungen (20), aber auch mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und dem kortikobasalem Syndrom (CBS) (21). Beispielsweise entwickeln PatientInnen mit semD oft auch Symptome einer bvFTD (22) oder auch ähnliche Hirnatrophiemuster (23) und genetische Mutationen, die bei anderen Varianten auftreten (24). Ein anderes Beispiel hierfür wäre, dass Fälle, die zuvor als PNFA diagnostiziert worden sind, sich schließlich klinisch und pathologisch als CBS entpuppen (25). Deshalb wird auch des Öfteren argumentiert, diese Entitäten alle unter der Rubrik „Pick’scher Komplex“ zusammenzufassen (26).

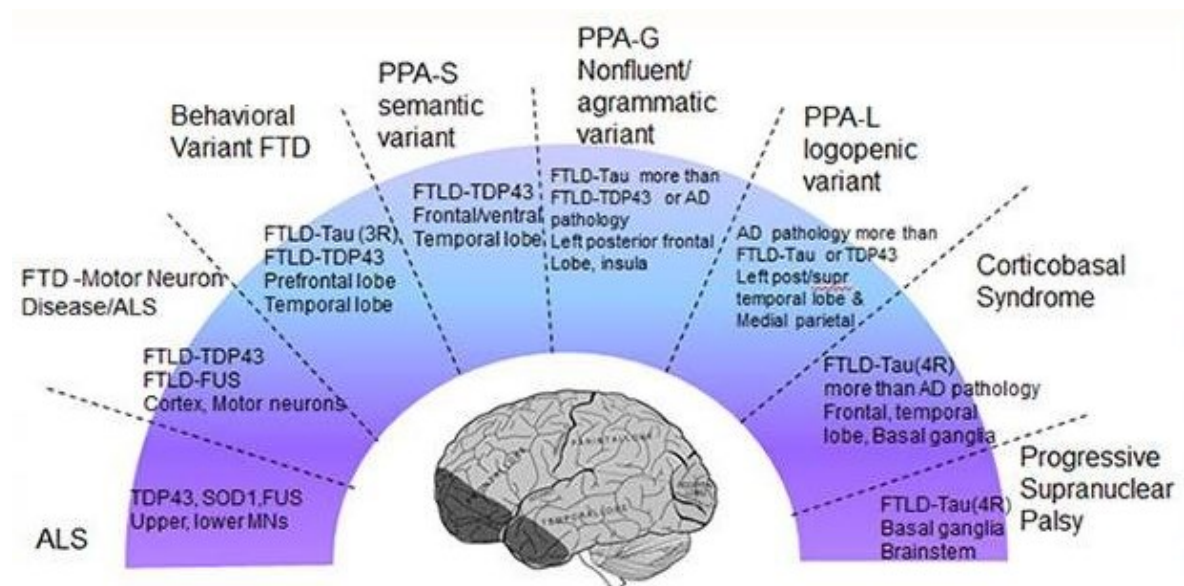


Abbildung 1: Frontotemporale Lobärdegeneration. Überblick über das große Spektrum der FTLD – anatomische, histopathologische und genetische Eigenschaften der einzelnen Formen (18).

1.3.1 Amyotrophe Lateralsklerose und frontotemporale Demenz

Bei diesen beiden neurodegenerativen Erkrankungen kommt es häufig zu Überlappungen in sehr unterschiedlicher Ausprägung (siehe Tabelle 1), wodurch bei der Diagnose einer FTD immer auf Symptome einer ALS geachtet werden muss und umgekehrt. Die Gemeinsamkeit liegt in der zurückzuführenden Pathologie auf die Nukleinsäure-bindende Proteine „TAR-DNA-bindendes Protein 43“ (TDP-43) und „fused in sarcoma“ (FUS), welche an verschiedenen RNA-Prozessierungsschritten beteiligt sind (11).

Tabelle 1: Verschiedene Ausprägungen der Überschneidung von FTD und ALS (27-30).

Diagnose	Beschreibung	Häufigkeit
ALS (rein)	ALS ohne frontotemporale Störungen	
ALS (mit kognitiven Schäden)	ALS + milde frontotemporale Störungen	36 – 51 % aller ALS 1. Wortflüssigkeit 2. Aufmerksamkeit
ALS-FTD	ALS + FTD	3 – 15 % aller ALS
FTD mit Motorneuron	FTD mit Degeneration des 1. oder 2. Motoneurons	36 % aller FTD
FTD (rein)	kein Motoneuron betroffen	

Die Persönlichkeits- und Verhaltensauffälligkeiten gehen den motorischen Symptomen wie Muskelschwund und –schwäche sowie Faszikulationen, in der Regel 6 bis 12 Monate

voraus. Die ALS-FTD hat die kürzeste Überlebenszeit aller FTD-Formen, im Durchschnitt bei zwei bis drei Jahren. Neuroradiologisch ist vor allem eine Degeneration im Bereich des Kortex und der Motorneurone zu erkennen (11, 31).

1.3.2 Kortikobasales Syndrom

Die kortikobasale Degeneration (CBD) zählt zu den atypischen Parkinson-Syndromen. Histologisch handelt es sich um eine Tauopathie mit intrazellulärer Aggregation von hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Die Erkrankung präsentiert sich mit motorischen und kortikalen Symptomen. Zu den motorischen Symptomen zählen ein asymmetrischer Rigor, Bradykinese und posturale Instabilität. Im Verlauf treten eine Gehstörung, häufige Stürze und ein axialer Rigor hinzu. Zu den kortikalen Symptomen zählen kognitive und behaviorale Auffälligkeiten, Apraxie und Aphasie. In Anbetracht der klinischen Präsentation erkennt man die Überlappungen zu den Symptomen einer FTD, aber auch neuropathologisch ist es in einigen Fällen schwierig, CBD von der FTD zu unterscheiden. Beide Störungen weisen ballonierte Zellen als auch eine Astrogliose (vermehrtes Auftreten hypertropher bzw. hyperplastischer Astrozyten) bei gleichzeitigem Untergang von Neuronen auf. Das Tau-Profil von CBD unterscheidet sich durch die Präsentation von „astrozytischen Plaques“ und Ubiquitin-positiven achromatischen Neuronen. Bei FTD sind es jedoch überwiegend Ubiquitin-negative, Tau-positive achromatische Neurone, die gefunden werden. In der Magnetresonanztomographie (MRT) wird vor allem eine Atrophie im Frontal- und Temporallappen als auch in den Basalganglien gefunden (32, 33).

1.3.3 Progressive supranukleäre Blickparese

PSP ist das meist verbreitetste atypische Parkinson-Syndrom, welches durch Schwierigkeiten der Balance, Stürze, undeutliche Sprache, Dysphagie und Persönlichkeitsveränderungen charakterisiert ist und eine supranukleäre Lähmung, posturale Instabilität und eine milde Demenz beinhaltet.

FTD und PSP unterliegen beide einer Tau-Pathologie, wobei Ubiquitin-positive Neurone bei PSP nachgewiesen werden können. In der Bildgebung wird beobachtet, dass die Erkrankung vor allem mit einer progredienten Zerstörung im Bereich der Basalganglien und im Hirnstamm einhergeht (33).

1.4 Ätiologie, Pathophysiologie

Lange Zeit war es schwierig, aufgrund der erheblichen Heterogenität, ein gemeinsames pathobiochemisches Konzept zu finden. Durch die Entdeckung des TDP-43 fand man ein gemeinsames Merkmal vieler FTD-Varianten. TDP-43 ist ein Kernprotein, das bei der Prozessierung von Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) eine Rolle spielt (34). Bei der FTD kommt es zu einer Umverteilung in das Zytoplasma, also zur Bildung von bereits erwähnten Einschlusskörpern. Bei 70 % aller FTD-Fälle ist TDP-43 die Hauptkomponente dieser Einschlusskörper (35). Die Akkumulation dieses Proteins findet man ebenso bei der ALS, was die gemeinsame Pathophysiologie der Erkrankungen erklärt (11, 31). In 20 % aller FTD-Fällen liegt eine Tau-Pathologie vor. Das Tau-Protein ist ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein, bei welchem es durch Hyperphosphorylierung zur Aggregation und zur Bildung von neurofibrillären Tangles kommt. Diese findet man vor allem bei der AD, also auch bei der PSP und der CBD (36).

Bei PatientInnen mit LPA wiederum, kommt es, wie es bei der AD bekannt ist, zum Auftreten von β -Amyloid-Plaques und Neurofibrillen (37). Selten liegen andere Histopathologien wie z.B. Einschlusskörper mit einer Immunreaktion gegen α -Internexin vor (10).

Generell haben klinisch-pathologische Studien ergeben, dass PNFA meist mit Tau-positiver-Pathologie verlinkt ist (38), die semD mit Ubiquitin-positiver, TDP43-positiver Pathologie in Verbindung gebracht wird (39) und die LPA der AD-Pathologie unterliegt (40). In Tabelle 2 können diese beschriebenen histopathologischen Überschneidungen eingesehen werden.

Tabelle 2: Histopathologische Überschneidungen zwischen FTD, AD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen

Frontotemporale Demenzen	β -Amyloid	Tauopathien	TDP-43
+ LPA	x	x	
+ bvFTD		x	x
+ PNFA		x	x
+ SemD			x
+ FTD-ALS			x
AD	x	x	
PSP/CBD		x	

Hinsichtlich der Neurotransmitter wurde eine Störung im dopaminergen und serotonergen System entdeckt. Es konnte vor allem eine serotonerge Läsion mit einer deutlichen Verminderung der 5HT1A- und 5HT2A-Rezeptoren nachgewiesen werden. Dies erklärt das Ansprechen auf selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) (41, 42).

Eine Studie, basierend auf Untersuchungen mit Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) mit dem postsynaptischen Tracer ¹²³I-IBZM zeigte eine signifikant reduzierte Aufnahme von D2-Liganden im vorderen Frontalhirn bei FTD-PatientInnen (43).

Weiters wird FTD mit einem frühen, schweren Verlust von Spindelneuronen, auch bekannt als von-Economo-Neuronen (VEN), assoziiert. Wie der Name bereits sagt, besitzen diese Neurone einen spindelförmigen Zellkörper und sind in etwa fünf Mal so groß wie die benachbarten Pyramidenzellen. Durch ihre Dendritenfortsätze und dem großen apikalen Axon können sie Informationen über weite Strecken leiten. Außerdem werden die bipolaren Nervenzellen, welche sich onto- und phylogenetisch spät entwickeln, mit der Regulation von Emotionen und des Sozialverhaltens in Verbindung gebracht. Wie bekannt, kommt es bei der FTD zu einer Degeneration des anterioren, cingulären und frontoinsulären Kortex und genau in dieser Region findet man diese Neuronen (44, 45).

1.5 Genetische und molekulare Grundlagen der FTD

Bis zu 50 % der PatientInnen zeigen eine positive Familienanamnese. Die Angaben hinsichtlich einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung schwanken jedoch sehr. 1996 wurde eine Genkartierung bei einer Familie durchgeführt, da aufgrund des gehäuftten Auftretens des Disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy-complex (DDPAC) eine genetische Ursache vermutet wurde. Man fand den DDPAC-Lokus auf Chromosom 17q21-22 (46). Daraufhin wurden 13 Familien mit autosomal-dominant vererbter FTD untersucht und man entdeckte verschiedenste Mutationen auf dem Mikrotubulin-assoziierten Protein Tau (MAPT), welches am zuvor genannten Chromosom 17 situiert ist (47). Der Phänotyp unterscheidet sich oft erheblich zwischen Familien, aber auch innerhalb betroffener Familien. Tau stellt keinen Risikofaktor für sporadische FTD-Fälle, also für PatientInnen ohne Familienanamnese, dar, jedoch für Motoneuronenerkrankungen, PSP und die sporadische Parkinson-Erkrankung (10).

Da nicht bei allen FTD-PatientInnen mit einer Mutation auf Chromosom 17 eine Tauopathie gefunden wurde, begab man sich auf die Suche nach weiteren Genen. Bei diesen PatientInnen wurden Ubiquitin-positive, zytoplasmatische und intranukleäre Einschlüsse

gefunden, also eine Mutation im Granulin Gen (GRN), welches das Glykoprotein Progranulin (PGRN) kodiert (48, 49). Diese Genmutation auf Chromosom 17 führt zu einer veränderten mRNA (verfrühter Stoppcodon) und wird daraufhin nicht produziert, was wiederum zu einer Reduktion von funktionstüchtigem GRN führt. PGRN ist ein autokriner Wachstumsfaktor, welcher wahrscheinlich auch eine Rolle bei Entzündungen, Wundheilung und Gewebeaufbau spielt. In 13 – 25 % der familiären FTD-Erkrankungen und in ca. 10 % der sporadischen Fälle liegt also eine Mutation des GRN vor. Die sporadischen Fälle, welche sehr selten vorkommen, erklären sich durch eine de-novo-Insuffizienz eines Allels [Haploinsuffizienz des Gens, da heterozygote GRN-Veränderungen zur Ausprägung einer frontotemporalen Lobärdegeneration mit Ubiquitin-positiven Einschlüssen (FTLDDU) führen], sodass eine Mutation des Gens hier zu einer fehlenden Bildung eines funktionstüchtigen Proteins führt und dies krankheitsauslösend ist. Histologisch sind diese PatientInnen meist TDP-43 positiv, welches wie bereits erwähnt eine Verbindung von FTD und ALS erklärt (50).

Das Chromosom 9p21 (ALS-FTD) beinhaltet eines der letzten wichtigen nicht-identifizierten autosomal-dominanten Gene, denen diese Erkrankung zugrunde liegt. Es wurde eine große Hexanukleotid-Repeat-Expansion im Intron auf C9ORF72 gefunden. Sie führt zu verminderter mRNA, RNA- und Proteintoxizität und macht bis zu 50 % der familiären ALS, 25 % der familiären FTD und 21.1 % der sporadischen ALS-Fälle in der finnischen Bevölkerung aus (51, 52).

Eine Mutation im charged multivesicular body protein ₂B-Gen (CHMP₂B-Gen) auf Chromosom 3 führt zu einer (TDP-43-positiven) FTD. Es betrifft bisher zwei Familien in Jütland (westlicher Teil in Dänemark) und Belgien. Bislang sind weltweit nur 33 Fälle mit dieser Mutation beschrieben. Weiters bedingt die Mutation im Valosin-containing-Protein-Gen (VCP) eine FTD. Sie ist mit einer Einschlusskörper-Myopathie und einem Morbus Paget des Knochens vergesellschaftet und insgesamt sehr selten (53).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die genetische Forschung hinsichtlich der FTLD einen großen Aufschwung erlebt hat und die genetischen Mechanismen, wie in Abbildung 2 ersichtlich, in drei Hauptkomponenten gegliedert werden können (54).

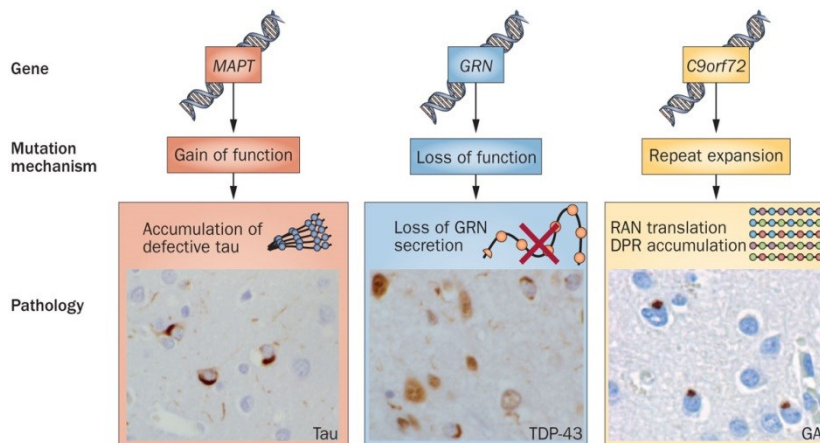


Abbildung 2: Häufigste genetische Ursachen der FTD, ihre Mechanismen und deren Pathologie (53).

Um die Häufigkeit der einzelnen Mutationen in Deutschland zu verifizieren, wurde eine Untersuchung von 2009 bis 2014 im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Tübingen mit 123 PatientInnen mit klinischer FTD durchgeführt. Bei 19 % der TeilnehmerInnen wurde eine pathologische Mutation gefunden. Am häufigsten wurde eine Mutation auf den Genen C9orf72 und GRN gefunden.

- C9orf72 (n=8)
- GRN (n=7)
- CHCHD10, TAR-bindendes Protein, Sequestosome 1 (SQSTM1) und Ubiquilin 2 (UBQLN2) – jeweils n=1
- MAPT (n=0)

1.6 Symptome und Diagnosekriterien

Da es sich bei der FTD um eine Spektrum-Erkrankung handelt und sie mit anderen Erkrankungen einhergeht, kommt es aufgrund der zusätzlich auftretenden unspezifischen Symptome im Frühstadium häufig zu Fehldiagnosen. In Schweden dauerte es durchschnittlich 23.1 Monate vom Zeitpunkt des ersten Arztbesuches bis die klinische Diagnose gestellt wurde, in Norwegen sogar 34,5 Monate (55). Im Folgenden sollen die einzelnen Varianten der FTD näher beschrieben und die international anerkannten Diagnosekriterien vorgestellt werden, welche eine richtige und schnellere Diagnose garantieren sollen. Es soll hierbei Bezug auf die Diagnosekriterien aus dem Jahr 2011 von Rascovsky (56) und Gorno-Tempini (1) genommen werden, welche ebenso in den S3-Leitlinien „Demenzen“ etabliert sind (57).

1.6.1 Behaviorale Variante

Die Verhaltensvariante der FTD geht anfänglich mit einer Veränderung der Persönlichkeit und einer Veränderung in den Bereichen Stimmung, Motivation, Antrieb – also einer Störung in der sozialen Interaktion – einher. Da diese neuropsychiatrischen Symptome ohne einen auffälligen Screening-Test hinsichtlich Kognition und ohne eine eindeutige Bildgebung auffällig werden, wird häufig eine falsche Diagnose gestellt wie z.B. Depression oder Persönlichkeitsstörung (58).

Die Veränderungen werden häufig nur von Angehörigen, Freunden oder Arbeitskollegen bemerkt und die fehlende Krankheitseinsicht des Betroffenen bedeutet oft eine vermehrte Belastung für die gesamte Familie. Wie bereits erwähnt, kommt es zu einer Apathie, welche zum Verlust von Interessen, Trägheit, wortkarge Sprache bis hin zu Mutismus führt und in sozialem Rückzug endet. Die Emotionen der FTD-PatientInnen werden deshalb als abgeflacht, manchmal sogar als „roboterartig“ beschrieben. Parallel dazu kommt es meistens zu einer Vernachlässigung der Körperhygiene und des Haushalts. Im Gegensatz dazu, kommt es aber auch zu einer Positivsymptomatik wie beispielsweise zu einer starken Disinhibition, die sich durch hohe Impulsivität (auch Gewalt- und Wutausbrüche), taktloses Verhalten und sozialen Fauxpas äußert (59). Das Essverhalten unterliegt ebenso einer starken Veränderung: Die PatientInnen entwickeln richtige Essattacken (Binge-Eating), was mit einer Gewichtszunahme einhergeht und eine Vorliebe für Süßigkeiten und andere Lebensmittel, die zuvor nicht bestanden hat. Manchmal wird auch versucht, etwas Nicht-Essbares zu essen. Die Trennung des vorrangig apathischen von einem disinhibitorischen Typ ist nicht möglich, da beide Verhaltensmerkmale gemeinsam das klinische Bild prägen (60). Motorische Stereotypen wie z.B. das Reiben der Hände, Hippen der Beine oder orale Automatismen, werden bei der FTD beobachtet. Auch komplexere Handlungsrituale, wie das dreimalige Schließen bzw. Öffnen einer Tür oder das Abschreiten des gleichen Weges, können auftreten. Die Empathie der Betroffenen nimmt ebenso stark ab, was oft für die Ehepartner besonders belastend ist, da die PatientInnen wenig Interesse für Mitmenschen und vermindert Emotionen zeigen können. Ein „dysexekutives Syndrom“, damit sind Störungen diverser kognitiver Funktionen gemeint, tritt erst später auf und beinhaltet Störungen in der Initiierung, Planung und Ausführung von Handlungen, Verlust der Flexibilität, eine leichte Ablenkbarkeit und mentale Starre. Dies alles gemeinsam mit der fehlenden Krankheitseinsicht und verminderten Körperhygiene führt im schwersten Fall zur Vermüllung. In diesem Stadium kommt es zum Auftreten des „frontal release sign“, also von frühkindlichen Reflexen, die sich bei Störung/Degeneration vor allem des Frontallappens wieder präsentieren. Obwohl Gedächtnisstörungen auch in der Frühphase gefunden werden, sind diese klinisch nicht führend.

In Abgrenzung zur PPA steht bei der bvFTD die Aphasie nicht im Vordergrund, sondern eher Sprachstereotypien wie Räuspern, Summen, stereotypischer Wortgebrauch, aber auch des Öfteren ein reduzierter oder disinhibierter hoher Sprachfluss (Logorrhoe) (7).

2011 wurden neue Diagnosekriterien (siehe Tabelle 3) von Rascovsky (56) publiziert und ersetzen somit die alten Kriterien der bvFTD nach Neary et al. (13). Bei einer „möglichen Verhaltensvariante“ müssen drei der sechs klinischen Kriterien erfüllt sein (Disinhibition, Apathie/Trägheit, Verlust von Sympathie/Empathie, Zwangsverhalten/Perseveration, Hyperoralität und typisches neuropsychologisches Profil). Um eine „wahrscheinliche Verhaltensvariante“ zu diagnostizieren, muss weiters eine beträchtliche Einschränkung im Alltag bestehen sowie ein charakteristisch radiologischer Befund vorliegen. Kann eine Genmutation nachgewiesen werden oder besteht ein typisches histopathologisches Merkmal, spricht man von einer „gesicherten“ Diagnose (56).

Tabelle 3: Diagnosekriterien einer möglichen bvFTD, einer wahrscheinlichen bvFTD und einer bvFTD mit gesicherter Pathologie, inkl. Ausschlusskriterien für die bvFTD (56).

I: Merkmale einer neurodegenerativen Erkrankung: langsam progrediente Störung des Verhaltens oder der Kognition. Wichtig ist hier die Abgrenzung zu akut beginnenden oder lange stabilen Störungen.	
II: „Mögliche“ bvFTD: Drei der unten angeführten Symptome (A bis F) müssen erfüllt sein. Diese Symptome müssen anhaltend und im Vordergrund stehen.	
A: früh auftretende Verhaltensstörung mit Disinhibition“ (eines der Symptome muss vorhanden sein):	A.1.: sozial inadäquates Verhalten A.2.: Verlust von Manieren, Umgangsformen A.3.: Impulsives, rücksichtsloses Verhalten
B: früh auftretende Symptome einer Apathie oder Trägheit (eines der Symptome muss vorhanden sein):	B.1.: Apathie B.2.: Trägheit
C: früh auftretender Verlust von Sympathie oder Empathie (eines der Symptome muss vorhanden sein):	C.1.: verringerte Reaktion auf Bedürfnisse und Gefühle von Mitmenschen C.2.: vermindertes soziales Interesse oder nachlassende emotionale Wärme

D: frühes Auftreten von Perseveration und stereotypische oder zwanghafte Verhaltensmuster (eines der Symptome muss vorhanden sein):	D.1.: repetitive Bewegungen D.2.: komplexe, zwanghafte oder ritualisierte Verhaltensmuster D.3.: Sprachstereotypien
E: Hyperoralität/Änderung des Essverhaltens (eines der Symptome muss vorhanden sein):	E.1.: veränderte, gestörte Nahrungspräferenzen E.2.: Binge-Eating, vermehrter Konsum von Alkohol, Nikotin E.3.: orale Exploration oder Essen von nicht essbaren Objekten
F: Neuropsychologisches Profil (alle drei Merkmale müssen vorhanden sein):	F.1.: verringerte Exekutivfunktion, Störung komplexer kognitiver Fertigkeiten, wie das Arbeitsgedächtnis, Planen, Problemlösung und mentale Flexibilität F.2.: relativ gut erhaltenes episodisches Gedächtnis F.3.: relativ gut erhaltene visuokonstruktive Fertigkeiten
III: „Wahrscheinliche“ bvFTD: Alle der folgenden Kriterien (A bis C) müssen erfüllt sein.	
A: Die Diagnosekriterien einer „möglichen“ bvFTD müssen gegeben sein.	
B: Das Ausmaß der Störung führt zu einem deutlichen funktionellen Abbau. Dies muss auch entweder von betreuenden Personen oder in der Clinical Dementia Rating Skala oder anhand von funktionalen Aktivitätsskalen belegt werden.	
C: Die Bildgebung ist mit der Verhaltensvariante der FTD vereinbar (eines der Merkmale muss vorhanden sein):	C.1.: frontale und/oder anterior temporale Atrophie im CT/MRT C.2.: frontale und/oder temporale Hypoperfusion, -metabolismus in PET-/SPECT-Untersuchung
IV: bvFTD mit gesicherter FTD-Pathologie: Kriterium A und ein weiteres Kriterium (B oder C) müssen erfüllt werden.	
A: Die Diagnosekriterien einer „möglichen“ oder wahrscheinlichen bvFTD	
B: Histopathologische Evidenz für die Erkrankung (durch eine Biopsie oder post mortem)	

C: Das Vorliegen einer bekannten Mutation, die zu einer Verhaltensvariante führt
V: Ausschlusskriterien für die bvFTD:
A: Das Störungsmuster kann besser durch eine andere neurodegenerative Erkrankung erklärt werden.
B: Die Verhaltensstörung können besser durch eine psychiatrische Erkrankung erklärt werden.
C: Biomarker weisen klarer auf eine AD oder eine andere neurodegenerative Erkrankungen hin.

1.6.2 Primär progressive Aphasie

Um die klinische Diagnose und Klassifikation einer PPA zu stellen, sind zwei Schritte notwendig. Zuerst müssen Kriterien einer PPA erfüllt werden und erst dann erfolgt die weitere Unterteilung (1).

Alle drei folgenden Einschlusskriterien müssen positiv beantwortet werden, um die PPA weiter in Betracht zu ziehen:

- Das prominenteste klinische Symptom ist die Schwierigkeit beim Sprechen.
- Die sprachlichen Defizite stellen die Hauptursache für eine Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens dar.
- Die Aphasie sollte das auffälligste bzw. vorrangige Defizit bei Eintritt der Symptome und für die initiale Phase der Erkrankung sein.

Die PPA ist gekennzeichnet durch einen schleichenden Beginn und eine sukzessiv fortschreitende Störung/Problematik der Sprachproduktion, des Objektbenennens, der zusammenhängenden Sprache oder des Wortverständnisses. Kognitive Funktionen können auch später betroffen sein, jedoch sollte sich die Sprachstörung markant durch den gesamten Verlauf der Erkrankung ziehen. Die Einschränkung in den täglichen Aktivitäten bezieht sich auf die Einschränkung durch die Sprache wie beispielsweise das spontane Telefonieren oder Treffen mit Freunden. Die folgenden Ausschlusskriterien sollten alle verneint werden, damit man die Diagnose einer PPA weiter verfolgen kann (1):

- Das Muster der Defizite lässt sich besser durch eine andere nicht-degenerative neurologische Erkrankung oder medizinische Störung begründen.
- Die kognitive Beeinträchtigung lässt sich besser durch eine psychiatrische Diagnose erklären.
- Es bestehen vorrangige episodische und/oder visuelle Gedächtnis- und Wahrnehmungsstörungen.
- Es liegt eine auffallende Verhaltensstörung vor.

Andere Ursachen für eine Aphasie mit Gedächtnisverlust und visuellen Schädigungen, wie ein Schlaganfall oder ein Tumor lassen sich gut durch eine Bildgebung nachweisen. Verhaltensstörungen wiederum können Symptome einer PPA (vor allem bei der semD) sein, sollten aber nicht die Hauptkomponente der Erkrankung bzw. die Hauptursache der funktionellen Störungen darstellen. Obwohl eine leichte Apraxie der Arme und Schwierigkeiten bei der Feinfingermotorik beobachtet werden kann, sollte ein Parkinson-Syndrom (Rigor, Tremor) zum

Zeitpunkt der Diagnose nicht präsent sein. Genauso wenig sollte eine isolierte spastische Dysphonie oder ein pathologisches repetitives Sprachverhalten wie Palilalie oder Echolalie vorherrschen.

Nach der Diagnosestellung einer PPA, erfolgt daraufhin die Klassifizierung der spezifischen Variante durch die Klinik, Bildgebung und Pathologie. Die klinische Einteilung geschieht mit Hilfe von genauer Evaluierung der relativen Ausprägung von prominenten Merkmalen hinsichtlich der Sprechproduktion (wie Grammatik, Aussprachefehler und Pausen zur Wortfindung), der Wiederholung von bestimmten Wörtern/Sätzen, dem Benennen und dem Verständnis von Einzelwörtern und Syntax sowie dem Lesen/Schreiben (1, 7, 14). Dazu stehen verschiedene Tests wie der Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) (61), Boston Naming Test (62), Repeat-and-Point-Test (63) und der Aachener Aphasie Test (64) zur Verfügung.

1.6.2.1 Progressive nicht-flüssige Aphasie

Im folgenden Kapitel soll die PNFA im Detail beschrieben werden, da auch die Fallstudie mit PNFA-PatientInnen durchgeführt wurde. Das Hauptmerkmal der PNFA ist eine angestregte, stockende Sprache mit fehlerhaften grammatikalischen Strukturen und einer gestörten Produktion von Sprachlauten sowie Wortentstellungen. Es entstehen lange Pausen zwischen und innerhalb von Äußerungen. Außerdem geht die Prosodie, definiert als die Gesamtheit sprachlicher Eigenschaften wie Akzent, Intonation, Quantität und Sprechpausen, verloren. Das Objektwissen ist für gewöhnlich erhalten, sowie das Sprachverständnis für Einzelwörter, aber bei Sätzen mit komplexer Syntax kommt es zu Sprachverständnisstörungen. Sie werden dann aber auch durch Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses verstärkt, hinzukommen auch Probleme beim Lesen und Schreiben (65).

Es sind mehrere Faktoren, die zu dieser nicht-flüssigen Form führen, aber besonders tragen die Grammatikprobleme dazu bei, welche verglichen mit Kontrollgruppen und PatientInnen einer anderen Form der PPA signifikant gehäuft in deren Spontansprache auftreten. In der frühen Krankheitsphase ist es schwierig, dass die subtilen Grammatikfehler von gängigen Fehlern unterschieden werden oder in einem kurzen Arztbesuch überhaupt aufgedeckt werden. Syntaktische Probleme können am besten überprüft werden, indem man das Verständnis von Sätzen testet (66).

PatientInnen versuchen die grammatikalischen Gegebenheiten zu vereinfachen, benützen auch weniger Verben als Kontrollgruppen und es mangelt an Funktionswörtern wie

Präpositionen, Hilfsverben und Adjektiven (67). Eine andere Ursache für die mühsame Sprache ist die Sprechapraxie (68), welche zu einer Störung im artikulatorischen Planungsprozess führt. Die komplexe Koordination der Muskelgruppen, die dem Sprechapparat unterliegen, wird durch die Degeneration geschädigt. PatientInnen können Schwierigkeiten beim Wiederholen oder Prononcieren von mehrsilbigen Wörtern oder Silbenketten haben, wie z.B.: Pa-Ta-Ka und produzieren verzerrte Wörter und eine nicht-prosodische Intonation (69). Phonetische Sprachfehler, welche vereinbar mit der Sprechapraxie sind, stellen nur einen geringen Anteil von 21 % aller Sprechlautfehler bei PNFA-PatientInnen dar (70). Eine orobukkale Apraxie kann sich entwickeln und dadurch können PatientInnen auch das Bild einer CBD oder PSP zeigen (71). Es zeigen sich auch Paraphasien („seil ich“ anstatt „seit ich“) und Neologismen sowie Korrekturversuche mit einer Kette von lautlichen Annäherungen („conduite d’approche“) (72). Bei dieser Wortverwechslungsstörung kommt es sowohl zur Substitution, also auch zur Insertion und Deletion von einzelnen Phonemen. Die Ursache für diese phonologischen Sprachfehler liegt – im Gegensatz zu den phonetischen Fehlern – an dem fehlerhaften Wissen über die Wortform oder die falsche Abfolge der Segmente, die das Wort bilden (14).

Der langsam progrediente Verlauf führt zu einer schweren nicht-flüssigen Aphasie, welche nicht selten in einem Mutismus endet. In diesem späten Stadium sind dann auch deutliche Sprachverständnisstörungen evident, welche in einer fast aufgehobenen verbalen Kommunikationsfähigkeit enden können. Die Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen der bvFTD begleiten die PNFA, jedoch meistens mit einer deutlich geringeren Ausprägung und sind nur selten das führende Problem dieser PatientInnen (73).

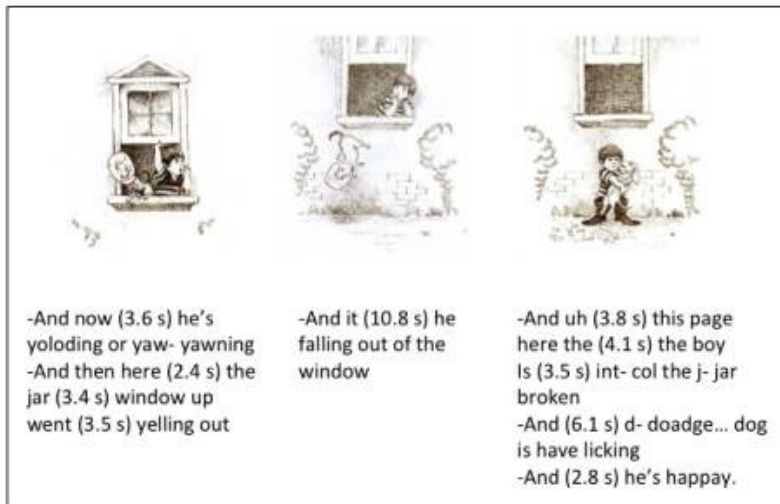


Abbildung 3: "Frog where are you" – Bildgeschichte. Der unten angeführte Text gibt ein Beispiel eines Patienten wieder. Die langen Pausen zwischen Wörtern sind typisch für die PNFA (13, 73).

Um Defizite frühzeitig aufzudecken, lässt man die PatientInnen am besten eine Bilderbuchgeschichte (siehe Abbildung 3) für Kinder erzählen (74). Ash et al. haben sich 2013 der Geschichte über einen Frosch „Frog Where Are You?“ zunutze gemacht, um die verschiedenen Varianten der PPA differenzieren zu können (14). Das Erzählen

von Geschichten liefert einen Überblick über die sprachliche Problematik, welche sich bei der PNFA vor allem durch die niedrige Sprechrate bemerkbar macht (65). Da die Zeit eines Arztes oft begrenzt ist, kann auch der sogenannte „Cookie Theft“ herangezogen werden (75). Es handelt sich hierbei um ein Bild, welches eine kurze Geschichte über eine Mutter und deren Kinder in einer Küche erzählt und von den Betroffenen beschrieben werden soll. Je nach Vollständigkeit des Inhalts werden 0 bis 7 Punkte vergeben. Außerdem erhält man einen ebenso guten Einblick in die sprachlichen Probleme durch diese weitaus kürzere und zeitsparendere Bildbeschreibung. Dabei ist es sehr auffällig, dass PatientInnen mit einer PNFA weniger als ein Drittel der Sprechrate eines gesunden Erwachsenen erreichen, was einer Rate von 45 Wörtern pro Minute entspricht (67).

Für die klinische Diagnose einer PNFA (siehe Tabelle 4) müssen eines der Kernsymptome und zwei der Nebensymptome vorhanden sein, wohingegen bei der semantischen und logopenischen Variante beide Hauptsymptome und drei weitere Merkmale gegeben sein müssen (1).

Tabelle 4: Diagnosekriterien einer PNFA: Symptome, Bildgebung und Pathologie (1).

I.: Klinische Diagnose der PNFA	
Mindestens <i>eines</i> der folgenden Kernsymptome muss gegeben sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Agrammatismus in Sprachproduktion 2) angestrenzte, zögernde Sprache mit Sprachlautfehlern und –entstellungen (Sprechapraxie)
Zumindest <i>zweier</i> drei folgenden Symptome müssen vorhanden sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) gestörtes Verständnis von syntaktisch komplexen Sätzen 2) erhaltenes Einzelwortverständnis 3) erhaltenes Objektwissen
II.: Bildunterstützte Diagnose einer PNFA	
<i>Beide</i> Kriterien müssen gegeben sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Klinische Diagnose einer PNFA 2) Bildgebung zeigt eine oder mehrere der folgenden Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> • Atrophie des linken posterioren Frontallappen und Inselregion im MRT • Hypoperfusion/Hypometabolismus der linken post. Frontal- und Inselregion im SPECT/PET
III.: Eindeutige Pathologie einer PNFA	
Klinische Diagnose (1) und Punkt 2 oder 3 müssen gegeben sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Klinische Diagnose einer PNFA 2) Histopathologischer Hinweis einer spezifischen neurodegenerativen Pathologie (z.B.: Tau, TDP, etc.) 3) Vorliegen einer bekannten Mutation

1.6.2.2 Semantische Demenz

„Das Ding“ oder „das Tier“ wird anstatt „Wasserkocher“ oder „Schildkröte“ benutzt. Bei der semantischen Variante wird das Zielwort durch eine Umschreibung oder durch eine einfache Substitution oder einen Übergriff ersetzt. Anfangs stellt die Benennstörung (Anomia) das vorrangige Problem dar, hieraus resultieren Wortfindungsstörungen. Es werden einzelne Wörter mit geringer Benutzungshäufigkeit nicht mehr verstanden. Da sich viele dieser Begriffe aus dem Kontext im Gespräch erschließen lassen, gelingt es zunächst eine flüssige Unterhaltung aufrechtzuerhalten. Die Defizite werden aber beim „Repeat-and-Point-Test“ (63) augenscheinlich. Das ebenso ausgeprägte gestörte Einzelwortverständnis kann hier

ebenso aufgedeckt werden, da ein Objekt einem Bild zugeordnet werden muss (63). Die Diagnosekriterien der semD nach Gorno-Tempini et al. (2011) sind in Tabelle 5 ersichtlich. Die deutliche Sprachverständnisstörung, semantische Paraphasie und die Objektagnosie treten oft etwas später auf. Die Agnosie betrifft vor allem Objekte, aber auch Tiere und Pflanzen, deren Name selten verwendet wird und generell weniger vertraut ist. Eine leichte Dyslexie kann auch auftreten, wobei die Aussprache richtig ist, aber das Gelesene nicht verstanden wird (76).

Bei dieser Variante treten oft typische Symptome einer bvFTD auf, wie z.B. Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen und Essstörungen. Interessant ist, dass bei PatientInnen mit einer prädominanten linksseitigen temporalen Atrophie Wortfindungs- und Sprachverständnisstörungen vorliegen, jedoch bei PatientInnen mit einer prädominanten rechtsseitigen Atrophie, Symptome der Personenerkennung und Auffälligkeiten im sozialen Kontakt häufiger sind (77).

Tabelle 5: Diagnosekriterien einer semD: Symptome, Bildgebung und Pathologie (1).

I.: Klinische Diagnose der semantischen Demenz	
Beide Merkmale müssen gegeben sein:	1) Probleme beim Benennen 2) gestörtes Einzelwortverständnis
Mindestens 3 der folgenden Symptome müssen vorhanden sein:	1) gestörtes Objektwissen, v.a. für Gegenstände, die weniger benützt werden/weniger vertraut sind 2) Dyslexie oder Dysgraphie 3) erhaltenes Vermögen zu Wiederholen 4) erhaltene Sprechproduktion
II.: Bildunterstützte Diagnose einer semD	
Beide Kriterien müssen gegeben sein:	1) Klinische Diagnose einer semD 2) Bildgebung zeigt eine oder mehrere der folgenden Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> • Atrophie des anterioren Temporallappen im MRT • Hypoperfusion/Hypometabolismus im anterioren Temporallappen im SPECT oder PET
III.: Eindeutige Pathologie einer semD	
Klinische Diagnose (1) und Punkt 2 oder 3 müssen gegeben sein:	1) Klinische Diagnose einer semantischen Variante 2) Histopathologischer Hinweis einer spezifischen neurodegenerativen Pathologie (z.B.: Tau, TDP, etc.) 3) Vorliegen einer bekannten Mutation

1.6.2.3 Logopenische progressive Aphasie

Gorno-Tempini et al. (2011) beschrieben eine weitere Form der PPA, die weder die Kriterien der semD noch der PNFA erfüllte. Der gestörte Wortabruf in der Spontansprache und beim Benennen sowie das Problem beim Wiederholen/Nachsprechen von Sätzen stellen die Hauptsymptome dar (Diagnosekriterien siehe Tabelle 6). Daraus ergibt sich eine verlangsamte, stockende Spontansprache mit häufigen Pausen und eine signifikante Wortfindungsproblematik. In Abgrenzung zur PNFA sind die Prosodie sowie die Artikulation vorhanden und es liegt keine Sprechapraxie sowie Agrammatismus vor. Es kann aber zu phonologischen Paraphasien in der Spontansprache kommen, wobei die Substitutionen dennoch gut artikuliert werden. Um die LPA von einer semD zu unterscheiden, ist zu beachten, dass die Problematik des Benennens viel weniger schwer ausgeprägt ist als bei

der semD und das Einzelwortverständnis erhalten ist (1). Es bestehen aber Schwierigkeiten im Verständnis von komplexen Instruktionen. Dies kann einer Reduktion des Arbeitsgedächtnisses zugeschrieben werden (78).

Tabelle 6: Diagnosekriterien der LPA: Symptome, Bildgebung und Pathologie (1).

I.: Klinische Diagnose der logopenischen Variante	
Beide Merkmale müssen gegeben sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) gestörter Einzelwortabruf in der Spontansprache und beim Benennen 2) Probleme beim Wiederholen von Sätzen und Phrasen
Mindestens 3 der folgenden Symptome müssen vorhanden sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Sprachfehler (phonologisch) in der Spontansprache und beim Benennen 2) erhaltenes Einzelwortverständnis und Objektwissen 3) erhaltene Sprachmotorik 4) Fehlen von eindeutigem Agrammatismus
II.: Bildunterstützte Diagnose einer LPA	
Beide Kriterien müssen gegeben sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Klinische Diagnose einer LPA 2) Bildgebung zeigt eine oder mehrere der folgenden Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> • Atrophie des linken posterioren Parietallappen oder der perisylvischen Region im MRT • Hypoperfusion/Hypometabolismus im linken posterioren Parietallappen oder der perisylvischen Region im SPECT oder PET
III.: Eindeutige Pathologie einer LPA	
Klinische Diagnose (1) und Punkt 2 oder 3 müssen gegeben sein:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Klinische Diagnose einer logopenischen Variante 2) Histopathologischer Hinweis einer spezifischen neurodegenerativen Pathologie (z.B.: Tau, TDP) 3) Vorliegen einer bekannten Mutation

1.6.3 Bildgebung und Zusatzuntersuchungen

Das Aufkommen von MRT mit hoher Auflösung und Methoden mit automatischer Qualifikation wie beispielsweise voxel-basierte Morphometrie (79) und die kortikale Dickenmessung, hat das Wissen hinsichtlich der anatomischen Veränderungen in den Varianten der FTD erweitert (80).

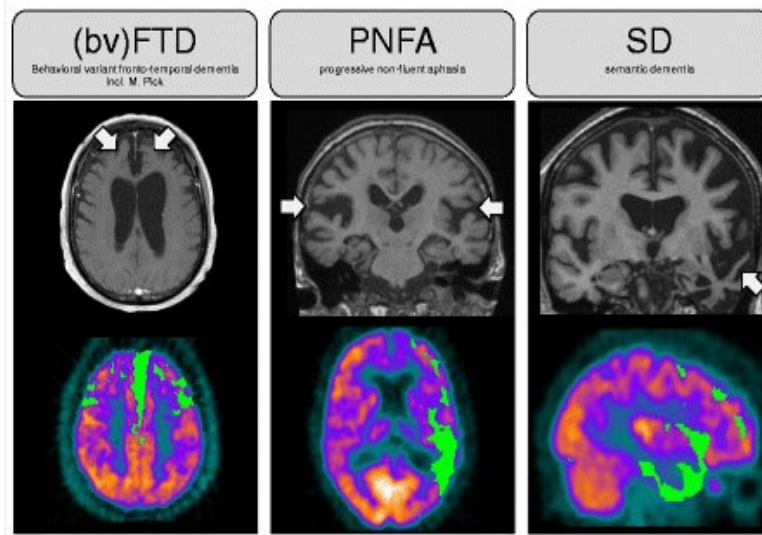


Abbildung 4: Vergleich der Bildgebung (MRT und PET): die verschiedenen Ausprägungen der FTD (80).

In Abbildung 4 (81) sind typische Veränderungen im MRT und in der PET-Untersuchung bei PatientInnen mit bvFTD, PNFA und semD ersichtlich. PatientInnen mit bvFTD zeigen eine Atrophie im orbitobasalen und mediofrontalen Lappen, gemeinsam mit einer Beteiligung des anterioren Temporallappens und der Inselregion (82, 83). Die semantische Variante ist mit einer Atrophie des anterioren Temporallappens assoziiert, welche vor allem den polaren, anterioren Parahippocampus und fusiforme Areale inklusive den perirhinalen Kortex in Mitleidenschaft zieht. Die Atrophie ist zwar bilateral, wird aber typischerweise asymmetrisch und häufig schwerwiegender auf der linken Hemisphäre gefunden (73, 84).

Bei PNFA-PatientInnen sind die Veränderungen subtiler ausgeprägt und involvieren den linken inferioren Frontallappen und anterioren Inselkortex (73, 85). Ein fokaler Hypometabolismus von Glukose wurde im linken Inselkortex, wiederum verstärkt im anterioren Anteil, gefunden. Kaudale Anteile des Broca-Areals (Brodmann-Areal 44 und 47) sind ebenso beeinträchtigt (86).

In der logopenischen Variante wird die linke Hemisphäre miteinbezogen, in besonderer Weise der posteriore Temporallappen (Gyri temporales superior et medius) und inferiore Parietallappen und weniger wiederum der Precuneus angegriffen (78).

Diese Veränderungen können auch mittels einfacher MRT-basierter visueller Beurteilungsskalen entdeckt werden, welche lediglich Standard-Koronarschnitte verwenden und unterstützen die Diagnose und eine Beurteilung der Progression (87).

1.6.4 Neuropsychologische Tests

Neben der genauen Anamnese, wobei bei der FTD vor allem die Fremdanamnese eine große Rolle spielt, sind neuropsychologische Tests besonders wichtig, um ein besseres Bild der Erkrankung zu bekommen. Als Screening wird der Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)-Test weitgehend verwendet (88). Der ACE wiederum erlaubt eine frühe Differenzierung zwischen einer AD und einer FTD. Der ACE besteht aus sechs Komponenten, wodurch verschiedene kognitive Bereiche evaluiert und maximal 100 Punkte erreicht werden können. Die Mini-Mental-Status-Examination (MMSE) ist Bestandteil des ACE, da hier ebenso Orientierung, Aufmerksamkeit und Gedächtnis geprüft werden, sowie die Sprachflüssigkeit, Sprache (Verständnis, Schreiben, Nachsprechen, Benennen) und visuell-räumliche Fähigkeiten. Die einzelnen Domänen sowie die MMSE können extra berechnet werden, wobei generell eine unauffällige MMSE eine bvFTD nicht ausschließt (89). Um das „Staging“ zu erfassen, kann man auch die neuwertige „Frontotemporal Dementia Rating Scale“ eingesetzt werden, welche die Funktion und das Verhalten der PatientInnen überprüft (90). Die Clinical Dementia Rating (CDR) Skala hat ebenso einen wichtigen Stellenwert eingenommen. Diese beinhaltet folgende sechs Domänen, für welche Punkte (0, 0.5, 1, 2 oder 3) vergeben werden: Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen, Problemlösung, gemeinschaftliche Angelegenheiten, Haus und Hobbies sowie persönliche Pflege (91). Letztendlich werden diese zusammen gezählt und ergeben die CDR-sum of boxes (CDR-SOB), also einen Wert zwischen 0 und 18. Ursprünglich wurde sie für die AD entwickelt und danach erst an die FTD adaptiert, somit spricht man von der CDR-FTD.

Diese wurde dementsprechend angepasst, indem zwei Domänen, nämlich die Sprache und das Verhalten bzw. Benehmen inklusive der Persönlichkeit, hinzugefügt wurden. Je nach Ausprägung ergibt dies eine fragwürdige (0.5), milde (1), moderate (2) oder schwere (3) FTD (92).

1.6.5 Neurologische Untersuchung

In der neurologischen Untersuchung zeigen sich bei bis zu 30 % der PatientInnen leicht neurologische Zeichen, wie z.B. Faszikulation, Muskelatrophien und leichte Muskelschwächen (93).

1.6.6 Liquoruntersuchung

Um beispielweise eine bvFTD von einer AD abzugrenzen, sollte eine Liquorpunktion durchgeführt werden. In der Liquordiagnostik findet man bei AD im Vergleich zu anderen Demenzformen charakteristischerweise erhöhte Gesamt-Tau-Protein-Werte bzw. Phospho-Tau-Werte bei gleichzeitig erniedrigtem beta-Amyloid (1-42) (56).

1.7 Differentialdiagnosen

Es ist oft nicht nur eine Herausforderung, eine Variante der FTD von einer anderen zu differenzieren sondern sie auch von anderen neurodegenerativen und nicht-degenerativen Erkrankungen, vor allem von psychiatrischen Störungen, abzugrenzen (55).

Eine Studie bei PatientInnen mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen ergab, dass bei insgesamt 28.2 % eine vorerst psychiatrische Diagnose festgestellt wurde, wobei die Depression die häufigste Diagnose war. 52.2 % der bvFTD-PatientInnen erhielten eine vorrangig psychiatrische Diagnose. Im Vergleich waren es bei der semD nur 24.4% und bei 11.8% der PNFA-PatientInnen wurde anfänglich eine falsche Diagnose gestellt wie z.B.: bipolar affektive Störung oder Schizophrenie (94).

Weitere Differentialdiagnosen eines Frontalhirnsyndroms im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen sind beispielsweise eine bipolare Störung, eine Schizophrenie, Zwangs-, Angst- oder Persönlichkeitsstörungen oder Autismus-Spektrum-Störungen. Im Fachbereich Neurologie findet man folgende Differentialdiagnosen: AD, vaskuläres „mild cognitive impairment“ (MCI), die Lewy-Body-Demenz sowie weitere Demenzformen. Eine frontale Variante einer AD kann auch vorwiegend mit Symptomen einer bvFTD wie dem Auftreten von frühen, vorherrschenden Verhaltensveränderungen (Apathie, Disinhibition, stereotypische Verhaltensweisen, exekutive Störungen) in Erscheinung treten. Sie stellt also eine wichtige Differentialdiagnose dar und kann mittels Liquordiagnostik ermittelt werden (95).

1.8 Therapie und Behandlungsmethoden

Die FTD ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die oft mit Wesensveränderungen einhergeht. Da die Compliance der PatientInnen oftmals fehlt bzw. stark vermindert ist und eine große Breite an begleitenden neuropsychologischen Schädigungen besteht, ist es äußerst schwierig, Forschung in diesem Bereich zu betreiben. Es existiert noch keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome für PatientInnen mit FTD (96). Diese Aussage gilt hinsichtlich der kausalen Therapie und für die bisherigen Therapiestudien, da diese Studien zu kleine Fallzahlen berücksichtigten (97). Letztendlich sind alle therapeutischen Ansätze den Behandlungsschemata anderer Demenzformen oder den Behandlungsempfehlungen psychiatrischer Erkrankungen entliehen (98).

1.8.1 Medikamentöse Therapie

In Tabelle 7 ist die symptomatische pharmakologische Behandlung von FTD-PatientInnen ersichtlich, bei welchen das Ansprechen der Medikamente anhand von mehreren Studien getestet wurde. Vorherige ursächliche Behandlungen haben sich entweder als toxisch oder nicht wirksam erwiesen (99).

Tabelle 7: Übersicht der medikamentösen Therapie einer FTD (100-111)

Medikament	Population	Outcome	Nebenwirkungen
Trazodon bis zu 300 mg tgl.	bvFTD	verbessertes Verhalten	Müdigkeit, Schwindel, Hypotension
Fluvoxamin 50 - 150 mg tgl.	bvFTD, semD	verbesserte Stereotypien	Appetitverlust
Paroxetin bis zu 40 mg tgl.	bvFTD	keine eindeutige Besserung im Verhalten; Verbesserung der Stimmung, Essstörung, Kompulsion	gut toleriert
Fluoxetin 20 mg tgl.	bvFTD	Verbesserung der Stimmung, Essstörung und Kompulsion	gut toleriert
Sertralin	bvFTD	verbesserte Stereotypien	gut toleriert

50 – 125 mg tgl.			
Citalopram 40 mg tgl.	bvFTD	verbessertes Verhalten	gut toleriert
Donepezil bis zu 10 mg tgl.	bvFTD	kein Nutzen	Verschlechterung des Verhaltens
Galantamin bis zu 24 mg tgl.	bvFTD, PPA	kein Nutzen	milde GI-Symptome
Rivastigmin bis zu 9 mg tgl.	bvFTD	verbessertes Verhalten	gut toleriert
Quetiapin bis zu 150 mg	bvFTD, PNFA, semD	kein definierter Nutzen	Somnolenz
Olanzapin bis zu 10 mg tgl.	bvFTD	Verbesserung der Agitiertheit/Angst	Somnolenz, GI-Symptome
Bromocriptin bis 7.5 mg 3x tgl.	PPA	kein Nutzen	geringe Frustrationstoleranz
Methylphenidat 40 mg einmalig	bvFTD	Verbesserung beim Entscheidung fällen	keine signifikante BD-Erhöhung
Amphetamine 20 mg Tagesdosis	bvFTD, PNFA, semD	verbessertes Verhalten	gut toleriert
Memantine bis zu 20 mg tgl.	bvFTD, PNFA,semD	kein Nutzen	gut toleriert

Generell zeigen SSRI nur einen geringen Nutzen für kompulsives Verhalten und Essstörungen (101, 104). Dopaminerge Medikation hat keinen definierten Vorteil hinsichtlich des Verhaltens (109). Kürzlich durchgeführte Studien haben auch bewiesen, dass der Gebrauch von Memantin keinen Effekt zeigt (106) und Cholinesterase-Inhibitoren scheinbar das Verhalten verschlechtern (107). Atypische Antipsychotika sollten aufgrund ihrer extrapyramidalen Nebenwirkungen nur mit Bedacht eingesetzt werden, deshalb nur im Falle einer schweren Agitiertheit (105). Levodopa kann bei Parkinsonismus in Betracht gezogen werden, besonders wenn eine Tau-Pathologie oder MAPT Mutation vermutet werden, jedoch ist ein nachhaltiges Ansprechen kaum vorhanden. Eine vielversprechende kausale Therapie konzentriert sich darauf, die Ausbreitung von Tau zu verzögern, indem sie Anti-Tau-Antikörper benützen, welche bereits in Tiermodellen die Akkumulation von Protein verminderten und das Verhalten verbessern (112). Antisense-Oligonukleotide werden ebenso in C9orf72 Mutationen untersucht (113). Weiters gibt es einen einzelnen Bericht über eine Behandlung mit Steroiden, wodurch es zur Besserung der Symptome bei semD-PatientInnen kam und welcher die Assoziation zur Autoimmunität hervorhebt (114).

Letztendlich, wird auch versucht, Medikamente, die PGRN erhöhen, für PatientInnen mit einer GRN Mutation zu entwickeln (99).

1.8.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Die nicht-medikamentöse Therapie ist bei FTD-PatientInnen genauso ernst zu nehmen wie die medikamentöse Therapie. Wie bereits erwähnt sind auch die nicht-pharmakologischen Ansätze den therapeutischen Studien anderer Demenzerkrankungen entliehen, ohne dass belastbare Therapiestudien für die FTD vorliegen. Es kann in Analogie zur AD ein Behandlungsversuch mittels Ergotherapie versucht werden. Hier sollten insbesondere alltagsrelevante Fertigkeiten geübt werden, welche im häuslichen Umfeld sicher nützlich sind. Die Therapien zielen z.B. auf eine Realitätsorientierung bei Verhaltensstörungen und eine körperliche Aktivierung bei Symptomen einer Apathie ab. Eine wöchentliche Logopädie sollte bei Diagnose einer PPA in Erwägung gezogen werden. Hier werden je nach Defizit, das Nachsprechen von Sätzen und der Wortabruf bei Vorliegen einer LPA oder das Benennen („Vokabeln“) mit alltagsrelevanten Wörtern bei semD-PatientInnen sowie das laute selbstkorrigierte Vorlesen bei der PNFA, geübt (115).

Ergebnisse einer Studie mit 20 DemenzpatientInnen mit deutlicher Sprachverschlechterung zeigten, dass Musiktherapie signifikant die Leistung im Bereich der Sprachflüssigkeit und des Sprachinhaltes in der Spontansprache verbessert hat. Dies wurde durch die „Western Aphasia Battery“ überprüft (116).

1.9 Verlauf und Prognose

Die FTD geht mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung einher. Die mediane Überlebenszeit beträgt 6 bis 11 Jahre ab Diagnosestellung. Die Spanne bei der bvFTD geht von 2 bis 20 Jahren und bei der PPA von 3 bis 15 Jahren. Die FTD-ALS hat die schlechteste Prognose, da hier die durchschnittliche Überlebenszeit zwischen zwei und drei Jahren liegt. Von Tauopathie-Betroffene sind bei Eintritt der Erkrankung durchschnittlich älter und zeigen eine signifikant bessere Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von 9 Jahren (117). Es wurde auch beobachtet, dass PatientInnen mit der Diagnose einer PNFA durchschnittlich älter sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (68.3 Jahre) als PatientInnen mit bvFTD (59.9 Jahren).

Das Endstadium der FTD ist bei allen PatientInnen ähnlich. Die Sprache verarmt, bis die Betroffenen mit stark eingeschränktem Wortschatz nicht mehr sprechen und schließlich völlig

mutistisch enden. Die PatientInnen leiden unter Inkontinenz, sind bettlägerig und pflegebedürftig. Das Auftreten von Primitivreflexen wie Schnauz-, Greif- und Palmomentarreflexen wird beobachtet. Rigidität, Akinese und Tremor sind späte Symptome. Zum Tod führen meist Infektionen wie beispielsweise eine Pneumonie, die aufgrund der Immobilität auftreten, oder der Herz-Kreislauf-Stillstand durch Altersschwäche (13).

1.10 Speech Entrainment

Um verständlich zu machen, warum Speech Entrainment (synchrones Mitsprechen von Texten) PatientInnen mit PNFA angeboten wurde, soll als Erstes der Gedankengang von Julius Fridriksson vorgestellt und danach erklärt werden, warum für das ursprünglich für PatientInnen mit Schlaganfall gedachte Speech Entrainment ebenso ein positiver Effekt für PNFA erwartet wurde (2, 118).

Hört man einer anderen Person beim Reden zu, wird vor allem die posteriore Region der linken Hemisphäre aktiviert, weil diese für das Verständnis von Sprache verantwortlich ist. Beim Reden selbst wird vor allem der linke anteriore bzw. inferiore Frontallappen aktiviert, da hier das motorische Sprachzentrum situiert ist, das für die Sprachproduktion verantwortlich ist. Genauer gesagt spricht man hier vom Broca-Areal, dem Planungszentrum der Sprache. Diese Hirnregion ist zusätzlich auch bei der Sprachwahrnehmung beteiligt (119), also beim Fokussieren auf die Artikulation des Sprechers durch Beobachten der Gestik und Mimik unseres Gegenübers. Ein Ausfall des Broca-Areals – meist im Rahmen eines Schlaganfalls – führt zum Verlust der Sprechfähigkeit bei intaktem Sprechapparat, es besteht eine motorische Aphasie. Diese sogenannte Broca-Aphasie ist Ausdruck einer gestörten Sprachproduktion im Sinne einer Dysarthrophonie, gekennzeichnet durch Folgendes (120):

- verlangsamte, stockende Spontansprache
- Bildung kurzer Sätze im Telegrammstil (Agrammatismus)
- große Anstrengung beim Sprechen
- Lautverwechslungen (phonematische Paraphasie)
- Verständnis der Sprache ist im Rahmen der Broca-Aphasie kaum eingeschränkt.

Diese Merkmale sind auch als Symptome einer PNFA bekannt. Um also zu versuchen, dieses Areal über den Effekt der Sprachwahrnehmung zu aktivieren, wurde Folgendes im Jahr 2012 in einer Interventionsstudie in den USA untersucht (2): 13 Schlaganfall-PatientInnen mit nicht-flüssiger Aphasie wurden in drei verschiedenen Bedingungen getestet: einem auditiven Sprachtraining sowie einem audio-visuellen Sprachtraining und einer Überprüfung der Spontansprache. Außerdem unterzogen sich die PatientInnen einer Therapie mit einem sechswöchigen (Montag bis Freitag) audio-visuellen Sprachtraining, da man gesehen hat, dass es gegenüber einem rein auditiven Training einen Vorteil bringt (3). Bei diesem speziellen Sprachtraining sollte mit Hilfe eines iPods versucht werden, einen auf dem Bildschirm abgebildeten Mund soweit nachzuahmen, dass die langsam gesprochenen Wörter in Echtzeit synchron mitgesprochen werden können (siehe Abbildung 16). Von Wiederholen ist hier nicht die Rede, es geht vor allem um das Nachahmen der Mimik und Gestik. Gleichzeitig wird das Gesprochene über Kopfhörer gehört. PatientInnen mit langjähriger Broca's Aphasie waren dazu fähig, dies nachzuahmen und erreichten somit einen Wortschatz, den sie schon seit Jahren nicht mehr benützt haben. Bereits eine Woche und dann sechs Wochen nach dem Training konnten sie eine deutlich größere Vielfalt an verschiedenen Wörtern mit dem Training und ebenso in der Spontansprache beim Erzählen von trainierten Skripten produzieren (2).

Zusätzlich wurde eine funktionelle MRT bei den PatientInnen durchgeführt, um die neuronalen Mechanismen zu untersuchen, die das Speech Entrainment unterstützen. Die Bildgebung zeigte eine größere bilaterale kortikale Aktivierung bei Sprachproduktion während des Speech Entrainments verglichen mit der Spontansprache, besonders im Bereich der Verbindung der anterioren Insula und dem Brodmann Areal 47, im Brodmann Areal 37 und einseitig im linken Gyrus temporalis medius und dem dorsalen Anteil des Broca-Areals (2).

Außerdem wurde auch vor und nach dem sechswöchigen Training ein MRT veranlasst. Die behandlungsbezogene Verringerung in der kortikalen Aktivierung assoziiert mit dem Speech Entrainment wurde vor allem im linken posterior-inferioren Parietallappen gefunden (2, 118).

Aufgrund dieser Gegebenheiten, also der ähnlichen Präsentation der Schwierigkeiten der Sprache bei SchlaganfallpatientInnen und PatientInnen mit PNFA und den

vergleichbaren anatomischen Veränderungen kam die Idee, diesen positiven Effekt der verbesserten Sprachflüssigkeit durch das vorgestellte Training ebenso bei PatientInnen mit einer neurodegenerativen Erkrankung wie der FTD zu untersuchen.

In Tübingen wurde das Training für nur vier Wochen festgelegt, dafür wurde aber empfohlen, auch am Wochenende zu üben. Ein kürzerer Übungszeitraum wirkt eventuell kompakter für PatientInnen und steigert womöglich dadurch die generelle Bereitschaft zu einer Intervention.

2 Material und Methoden

Neben dem Überblick über die Frontotemporale Demenz, insbesondere die progressive nicht-flüssige Aphasie, beinhaltet diese Diplomarbeit eine Pilotstudie, die in Tübingen (Deutschland) von November 2016 bis Jänner 2017 während meines Erasmus-Semesters als individueller Heilversuch durchgeführt wurde. Die Intervention bei den PatientInnen wird im Rahmen von Fallberichten beschrieben. Bei der Durchführung dieser Fallstudie fand neben der Begleitung durch meine Betreuerinnen in Graz die Betreuung vor Ort vor allem durch PD Dr. Matthis Synofzik und Dr. Carlo Wilke statt, welche an der Universitätsklinik für Neurologie in Tübingen angestellt sind und Forschung am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung – Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurodegenerative Erkrankungen – betreiben. Außerdem sind beide Mitglieder des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz-Gemeinschaft.

2.1 PatientInnen

Es wurden 8 PNFA-PatientInnen für die Studie in Betracht gezogen und per Post angeschrieben, die bereits an der Spezialambulanz für ALS und FTD an der Universitätsklinik für Neurologie in Tübingen bekannt waren bzw. kürzlich von einer anderen Klinik nach Tübingen weiter überwiesen wurden. Bei der Auswahl wurde darauf geachtet, dass die Erkrankung noch nicht zu weit fortgeschritten war. Insgesamt meldeten sich drei Frauen zurück und erklärten sich bereit das Sprachtraining zu absolvieren. Obwohl letztendlich der individuelle Therapieversuch nur mit Frauen durchgeführt wurde, ist dieses Projekt für Männer ebenso bedeutsam, da bei den Ergebnissen hinsichtlich des Geschlechts keinerlei Unterschiede zu erwarten sind.

Es wurde bei allen drei Patientinnen eine Liquoruntersuchung bei Vorstellung in der FTD-Ambulanz durchgeführt, um eine AD auszuschließen.

Weiters wurde die CDR zwei bis maximal sieben Monate nach der Liquorpunktion erhoben, um den Schweregrad bzw. das „Staging“ der FTD festzustellen.

2.2 Studienablauf

Zu Beginn wurden drei Treffen, jeweils im Abstand von einem Monat +/- 3 Tagen vereinbart. Im November fand Visite 1 mit den Patientinnen an unterschiedlichen Tagen statt. Für Visite

2 wurde ein Treffen im Dezember 2016, mit Abstand von einem Monat zu Visite 1, vereinbart. Zwischen den beiden Treffen fand keine Intervention statt, die Standardbehandlung sollte wie bereits vorhanden beibehalten werden. Bei Visite 2 wurde darauf Wert gelegt, die folglich zu Hause stattfindende Intervention genau zu erklären. Visite 3 folgte (ebenso mit einem Abstand von einem Monat) im Jänner 2017. In diesem vierwöchigen Zeitraum wurde das audiovisuelle Sprachtraining bei jeder Patientin zu Hause durchgeführt.

2.3 Studienmaterial

2.3.1 Untersuchungsapparatur bei den Visiten

Zum Eingewöhnen wurde jedes Mal zu Beginn der Treffen eine kurze Bildbeschreibung von den Teilnehmerinnen über ein Tonband aufgenommen. Bei Visite 1 war dies eine Beschreibung des Bildes „Cat in tree“, bei Visite 2 „Birthday party“, und bei Visite 3 „Picnic-Scene“ aus der Western Aphasia Battery (siehe Abbildung 5) (121). Diese wurden für den



Abbildung 5: "Picnic scene" der Western Aphasia Battery (121).

sekundären Outcome verwendet und die Wörter pro Minute (WPM) sowie die verschiedenen Wörter pro Minute (DWPM) daraus errechnet.

Als zweiten Punkt wurden in jeder Visite die für den primären (DWPM) und sekundären Outcome (WPM) relevanten Sprachaufnahmen vom Erzählen einer der drei

randomisierten Bilderbuch-Froschgeschichten durchgeführt: Es wurden die Bilderbücher „Frog, Where are you?“ (siehe Abbildung 6), „A boy, a dog and a frog“ und „Frog on his own“ gewählt (74). Diese einfachen Bilderbuchgeschichten wurden bereits von Ash. et al. verwendet, um die PPA zu differenzieren und sich einen Überblick über die sprachliche Problematik zu schaffen (14).

Als Drittes wurden drei erfundene Themen, nämlich „Aphasie“, „Frühling“ und „Herbst“ als untrainiertes Speech Entrainment in den Visiten randomisiert verwendet und jeweils zwei Durchgänge des audio-visuellen Trainings pro Teilnehmerin erhoben. Der zweite Durchgang ist ebenso im sekundären Outcome beinhaltet [Anteil der korrekten und verständlichen Wörter].



Abbildung 6: "Frog where are you?" von Mayer (1969).
Eine Geschichte für die Erhebung des primären Outcomes (DWPM) und des sekundären Outcomes (WPM) (73).

2.3.2 Fragebögen und PatientInnen-Daten

Bei jedem Termin wurde die subjektive Schwere der Aphasie aus Sicht der Patientinnen und der Angehörigen anhand einer Skala von 1 bis 10 erhoben; wobei „10“ der sprachlichen Kommunikation vor der Erkrankung entspricht und „0“ der Unfähigkeit zur sprachlichen Kommunikation. Weiters wurde jedes Mal der „Communicative Effectiveness Index“ (CETI) erhoben. Dieses Konzept beinhaltet 16 Fragen, die sich an die Bezugsperson richten.

Es soll anhand einer Skala von 1 bis 10 das Empfinden der Problematik hinsichtlich der Kommunikation bzw. des Alltags von dem Angehörigen (in diesem Fällen von den Ehemännern) beurteilt werden (122).

Die Daten der Patientinnen wurden ebenfalls bei jeder Visite hinsichtlich Änderung der Medikation und der individuellen Behandlungsmethoden wie Ergotherapie oder Logopädie aktualisiert. Der subjektive Trainingseffekt laut Patientinnen und Angehörigen sowie die Intention bzw. die Empfehlung das Training fortzusetzen, wurde bei Visite 3 erhoben.

Die Fragebögen können dem Anhang entnommen werden.

2.4 Visite 1

Zusätzlich zum zuvor beschriebenen Studienmaterial wurden bei Visite 1 einmalig Tests zur Patientinnencharakterisierung bzw. zur Bestätigung der Diagnose der PNFA durchgeführt. Zu diesen Tests zählt der ACE-R, bei welchem, wie bereits beschrieben, sechs Domänen wie Aufmerksamkeit und Orientierung, Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Sprache und visuell-räumliche Fähigkeiten geprüft werden. Weiters wurde der „Cookie Theft“ von der Boston

Diagnostic Aphasia Examination (75) für die Patientinnencharakterisierung verwendet. Es wurden die Aussagen der Patientinnen anhand der inhaltlichen Aussagen und der Sprachgeschwindigkeit (Wörter/Minute) beurteilt. Zusätzlich wurde der Repeat-and-Point-Test (63), Boston Naming Test (62, 123) und der Aachener Aphasie Test (AAT) (64) durchgeführt. Beim Repeat-and-Point-Test werden das Nachsprechen und das Benennen von verschiedenen Einzelwörtern überprüft, um eventuell eine logopenische von der semantischen PPA zu differenzieren. Der Boston Naming Test verwendet Bilder, die ebenfalls vom Betroffenen benannt werden müssen, wobei hier das Benennen von „häufig“, „weniger häufig“ und „selten“ verwendeten Wörtern geprüft wird. Von dem AAT wurde nur der Untertest „Nachsprechen“ herangezogen, wodurch sich das Nachsprechen von Lauten, einsilbigen Wörtern, Lehn- und Fremdwörtern, zusammengesetzten Wörtern und Sätzen bewerten lässt (62-64).

2.5 Visite 2 und Visite 3 – Häusliches Speech Entrainment

Zwischen dem zweiten und dritten Treffen fand dann die häusliche Intervention statt, begleitet durch ein wöchentliches Telefonat, um mögliche Fortschritte oder Anliegen aufzugreifen. Es wurden nun vier Wochen lang die Texte anhand des audio-visuellen Sprachtrainings geübt. Für jede Woche war jeweils ein kurzer Text vorgesehen, welcher täglich für 30 Minuten synchron mitgesprochen werden sollte. Somit erreichten die Patientinnen im Durchschnitt je nach Tagesverfassung und Motivation 14 bis 22 Durchgänge pro Tag. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Texte von den Betroffenen bzw. mit Hilfe der Angehörigen selbst verfasst wurden. Bestimmte Richtlinien waren einzuhalten, aber dennoch konnte der Inhalt frei gewählt werden. Es war wichtig, dass die Texte 60 Wörter nicht überschreiten sollten. Außerdem sollten sie aus einfachen Sätzen hinsichtlich der Satzstellung und den Zeiten bestehen, Präsens wurde also bevorzugt. Besonders wichtig für die individuelle Erstellung der Texte war, dass sie einen persönlichen Wert für den Betroffenen haben, da dies die Motivation zum täglichen Training steigern sollte (124). Es wurden Ihnen bestimmte Themen aus dem Bereich „Familie, Freunde, Hobbies“ sowie die alltägliche Belastung durch die Aphasie vorgeschlagen. Weiters wurde als Thema für die Texte der Aufwand der wöchentlichen Therapien (Logopädie, Ergotherapie) miteinbezogen und Erzählungen über Urlaube und Fantasiegeschichten verfasst.

Die selbst verfassten Texte wurden etwa zwei Wochen vor Visite 2 vom Studienteam korrigiert und überarbeitet. Danach wurde mit den insgesamt zwölf Videoaufnahmen (vier pro

Patientin) begonnen, wobei darauf Wert gelegt wurde, dass die Videos einheitlich hinsichtlich Kameraeinstellung, Qualität (Licht und Raum) und der Person, die die Texte gesprochen hat, erstellt wurden. Wir betrachteten es als hilfreich, wenn die Texte von einer Frau gesprochen wurden, da alle teilnehmenden Patientinnen ebenso Frauen waren und eine Nachahmung bei einer ähnlichen „Sprachmelodie“ möglicherweise leichter fällt als bei einer tieferen männlichen Sprechstimme. Es war auch wichtig, dass die Aussprache ohne einen starken Dialekt erfolgte. So wurden die Videos alle an einem Nachmittag hintereinander aufgenommen, um möglichst einheitliche Voraussetzungen zu erzielen.

Die Sprechgeschwindigkeit für die Videos wurde für die einzelnen Teilnehmerinnen anhand von Aufnahmen von Visite 1 angepasst. Es wurden der „Cookie Theft“ sowie die Froschgeschichte (74) herangezogen und die durchschnittliche Anzahl von Wörtern pro Minute errechnet. Dann wurden die Videos auf die einzelnen Notebooks, welche, inklusive der Kopfhörer, von der Klinik zur Verfügung gestellt wurden, überspielt und konnten über das Programm MatLab abgespielt werden. Jeder Durchgang, welcher im Durchschnitt knapp eineinhalb Minuten dauerte, wurde über eine USB-Soundkarte gespeichert. Durch die genaue Audioaufzeichnung (über ein Mikrofon, welches am Kopfhörer angebracht war) jedes Durchganges mit Datum und Uhrzeit konnte daraus die Lernkurve jeder Patientin im Verlauf einer Übungswoche erstellt werden. Die Handhabung der Geräte wurde sehr einfach gehalten, da es auf dem Bildschirm nur zwei verschiedene Flächen zum Betätigen gab. Zum einen die Fläche „Training“, wodurch das Sprachtraining automatisch das für diese Woche zugeteilte Video abrief und sofort mit dem Drücken der Leertaste gestartet werden konnte. Durch erneutes Drücken der Leertaste wurde das Video wiederholt abgespielt. Nach der gesamten Übungszeit von ca. 30 Minuten sollte das Programm mit der Escape-Taste geschlossen werden. Zum Herunterfahren des Gerätes war ebenso eine Fläche am Bildschirm mit „Ende“ hinterlegt. Somit benötigten die Teilnehmerinnen nur fünf Tasten/Schaltflächen.

2.6 Auswertung

2.6.1 Primärer Outcome

Als primärer Outcome wurde die Sprachflüssigkeit in der Spontansprache festgelegt, welche durch die Anzahl der DWPM (2) bei Erzählung einer zuvor unbekanntem randomisierten Bilderbuchgeschichte über einen Frosch ausgedrückt wird. Insgesamt werden also pro Teilnehmerin drei verschiedene Geschichten ausgewertet und danach zueinander in Beziehung gesetzt [Visite 2 – Visite 1] und [Visite 3 – Visite 2]. Es handelt sich also um ein

intra-individuell-kontrolliertes Studiendesign, da man die Zeit der Intervention (Speech Entrainment) mit einer zuvor vorausgegangenen Kontrollperiode ohne Intervention, also mit der bereits bestehenden Therapie (Ergo- und Physiotherapie, Logopädie) vergleicht.

2.6.2 Sekundäre Outcomes

Als sekundärer Outcome wurde die Anzahl der WPM beim Erzählen der Bildergeschichte eines Frosches festgelegt, um die Sprechrate (ohne Hinblick auf den Wortschatz) zu erfassen. Im sekundären Outcome wird zusätzlich die bei jedem der Treffen anfänglich durchgeführte Bildbeschreibung miteinbezogen. Es werden daraus die WPM sowie die DWPM berechnet. Generell wurden die Aufnahmen der Froschgeschichten als auch die Bildbeschreibungen transkribiert und alle korrekten und verständlichen Wörter in Beziehung zur Dauer der Aufnahme (diese wurde als Zeitabschnitt zwischen dem ersten und dem letzten gesprochenen Wort der Teilnehmerinnen definiert) gesetzt. Die Anzahl der verschiedenen Wörter in einem Beispiel wurden durch das Computerprogramm „unique words in a text“ berechnet, wobei danach noch eigenständig konjugierte Wörter wie Verben, Nomen, Adjektive und Artikel abgezogen wurden.

Als dritten Punkt wird das untrainierte Speech Entrainment, welches bei jeder der Visiten erhoben wurde, durch „Anzahl der richtig ausgesprochenen Wörter/Skriptwortzahl“ ausgewertet, also der Anteil der richtig ausgesprochenen Wörter pro festgelegte Wortanzahl des randomisierten Skripts. Weiters werden die folgenden Fragebögen ausgewertet und ebenso im Verlauf der zwei Monate beobachtet: CETI, subjektive Schwere der Sprachstörung der Patientinnen und der Angehörigen.

2.6.3 Lernkurve häusliches Speech Entrainment

Die Lernkurve des häuslichen Speech Entrainments, also die jeweiligen prozentuellen Anteile der korrekten und verständlichen Wörter eines geübten Textes, wurde für jede Patientin für alle vier Wochen erstellt und der Verlauf innerhalb einer Woche (erster bis letzter Übungstag eines Skriptes) beobachtet sowie die drei Patientinnen miteinander verglichen. Die Trainingsmenge wird anhand der Durchgänge pro Tag und der täglichen Übungsdauer der einzelnen Patientinnen gemessen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Patientinnen zu Studienbeginn

Die Patientinnencharakterisierung sowie die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests für die Festigung der Diagnose und Evaluierung der genauen sprachlichen Problematik sind in Tabelle 8 ersichtlich. Sie wurden ausschließlich bei Visite 1 durchgeführt wurden (P1 = Patientin 1, P2 = Patientin 2, P3 = Patientin 3).

Tabelle 8: Demographische und neuropsychologische Charakterisierung der Patientinnen zu Studienbeginn.

	max. Score	P1	P2	P3
Geschlecht		w	w	w
Händigkeit		rechts	rechts	rechts
Alter (Jahre) bei Krankheitsausbruch		45	68	52
Alter Studienbeginn		48	71	53
Schulbildung (Jahre) höchster Schulabschluss		10 Realschule	9 Hauptschule	9 Hauptschule
Muttersprache		Deutsch	Deutsch	Deutsch
Fremdsprache		Englisch	Englisch	keine
Beruf		Kauffrau	Modell-Schneiderin	Industrie-Schneiderin
Medikation		Rivastigmin	Venlafaxin	keine
nicht-med. Therapie		Logopädie Ergotherapie	Logopädie	Logopädie Ergotherapie
Genetische Mutation		excluded (CeGaT Panel)	excluded (CeGaT Panel)	GRN: c.1252C>T; p.Arg418*, NM_002087.2, rs63751180
Mini Mental Status Examination	30	19	28	17

Addenbrooke's Cognitive Examination revised	100	47	81	40
Aufmerksamkeit und Orientierung	18	14	16	14
Gedächtnis	26	7	22	9
Flüssigkeit	14	4	5	0
Sprache	26	12	23	4
visuell-räumliche Fähigkeiten	16	10	15	13
Repeat-and-Point-Test (10 Items)	20	14	16	11
Subscore Repeat	10	4	6	3
Subscore Point	10	10	10	8
Boston Naming Test (Kurzversion)	15	12	13	5
Subscore häufige Wörter	5	5	5	4
Subscore weniger häufige Wörter	5	4	4	1
Subscore seltene Wörter	5	3	4	0
Aachener Aphasie Test: Nachsprechen	150	115	129	87
Subscore Einzellaute	30	30	27	17
Subscore einsilbige Wörter	30	28	25	28
Subscore Lehn- und Fremdwörter	30	26	29	26
zusammengesetzte Wörter	30	15	24	11
Subscore Sätze	30	16	24	5

3.1.1 Ergebnisse der Liquoruntersuchung

Die Liquoruntersuchung (siehe Tabelle 9), dient der Bestimmung von Amyloid-beta 42 (A β 42), totalem Tau (t-Tau) und phosphoryliertem Tau (p-Tau) zum Ausschluss der AD.

Tabelle 9: *Liquoruntersuchung der Patientinnen*

	P1	P2	P3
Datum	16.08.2016	18.06.2015	06.04.2016
A β 42 [pg/ml]	579	303	578
t-Tau [pg/ml]	1282	188	283
p-Tau [pg/ml]	141	32	27

3.1.2 Ergebnisse der Clinical Dementia Rating

Die Ergebnisse der CDR-SOB (91) und der CDR-FTD, speziell für die frontotemporale Demenz (92), sind in Tabelle 10 ersichtlich.

Tabelle 10: *Ergebnisse der Clinical Dementia Rating Scale*

	P1	P2	P3
CDR-SOB	4	2.5	2.5
CDR-FTD	6	4.5	4.5

3.1.3 Ergebnisse des Cookie Theft (Boston Aphasia Examination)

Der Cookie Theft (siehe Tabelle 11) wurde bei Visite 1 erhoben, um die Sprechgeschwindigkeit der individuell angefertigten Videos der Sprechgeschwindigkeit der drei Patientinnen anzupassen.

Tabelle 11: Erhebung des Cookie Theft

Cookie Theft	max. Score	P1	P2	P3
Inhaltsscore	7	4	5	1
Dauer (Sekunden)		61	33	137
Verständliche Wörter		51	34	25
Wörter/min		50	62	11

3.2 Primärer Outcome

Die Ergebnisse können in Tabelle 12 und Abbildung 7 betrachtet werden.

Tabelle 12: Primärer Outcome: DWPM anhand der Froschgeschichte. Frosch 1 (F1): a boy, a dog and a frog; Frosch 2 (F2): frog on his own; Frosch3 (F3): frog, where are you?

Patientinnen	P1			P2			P3		
Visite (V)	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Prim. Outcome									
Froschgeschichte									
Version (Legende)	F1	F2	F3	F3	F1	F2	F2	F3	F1
korrekte Wörter	213	343	322	270	223	295	81	104	99
verschiedene Wörter	73	107	109	101	77	125	22	26	13
Dauer	339	613	523	263	188	277	505	490	532
DWPM	13	10	13	23	25	27	3	3	1

Die primäre Outcome-Variable zeigt auf Gruppenebene keine Erhöhung der DWPM nach der Intervention. Auf Einzelebene ist eine geringe Erhöhung der DWPM bei Patientin 2 ersichtlich, aber ebenso schon zwischen Visite 1 und 2.

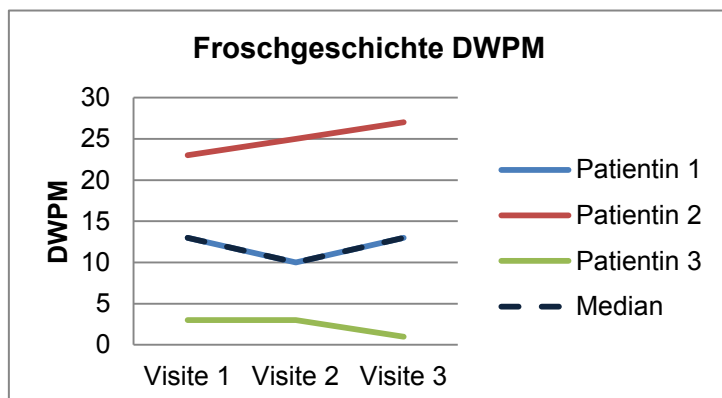


Abbildung 7: Primärer Outcome. DWPM der Patientinnen im Verlauf der Visiten.

3.3 Sekundäre Outcomes

Die Gesamtheit der sekundären Outcomes aller drei Patientinnen im Verlauf der drei Visiten können in Tabelle 13 eingesehen werden. Die Tabelle beinhaltet ebenso den selbstberichteten Trainingseffekt, sowie die Intention/Empfehlung zum weiteren Training der Patientinnen bzw. Angehörigen.

Tabelle 13: Sekundäre Outcomes: WPM anhand der Froschgeschichte, DWPM und WPM anhand der Bildbeschreibung, Speech Entrainment, Subjektive Schwere der Aphasie (aus Sicht der Patientinnen und Angehörigen), CETI; Bild 1: cat in tree, Bild 2: birthday party, Bild 3: picnic-scene; Vd1: Aphasie, Vd2: Frühling, Vd3: Herbst; Subjektive Schwere der Aphasie: 0=Unfähigkeit zu Sprechen, 10=Kommunikation, vor der Erkrankung; Selbstberichteter Trainingsfortschritt: ++ eindeutige Verbesserung, + leichte Verbesserung, +/- keine Veränderung, - leichte Verschlechterung, -- eindeutige Verschlechterung.

Patientinnen	P1			P2			P3		
	V1	V2	V3	V1	V2	V3	V1	V2	V3
Visite (V)									
Sekundäre Outcomes									
Froschgeschichte									
Wörter pro Minute	38	34	37	62	71	64	10	13	11
Bildbeschreibung									
Version des Bildes	Bild 1	Bild 2	Bild 3	Bild 1	Bild 2	Bild 3	Bild 1	Bild 2	Bild 3
korrekte und verständliche Wörter	77	49	47	49	52	62	11	35	23
verschiedene Wörter	38	31	29	32	32	34	6	13	10
Dauer (Minuten)	69	84	67	46	48	61	116	142	116
Wörter pro Minute	67	35	42	64	65	61	6	15	12
verschiedene Wörter pro Minute	33	22	26	42	40	33	3	5	5
Speech Entrainment									
Version des Videos	Vd1	Vd2	Vd3	Vd1	Vd3	Vd2	Vd1	Vd2	Vd3
Wörter in Originaltext des Videos	63	65	64	63	64	65	63	65	64
verständliche und korrekte Wörter	45	39	29	42	49	44	58	60	58
Anteil verständliche und korrekte Wörter (%)	71	60	45	67	77	68	92	92	91
Subjektive Schwere der Aphasie									

laut Patientin	7	6	6	4	4	6	4	4	5
laut Angehörigen	3	3	3	4	6	5	2	2	1
Selbstberichteter Trainingsfortschritt- Visite 3									
Trainingsfortschritt, laut Patientin			+			+			+
Intention zum weiteren Training			ja			ja			ja
Trainingsfortschritt, laut Angehörigen			+			+			+/-
Angehörigenempfehlung für weiteres Training			ja			ja			ja
Communicative Effectiveness Index									
CETI Summe	81	68	77	76	86	108	77	54	53

a. Froschgeschichte – Wörter pro Minute

Sowohl auf der Gruppenebene, als auch auf Einzelebene konnte sich keine Verbesserung der WPM zeigen (siehe Tabelle 13 und Abbildung 8).

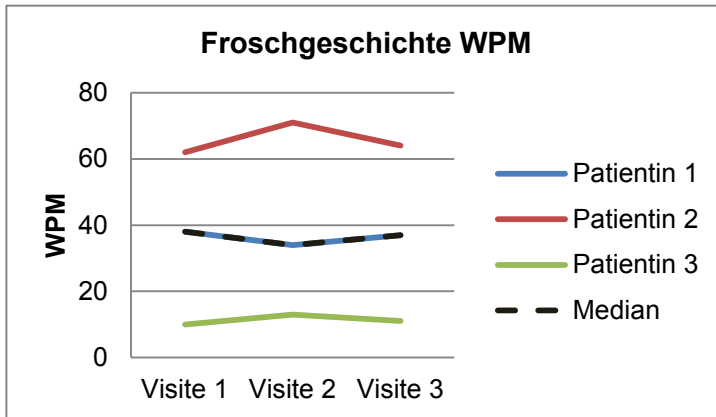


Abbildung 8: Sekundärer Outcome. WPM anhand der Froschgeschichte.

b. Bildbeschreibung – verschiedene Wörter pro Minute

Sowohl auf Gruppenebene, als auch auf Einzelebene ist kein Effekt, im Sinne einer Erhöhung der DWPM, zu finden (siehe Tabelle 13 und Abbildung 9).

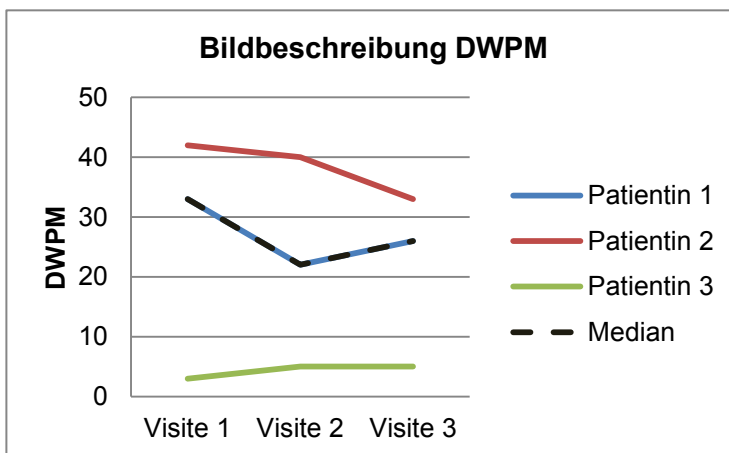


Abbildung 9: Sekundärer Outcome. DWPM anhand der Bildbeschreibung.

c. Bildbeschreibung – Wörter pro Minute

Die Ergebnisse (siehe Tabelle 13 und Abbildung 10) zeigen keinen Effekt auf der Gruppenebene und ebenso wenig auf der Einzelebene.

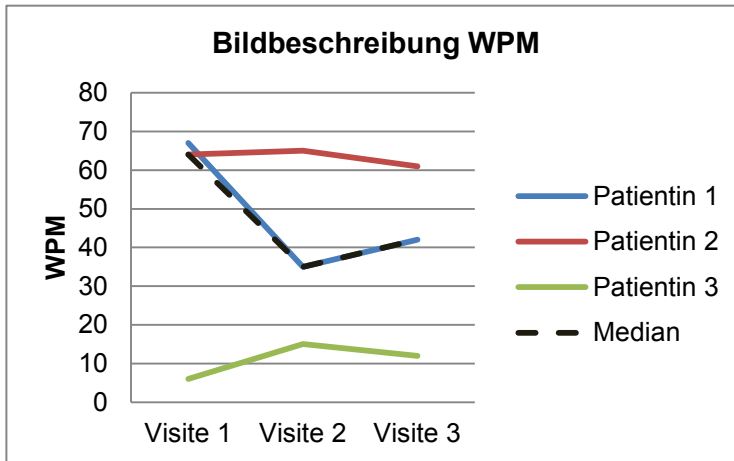


Abbildung 10: Sekundärer Outcome. WPM anhand der Bildbeschreibung.

d. Untrainiertes Speech Entrainment

Es zeigt sich im Verlauf der Visiten keine Erhöhung der „verständlichen und korrekten Wörter“ bei der Durchführung eines untrainierten Sprachtrainings, weder auf Gruppenebene, noch auf Einzelebene (siehe Tabelle 13 und Abbildung 11).

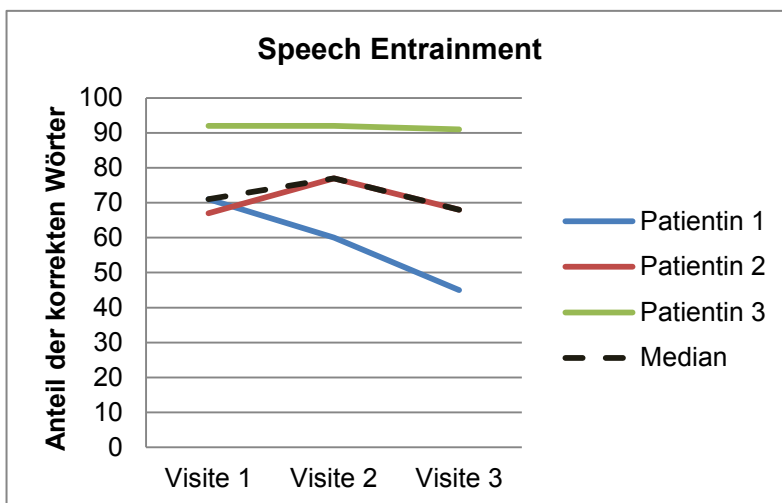


Abbildung 11: Sekundärer Outcome. Überprüfung eines unbekanntes Skripts anhand des audio-visuellen Speech Entrainments.

e. Subjektive Schwere der Aphasie – laut Patientin und Angehörigen

Auf Gruppenebene zeigt sich zwar kein Effekt (siehe Tabelle 13 und Abbildung 12), jedoch wird auf Einzelebene von Patientin 2 und 3 über eine Verminderung des subjektiven Schweregrades der Aphasie zwischen Visite 2 und 3 berichtet, wobei sich dies hinsichtlich der Einschätzung des Angehörigen nicht widerspiegelt.

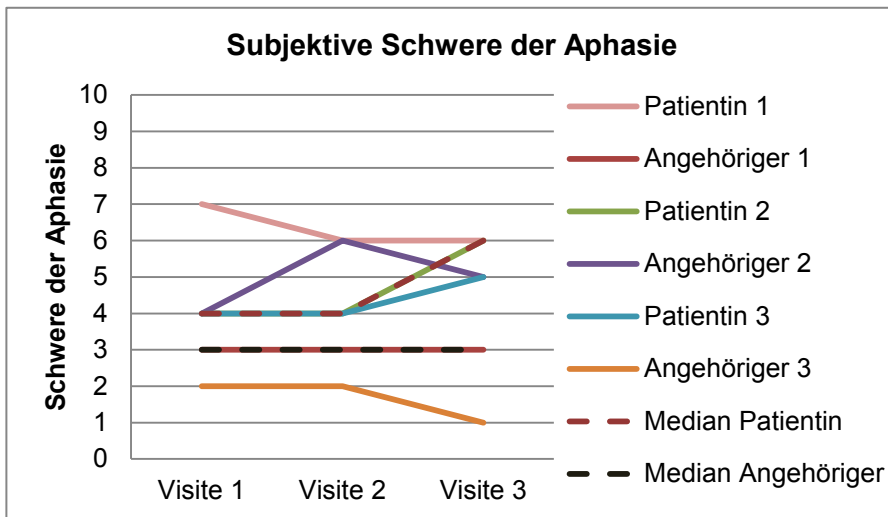


Abbildung 12: Sekundärer Outcome. Subjektive Schwere der Aphasie aus Sicht der Patientinnen und deren Angehörigen im Verlauf der Visiten.

f. Communicative Effectiveness Index

Auf Gruppenebene zeigt der CETI in Abbildung 13 und Tabelle 13 keinen nennenswerten Effekt, jedoch ergibt sich bei Patientin 2 im Verlauf der Visiten eine Erhöhung in der Summe. Bei Patientin 3 wiederum zeigt sich eine Verringerung in der Summe im gesamten Verlauf.

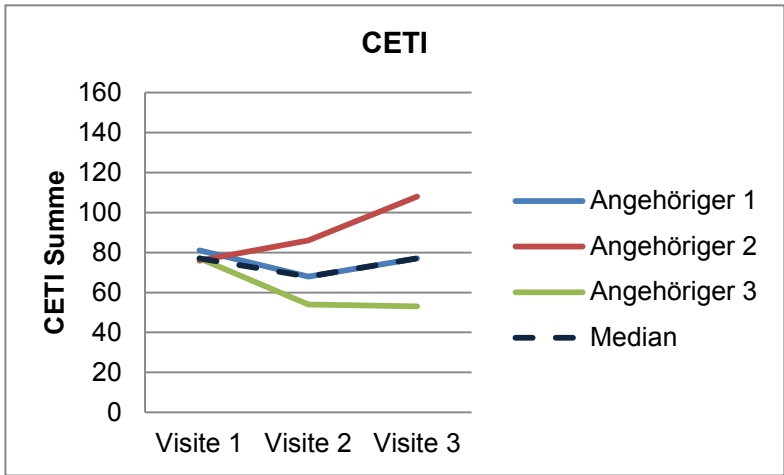


Abbildung 13: Sekundärer Outcome. Verlauf des CETI innerhalb der Visiten, Beurteilung durch die Angehörigen.

3.4 Lernkurve Speech Entrainment

Es zeigt sich in Abbildung 14 eine Verbesserung des Anteils der korrekten und verständlichen Wörter im Verlauf der ersten drei Übungstage, danach zeigen sich Schwankungen bis zum Abfall des Anteils am siebten Tag bei Patientin 1 und Patientin 2. Auf der x-Achse findet man den ersten bis zum siebten Tag der insgesamt vier Durchgänge. Die Interrater-Reliabilität [$p < .001$ (einseitig); Anzahl der doppelt geprüften Sprachaufnahmen pro Patientin $n=25$] beträgt bei Patientin 1 0.97, bei Patientin 2 1.00 und bei Patientin 3 0.99.

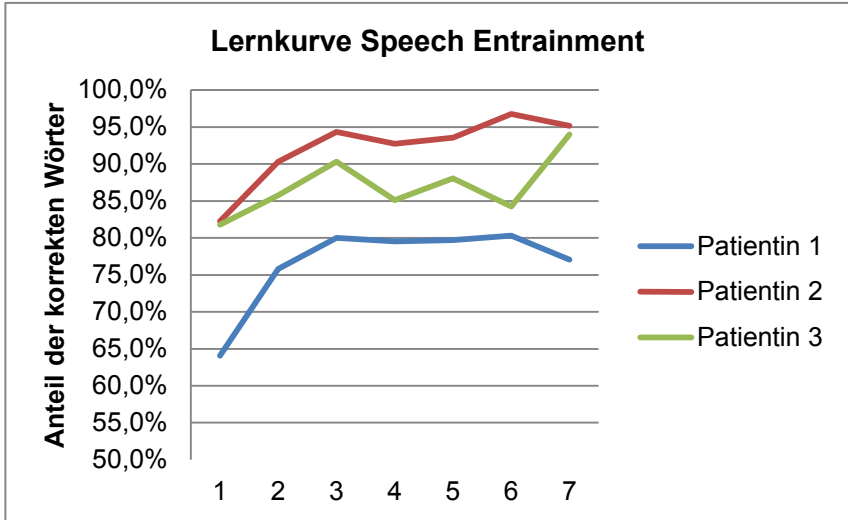


Abbildung 14: Lernkurve des häuslichen Speech Entrainments. Einzelne Tagesschwankungen sind zu beobachten.

Tabelle 14 zeigt den Median und die Range der täglichen Durchgänge sowie der täglichen Übungsdauer (in Minuten) des zuhause durchgeführten Speech Entrainments der einzelnen Patientinnen.

Tabelle 14: Trainingsmenge, gemessen durch Durchgänge pro Tag und tägliche Übungsdauer der einzelnen Patientinnen.

Trainingsmenge						
Patientinnen	P 1		P 2		P 3	
	<i>Dauer</i>		<i>Dauer</i>		<i>Dauer</i>	
	<i>Durchgänge</i>	<i>(min)</i>	<i>Durchgänge</i>	<i>(min)</i>	<i>Durchgänge</i>	<i>(min)</i>
Median	16	29	22	30	14	23
Range	14 – 17	27 – 31	20 – 26	30 – 32	4 – 21	7 – 35

4 Diskussion

Der primäre Outcome DWPM, erhoben anhand der Froschgeschichten während der drei Visiten, hat nicht den gewünschten Effekt, im Sinne einer Verbesserung der Sprachflüssigkeit durch eine Erhöhung der DWPM in der Spontansprache gezeigt. Obwohl ebenso wenig eine Veränderung in den sekundären Outcomes WPM und DWPM anhand der Bildbeschreibung stattgefunden hat, verspürten zumindest alle drei Patientinnen inklusive zwei der drei Angehörigen eine leichte Verbesserung der sprachlichen Kommunikationsfähigkeit und wollen das Training weiterhin selbstständig fortsetzen.

4.1 Durchführung eines Heilversuches

Aufgrund des Angebotes eines neuen Therapieversuchs und aber der geringen Zahl an TeilnehmerInnen wurde ein individueller Heilversuch durchgeführt. Ein Heilversuch stellt keine wissenschaftliche Studie im engeren Sinne dar. Die Sprachaufnahmen, die während der Visiten und auch bei dem Sprachtraining zu Hause erhoben wurden, wurden von den Patientinnen und deren Angehörigen nach Aufklärung über die Ziele des Therapieversuchs zur Auswertung zur Verfügung gestellt. Außerdem wurden alle Teilnehmerinnen darüber aufgeklärt, dass eine schriftliche Arbeit darüber verfasst wird.

Die Compliance der PatientInnen und auch die Unterstützung von Angehörigen vor allem der Ehepartner spielt eine bedeutende Rolle in der Bereitschaft, der Durchführung und der Vollendung des Sprachtrainings. Zahlreiche mögliche TeilnehmerInnen meldeten sich auf die Einladungsbriefe zum Therapieversuch nicht zurück. Dies kann einerseits an der in der Zwischenzeit fortgeschrittenen Erkrankung liegen, andererseits an mangelndem Interesse oder fehlender Unterstützung und Motivation von Angehörigen.

Interventionsstudien stellen generell bei neurodegenerativen Erkrankung wie der FTD aufgrund ihrer zugrundeliegenden Pathologie, dem schnellen Krankheitsfortschritt, der neuropsychologischen Begleiterkrankungen und der Heterogenität der Erkrankung eine große Herausforderung dar. Daraus resultiert eine geringe Bereitschaft zur Erprobung neuer Therapiemethoden. Aus den genannten Gründen existieren primär individuelle Fallberichte und keine größeren Studien zum Thema. Oft ergibt sich auch während der Durchführung einer Studie eine deutliche Verschlechterung der Krankheit und ein Studienabbruch seitens der TeilnehmerInnen.

4.2 Primärer Outcome

4.2.1 Gruppenebene

Die Sprachflüssigkeit in der zusammenhängenden Sprache konnte durch das vierwöchige audio-visuelle Speech Entrainment, gemessen an DWPM, nicht verbessert werden. Auf Gruppenebene zeigte es keinen Effekt auf die Spontansprache.

4.2.2 Einzelebene

Bei Patientin 1 kam es zwar im ersten Zeitraum ohne Intervention zu einem Abfall der DWPM und nach dem vierwöchigen Speech Entrainment zu einem Anstieg der Outcome-Variable, aber letztendlich fand keine auf die Intervention zurückzuführende, eindeutige Verbesserung der Sprachflüssigkeit statt.

Die geringfügige Verbesserung der DWPM bei Patientin 2 lässt sich nicht klar auf die Intervention zurückführen, da schon im Zeitraum vor der Intervention eine Verbesserung stattfand. Es lässt sich eher durch eine generelle Besserung der Situation erklären, in diesem besonderen Fall durch einen vorhergehenden Krankenhausaufenthalt aufgrund eines internistischen Problems vor Visite 1.

Patientin 3 zeigt eine durchgehende Verschlechterung im Zeitraum mit als auch ohne Intervention. Dieser besonders rasche Verlauf könnte womöglich an der genetischen Mutation am GRN-Gen liegen.

4.3 Sekundäre Outcomes

Auch die WPM, erhoben durch die Froschgeschichte, sowie die Ergebnisse der WPM und DWPM der Bildbeschreibung zeigen auf Gruppen- und Einzelebene nicht den gewünschten Effekt.

Die drei Patientinnen erreichten einen Anteil von 67 bis 92 % des Skriptes („Aphasie“) beim Speech Entrainment eines untrainierten Skripts bei Visite 1. Besonders zu hervorheben ist, dass die Leistung im Speech Entrainment von Patientin 3 (= jene Patientin, welche im Gruppenvergleich am schlechtesten bei neuropsychologischen Tests abschnitt und bei welcher eine genetische Mutation vorliegt) in allen Visiten durchgehend die höchste prozentuelle Anzahl erreichte. Bei dieser Patientin zeigt sich, dass das Sprachtraining nicht das generelle Defizit der PatientInnen einfängt beziehungsweise widerspiegelt. Es ist zu

diskutieren, ob ein Training dieser Leistung an dem Defizit der PatientInnen vorbeigeht. Hierfür sind jedoch vorab größere prospektive Studien notwendig.

Da keine Verbesserung im Speech Entrainment mit unbekanntem Skripten stattgefunden hat, wurde auch kein Fortschritt in der Verbesserung der Sprachflüssigkeit in der Spontansprache erwartet. Die Fridriksson Studie zeigt, dass die Besserung im Speech Entrainment nicht zwingend im Ausmaß gleich abläuft wie die Verbesserung in der Spontansprache, sondern es zu einem gewissen Ausmaß voneinander abweichen kann (2). Damit ist gemeint, dass es zwar zu einer Verbesserung im Sprachtraining kommen kann, aber damit nicht zwingend automatisch die Spontansprache im Zusammenhang mit dem Training verbessert wird.

Im Gegensatz zu unserem individuellen Heilversuch lag bei den Schlaganfall-PatientInnen der erreichte prozentuelle Anteil der Wörter beim erstmaligen Durchführen des Speech Entrainment bei überwiegend 5 bis 10 %. In dieser Studie war die Variable „verschiedene Wörter“ also „sensitive-to-change“ (Empfindlichkeit zur Veränderung), da die Patientinnen ihre Sprechflüssigkeit durch dieses Training verbessern konnten – was man aber bei der von vornherein guten Leistung der drei PNFA-Patientinnen nicht in diesem Ausmaß erwarten konnte.

Subjektiv empfinden alle unsere Patientinnen zumindest eine leichte Verbesserung durch das vierwöchige Speech Entrainment, sowohl selbst als auch ihre Angehörigen (bis auf den Angehörigen von Patientin 3). Es wurde auch bei den wöchentlichen Telefonaten während der Intervention von allen drei Patientinnen bzw. deren Angehörigen positiv von dem Training berichtet und ein Fortschritt bemerkt (mit Ausnahme des Angehörigen 3). Daraus ergeben sich die folgenden Überlegungen, warum sich dieses nicht in den gemessenen Ergebnissen abbildet. Dafür kommen mehrere Möglichkeiten in Frage:

- 1) Durch die intensive Versorgung oder Interaktion mit dem Studienteam wird unbedingt ein positiver Effekt erwünscht und somit von den Betroffenen eine subjektive Verbesserung empfunden.
- 2) Es könnte jedoch auch ein sogenannter „will-to-please“-Effekt (Hawthorne-Effekt) vorliegen (125): Die Betroffenen und Angehörigen empfinden hier zwar keinen Effekt, berichten jedoch über ein positives Ansprechen gegenüber dem Untersucher, um diesen zufrieden zu stellen und sein Bemühen zu revanchieren. Da die Zusammenarbeit mit den Patientinnen sehr intensiv war (wöchentliche Telefonate zwischen Visite 2 und 3) und sie die Mühe des gesamten Personal sehr zu schätzen wussten, konnte man die Dankbarkeit der Teilnehmerinnen und deren Ehemänner deutlich spüren. Möglicherweise wollten bzw. haben sie ihre Dankbarkeit darüber, in Form eines positiven Feedbacks über das Speech Entrainment übermittelt.

3) Darüber hinaus könnte es auch sein, dass es tatsächlich einen Effekt gäbe, aber die Ergebnisse den Fortschritt aufgrund von Individualitäten der Probandinnen bzw. der kleinen Gruppengröße nicht erfassen konnten („statistische Hürde“).

4.4 Individualitäten der Patientinnen

Die Probandinnen unterscheiden sich generell sehr deutlich, wie beispielsweise hinsichtlich der Genetik, da nur bei Patientin 3 eine GRN-Mutation vorliegt. Außerdem zeigte sich in der Liquorpunktion von Patientin 1 eine Erhöhung des Gesamt- sowie des Phospho-Taus, welches hinweisend auf eine Amyloid-Pathologie ist. Die Ergebnisse der Liquoruntersuchung der Patientin 2 und 3 sprechen jedoch für einen unauffälligen Befund.

Weiters weisen angesichts der Auswertung des ACE-R (vor allem hinsichtlich der MMSE) zwei Patientinnen deutliche kognitive Einschränkungen auf. Aufgrund dieser kognitiven Einschränkung waren die zwei Patientinnen auf Hilfe bei der Anwendung des Sprachtrainings, im Sinne einer Unterstützung beim Startvorgang des Computerprogrammes, angewiesen.

Alle drei Patientinnen unseres Heilversuches werden sehr stark von ihrer Familie – allen voran von ihren Ehemännern – unterstützt und in dieser schwierigen Phase ihres Lebens begleitet.

Da der Ehemann von Patientin 2 im Bereich der Psychologie tätig ist, stand er Forschungsarbeiten und dementsprechend auch diesem Therapieversuch sofort positiv und interessiert gegenüber. Diese Motivation ließ sich auch auf seine betroffene Ehefrau übertragen.

Besonders auffallend war, dass bei Patientin 3, bei welcher nachweislich eine familiäre genetische Vorbelastung (ursprünglich vermutet aufgrund gehäuftem Auftreten von Morbus Parkinson in der Familie) vorliegt, der Frontallappen schon stärker in Mitleidenschaft gezogen wurde, da sie ihre Persönlichkeit immer mehr zu verlieren schien, oft Fragen nicht verstand, „Ja“ und „Nein“ verwechselte und sie damit ihrem Ehemann (laut eigenen Aussagen) im Alltag stark zur Last fiel. Die psychische Belastung des Partners wurde im Vergleich von Visite 1 zu 3 deutlich mehr, da er sehr mitgenommen wirkte und mitteilungsbedürftig war, wodurch ihm Einzelgespräche bei einer Psychotherapeutin und eine Teilnahme bei einer Selbsthilfegruppe empfohlen wurden, bei welcher über die

belastende Situation mit anderen Angehörigen von FTD-Erkrankten gesprochen werden kann. Da es vielen PartnerInnen von FTD-PatientInnen ähnlich geht, hilft eine Selbsthilfegruppe, indem alltägliche Herausforderungen besprochen werden und die Problematik im Leben mit einem Demenzerkrankten mit anderen Menschen geteilt werden kann. Es wird einem bewusst, dass man nicht alleine damit fertig werden muss und genügend Anlaufstellen zur Verfügung stehen.

Weiters hatten wir anfangs Bedenken, ob Patientin 1 das komplette Sprachtraining vollenden wird, da bei ihr anfangs eine Fehldiagnose im Sinne eines „Burn-Outs“ gestellt wurde. Auffälligkeiten und Hinweise auf eine Depression zeigten sich aber in den Visiten nicht. Ihre dennoch eher labile Persönlichkeit war schon beim ersten Treffen auffallend, jedoch bekam sie von ihrem Partner genug Unterstützung und konnte letztendlich das gesamte vierwöchige Training, sogar mit einer positiven Trainingseinstellung, absolvieren und wäre nun auch offen für weitere Studien.

Die geringe Anzahl der Probandinnen und die jeweiligen Unterschiede zwischen ihnen erlauben folglich nur einen eingeschränkten Vergleich und eine eingeschränkte Interpretation der jeweils erreichten Ergebnisse. Andererseits ermöglicht eine Vielfalt an Charakteristika gerade im individuellen Heilversuch das Studieren von verschiedensten Einflussmöglichkeiten auf die angewandte Methodik und das Ergebnis, was für jede weitere prospektive Studienplanung von hohem Nutzen sein kann.

4.5 Lernkurve

Anhand der Lernkurve ist ersichtlich, dass anfänglich eine Erhöhung der Anzahl der korrekten und verständlichen Wörter des Skripts stattfindet, es aber am vierten Tag schon zu Schwankungen, also zu einer teilweisen Verminderung der korrekten Aussprache der Wörter kommt und somit kein linearer Anstieg zu beobachten ist. Man kann deshalb annehmen, dass am dritten Tag die Sättigung des Effektes bereits erreicht ist und es aufgrund des gleichen Textes (welcher bis zu 20 Mal pro Tag gesprochen wird) am Ende der Woche mit einer verminderten Motivation und somit auch Konzentration gerechnet werden kann und keine Verbesserung mehr zu beobachten ist. Laut Berichten der Teilnehmerinnen kam es ebenso tageweise (abhängig von deren Tagesverfassung) zu diesem Phänomen, dass zwar anfangs eine Steigerung des prozentuellen Anteils des Skriptes empfunden wurde, aber am Ende einer Session durch die starke Anstrengung und Konzentration über eine Verschlechterung nach etwa 20 Minuten berichtet wurde.

4.6 Zukünftige Studienplanungen

Die Fridriksson Studie hat die Sprachflüssigkeit anhand verschiedener Wörter definiert (2). Um die Generalisierung der Sprachflüssigkeit in der Spontansprache zu beurteilen, mussten die TeilnehmerInnen der Studie frei über das Thema eines bereits trainierten Skripts berichten. Die Zeit für diese Überprüfung wurde jedoch auf eine Minute begrenzt. Im Vergleich zu unserer durchgeführten Studie in Tübingen wurde den SchlaganfallpatientInnen das „freie“ Erzählen hierbei etwas erleichtert, da sie bereits zuvor zwei Wochen lang ein Skript geübt hatten und sich mit einer großen Wahrscheinlichkeit einige Wörter davon gemerkt und somit davon profitiert hatten. In Tübingen wurde jedoch die Spontansprache anhand einer vorher unbekanntes Froschgeschichte erhoben, die die Patientinnen lediglich vorher durchblättern durften, um sich damit vertraut zu machen. Diese Geschichten wurden gewählt, da man die mögliche Verbesserung der Sprachflüssigkeit in der Spontansprache mit einer zuvor unbekanntes Thematik untersuchen wollte.

Hier könnte man ansetzen und bei dem nächsten Therapieversuch, die Veränderung der Sprachflüssigkeit in der Spontansprache anhand des Erzählens von vorher bekannten Themen erheben. Denn wenngleich auch keine eindeutige Verbesserung im Speech Entrainment stattgefunden hat und daraufhin auch keine Verbesserung der Sprachflüssigkeit ersichtlich ist, lohnt es sich dennoch, sich mit dem sprachlichen Defizit auseinander zu setzen und Texte zu üben, die der betroffenen Person inhaltlich von Bedeutung sind. Auch wenn möglicherweise ein „will-to-please“-Effekt eintritt und die Patientinnen angeben, einen Fortschritt zu bemerken, aber keiner laut erhobenen Daten gegeben ist, steigert dies das Wohlbefinden und die Aussicht auf Besserung und einen womöglich leichteren Umgang mit alltäglichen Gegebenheiten.

Es könnte auch sein, dass eine Verbesserung der Spontansprache nicht erfasst wurde, da die Patientinnen sich beim Erzählen der Froschgeschichte oft Zeit gelassen haben, kleine Fragen gestellt bzw. kommentiert haben, über die Geschichte lachten und somit bis zu zehn Minuten bis zum Erzählen der kompletten Geschichte brauchten. Insgesamt könnte also eine Erhöhung der DWPM stattgefunden haben, aber rechnet man dies auf eine bestimmte Zeiteinheit um, kann dieser Effekt auch nicht (mehr) ersichtlich sein. Womöglich wäre es von Vorteil, den Patientinnen eine begrenzte Zeit von maximal fünf Minuten zu geben. Zeitlich gesehen wäre ebenso die Durchführung einer Studie über einen längeren Zeitraum interessant.

Auch das Vorliegen einer fortschreitenden Grunderkrankung wie in diesem Fall einer neurodegenerativen Erkrankung könnte die erhoffte Übertragung des Trainingsfortschrittes von PatientInnen, die einen Schlaganfall erlitten haben, zu PatientInnen, die an einer PNFA leiden, limitieren. Die Vielfalt der pathophysiologischen und ätiologischen Merkmale der PatientInnen erschwert zusätzlich die Entwicklung einer gezielten Therapie, vor allem, da die Forschung hinsichtlich der FTD noch nicht ausreichend fortgeschritten ist und viele pathophysiologischen Vorgänge noch unklar sind. Mehr dazu folgt im anschließenden Kapitel.

Eine genaue Charakterisierung der PatientInnen und das Einteilen der TeilnehmerInnen in Subgruppen wären für zukünftige prospektive Studien notwendig. Dafür muss die Herausforderung einer größeren Anzahl an PatientInnen bewältigt werden.

Bei Ansprechen des Sprachtrainings wäre es sinnvoll, einen frühen Follow-up Termin, eventuell nach vier bis sechs Wochen, zu vereinbaren, um die Nachhaltigkeit des Trainings zu überprüfen.

4.7 Schlaganfall vs. neurodegenerative Erkrankungen

Obwohl klare Überschneidungen in den klinischen Erscheinungen vorliegen, sind der Krankheitsmechanismus und die neuroplastischen Veränderungen bedeutend unterschiedlich. Aphasie bei Schlaganfall-PatientInnen ist die Folge einer akuten, fokalen Zerstörung von Komponenten des sprachlichen Netzwerkes, meist aufgrund eines Infarktes der linken Arteria cerebri media oder der linken Arteria carotis interna, wobei es abhängig von der Lokalisation der Läsion zur unterschiedlichen Ausprägung der sprachlichen Defizite kommt. Der Mechanismus zur Entstehung einer Aphasie bei der PPA kann hingegen als gradueller progressiver Abbau der Leistung und der Aktivität der zuständigen Netzwerke gesehen werden (126).

Der Grad der akuten Verbesserung der Krankheitssymptomatik bei Schlaganfall-PatientInnen ist sehr variabel, wobei immer mit bleibenden Schäden gerechnet werden muss. Bei der PPA ist keine Besserung zu erwarten, da eine Zerstörung der erworbenen Sprache durch einen nicht aufhaltbaren Degenerationsprozess zugrunde liegt, welcher ebenso die Kognition beeinflusst. Die Schädigungen betreffen wie bei den Schlaganfall-PatientInnen die Domänen Sprachflüssigkeit, Verständnis, Wiederholung und Benennen (1). Jede der drei Unterformen der PPA ist durch ein besonderes Atrophie-Muster und eine unterschiedliche klinische Präsentation gekennzeichnet. Hier findet man aber auch

Gemeinsamkeiten in der klinischen als auch radiologischen Ausprägung mit Schlaganfall-PatientInnen. Gerade die PNFA überschneidet sich mit der nicht-flüssigen Aphasie bei Schlaganfall-PatientInnen (Broca's Aphasie) zu einem großen Ausmaß, sowohl in ihrer Klinik als auch dem radiologischen Muster. Weiters teilen sich klinisch die semD und die Wernicke Aphasie einige Symptome, wobei bei letzterer zusätzlich das Wiederholen gestört ist. Bei der LPA und der sogenannten „Konduktions-Aphasie“ (auch „Nachsprechaphasie“ bei Schädigung im Bereich der Verbindungsbahn zwischen Broca- und Wernicke-Region) findet man auch radiologische und klinische Gemeinsamkeiten (127).

Deshalb wird nicht nur mittels des Speech Entrainment versucht, Therapiemethoden, die für PatientInnen mit einem vorausgegangen Schlaganfall entwickelt wurden, auch bei FTD-PatientInnen anzuwenden, sondern wird beispielsweise die nicht-invasive Hirnstimulation (NIBS) bei beiden Erkrankungen versucht.

4.8 Neue Therapieansätze

Im Folgenden werden verschiedenste neuwertige und erfolgversprechende Ansätze für die Behandlung der FTD vorgestellt.

4.8.1 Weitere Sprachtherapien

Sprachtherapien werden von sogenannten Sprachpathologen, welche Erfahrung mit neurodegenerationsbedingter Aphasie haben, entwickelt. Diese Therapie könnte sich als besonders hilfreich in der PPA erweisen, jedoch bedarf sie noch weiterer Forschung. Beispielsweise wurde die enge Beziehung zwischen dem Mechanismus der gesprochenen und geschriebenen Wortproduktion untersucht. In Abbildung 15 ist ersichtlich, dass die Wortpräsentation, egal ob in geschriebener oder gesprochener Modalität, von der jeweils anderen Modalität oder dem semantischen System überprüft werden kann (128).

Der Sinn liegt darin, dass beide – lexikale und sublexikale – Wege von der einen Modalität zu einem Wortabruf in der anderen Modalität führen können. Deshalb kann eine Behandlung, die das erhaltene Wissen der semantischen, phonologischen und orthographischen Domäne stimuliert, in einer überkreuzenden Verbesserung der anderen Domäne resultieren (129, 130).

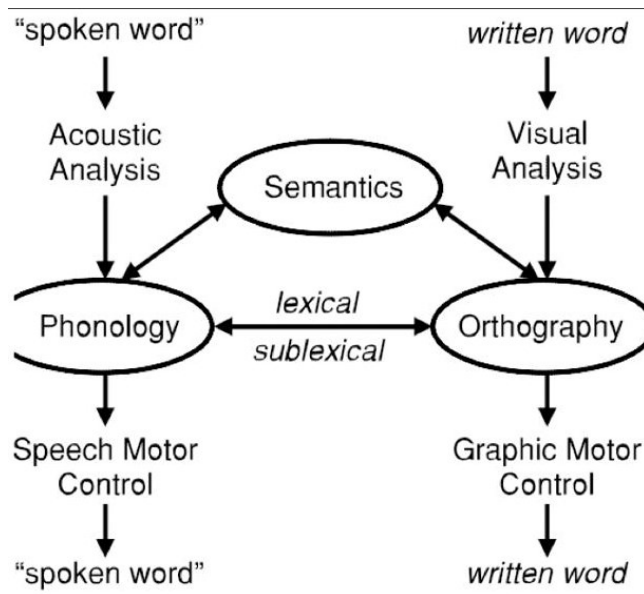


Abbildung 15: Model der lexikalen Prozessierung.
 Verbindung zwischen Gesprochenem und
 Geschriebenem (122).

Eine Kombination aus einer Schreibtherapie und einer sprachlichen Wiederholung führt also zu einer Verbesserung des Geschriebenen und Gesprochenen, sogar bei PatientInnen mit semantischen Problemen (129, 131).

Zwei Studien haben eine Behandlung mit geschriebener Sprache bei PPA-PatientInnen überprüft – jeweils wurde der sublexikale Mechanismus (132) beziehungsweise der lexikale Prozess evaluiert. Beide Behandlungen zeigten Erfolge und dies sogar beim Follow-up-Termin bei der Studie, die sich dem lexikalen Mechanismus bediente. Jedoch wurde keine Generalisierung von untrainierten Items gefunden. Diese Studien konnten zeigen, dass die Durchführung alleine das allgemeine Befinden der PatientInnen steigert, auch wenn die Nachhaltigkeit (über den Follow-up-Termin hinaus) der Effekte oft nicht gegeben ist (133).

4.8.2 Nicht-invasive Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation (ist gleichbedeutend die NIBS) wird bereits bei Erkrankungen wie Depressionen (134), Demenzsyndromen (135), traumatischen Gehirnverletzungen (136) und fokalen Defiziten nach einem Schlaganfall (137) angewandt. Wenige Daten zeigen nun, dass NIBS auch Erfolge in der Behandlung einer PPA bringen könnte (138). Es gibt zwei verschiedene Anwendungen: die transkranielle magnetische Stimulation (TMS) und die transkranielle direkte Stromstimulation (tDCS). TMS kreiert ein fluktuierendes Magnetfeld, wodurch es zur Depolarisation der kortikalen Neuronen kommt. Es wird deshalb benutzt, um

kortikale Funktionen in einer fokalen Weise zu manipulieren, vor allem um strukturell-funktionelle Zusammenhänge im menschlichen Kortex zu erkunden (139). Bei der tDCS wird die Hirnaktivität verändert, indem ein schwacher polarisierender elektrischer Strom angewendet wird, welcher zwar subtil, aber nachweisbar, die neurale Aktivität im Kortex reguliert (140). Diese Techniken ermöglichen neuroplastische Veränderungen und liefern kumulative Resultate, die über die Zeit der Stimulation hinausgehen (141). Die biologische Untermauerung der stimulationsinduzierten Veränderungen in der neuronalen Funktion ist noch nicht ganzheitlich erforscht. Bolognini et al. (2009) berichten, dass Langzeitveränderung in der neuronalen Aktivität und im Verhalten, bezogen auf TMS, über bekannte neurale Mechanismen der Plastizität, wie Langzeitpotenzierung oder Langzeitdepression durch wiederholte Aktivierung von synaptischen Leitungsbahnen (142), kontinuierliche Anpassung der Neurotransmitter (143) und Geninduktion (144) vermittelt werden. Diese Studie berichtet weiters über mögliche zugrundeliegende Mechanismus der tDCS, wobei der Langzeiteffekt ebenso auf die synaptischen Mechanismen wie die Langzeitpotenzierung und –depression zurückzuführen sei (141). Zusätzlich wurde gezeigt, dass das glutamaterge System, vor allem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA), eine Rolle in der Erhaltung der neuroplastischen Veränderung nach der Stimulation zu spielen scheint (145).

Eine funktionelle MRT, die während dem Bewerkstelligen von Sprachaufgaben durchgeführt wurde, zeigte bei der gesunden Kontrollgruppe eine Aktivierung des ventralen (wichtig für grammatikalische Verarbeitung) und des dorsalen (assoziiert mit dem Arbeitsgedächtnis) linken Frontallappens, wobei bei PNFA-PatientInnen nur die dorsale Region aktiviert wurde (146). Diese fehlende Aktivität der ventralen Region unterstützt nicht nur die klinischen Symptome (Agrammatismus), sondern weist auch darauf hin, dass anders als bei PatientInnen, die einen Schlaganfall erlitten, PNFA-PatientInnen ihre verbleibende linke Hemisphäre benutzen. Nur eine Studie hat gezeigt, dass eine Verschiebung der Aktivität vom dominanten Temporallappen zum nicht-dominanten bei PatientInnen mit einem Verständnisdefizit, während der Durchführung von Aufgaben, die das Verständnis beanspruchen, stattgefunden hat. Der Hintergrund dieser Seitenverschiebung ist unklar, vor allem weil er mit einer sich verschlechternden Leistung in Zusammenhang steht (147).

Weiters hat eine Studie gezeigt, dass PPA-PatientInnen ihre sprachliche Funktion nicht durch Organisation neuer Netzwerke wiedererlangen – wie es bei Schlaganfall-PatientInnen beobachtet wurde – sondern sie weiterhin die neuronalen Areale nutzen, jedoch mit rückgehender Wirksamkeit (67, 146). Die Aktivierung dieser geschwächten Areale könnte also einen gewissen Nutzen bringen. Da das sprachliche Netzwerk in der linken Hemisphäre weitgehend downreguliert ist, wird bei der PPA-Aphasie des Öfteren hochfrequenter Strom

bei TMS verwendet, im Gegensatz zur Aphasie nach einem Schlaganfall, wo man auf niederfrequente Ströme zurückgreift (148).

Die Anwendung der hochfrequenten TMS beeinflusst die kortikale Aktivität und führt zu einer Verbesserung einer Vielzahl von sprachlich-bezogenen Aufgaben, wie das Benennen von Bildern (149) oder Wortassoziationen (150). Es wurde auch ein Effekt im Bereich Sprache und Gedächtnis bei der Anwendung von TMS auf den präfrontalen Kortex gefunden. Diese Studie demonstrierte, dass nach einer Behandlung mit hochfrequenter TMS, eine signifikante und andauernde Verbesserung in der Produktion von Verben vorherrschend war. Weiters besagt die Studie, dass durch TMS an der dominanten Hemisphäre die Verarbeitung innerhalb der atrophischen Areale der sprachlichen Netzwerke direkt gestärkt wird (151).

Ergebnisse einer Studie mit LPA-PatientInnen, welche sich einer TMS - angewandt am Broca-Areal sowie der zugehörigen weißen Substanz am linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) – unterzogen, zeigten eine verbesserte Genauigkeit in der Satzproduktion, jedoch nur nach vorausgegangener Stimulation (152). Die Resultate weisen darauf hin, dass die Hirnstimulation von atrophischen kortikalen Arealen die noch vorhandene sprachliche Funktion verbessert. Ähnlich wurde es mit PNFA-PatientInnen durchgeführt, wobei ebenso eine bessere Leistung (verglichen mit der Placebo-Gruppe) im Benennen – überprüft durch den Aachener Aphasie Test – nach der TMS des linken DLPFC und auch anhaltend nach drei Monaten erhoben wurde (153).

Verglichen mit der TMS bei PPA, gibt es nur wenige Studien über die tDCS. Diese wenigen Studien haben sich auf den Gebrauch von anodischer Stimulation der linken Hemisphäre konzentriert, um die Aktivität der existierenden, aber atrophischen Region des perisylvischen Sprachnetzwerkes zu verbessern. In einem Fall, wo tDCS bei PNFA-PatientInnen an der linken posterioren, perisylvischen Region morgens angewandt wurde und anodische Stimulation des Broca-Areals am Nachmittag durchgeführt wurde, wird über Verbesserungen im Bereich Wortverständnis, Benennen von Bildern, Lesen und Wiederholung von Wörtern berichtet (154).

Es wurde PatientInnen mit PPA eine Intervention mit Schreiben angeboten, einige erhielten zusätzlich die anodische tDCS des linken inferioren frontalen Gyrus. In beiden Gruppen wurde eine Verbesserung im Schreiben bemerkt, jedoch war nur bei den TeilnehmerInnen, die auch die Hirnstimulation erhalten haben, die Verbesserung noch nach mindestens zwei Monaten nach Stimulation vorhanden (155).

Verglichen mit den Anwendungen bei PatientInnen mit Schlaganfällen, wurden bei PatientInnen mit PPA noch keine Studien durchgeführt, um die sprachlichen Fähigkeiten durch Stimulation der nicht-dominanten Hemisphäre zu verbessern (138).

4.8.3 Oxytocin

Finger et al. (156) haben kürzlich getestet, ob intranasal verabreichtes Oxytocin das Sozialverhalten von PatientInnen mit bvFTD und semD beeinflusst. Das Neuropeptid Oxytocin ist ein wichtiger Vermittler des Sozialverhaltens, welches möglicherweise auch die Empathie und Apathie verbessern kann. Dieser Effekt wurde in einer Doppelblindstudie durch Veränderung in der Skala des Neuropsychiatric Inventory, Frontal Behavioral Inventory (fremdanamnestisches Interview zur Erfassung der Verhaltensauffälligkeiten von PatientInnen mit FTD) und des Interpersonal Reactivity Index (Fragebogen zur Messung der Empathie) bei PatientInnen, die Oxytocin für eine Woche lang intranasal erhielten, verglichen mit einer randomisierten Placebo-Gruppe, bemerkt. Außerdem wurde über eine bessere Interaktion zwischen den PatientInnen und den Angehörigen berichtet (157).

4.8.4 Tau

Neueste Entdeckungen in der Pathophysiologie und Genetik in FTD führen zu neuen Zielen hinsichtlich potentieller Mechanismen, die einen krankheitsverändernden Effekt haben könnten. Vor allem in Bezug auf Interventionen für Betroffene einer Tau-Pathologie hat es in den vergangenen Jahren viele Fortschritte gegeben. Eine Regulierung der Tauphosphorylierung durch eine Steigerung der Aktivität der Phosphatase scheint eine interessante therapeutische Möglichkeit darzustellen. Zusätzlich könnten andere posttranslationale Modifikationen wie die Acetylierung einen wichtigen Schritt in der Aggregation von Tau bedeuten (158). Kürzlich wurde auch Salsalate, ein nicht-steroidales entzündungshemmendes Medikament, gefunden, welches die Acetylierung von Tau hemmt. Durch Gabe dieses Medikamentes an genveränderte Mäuse, kam es zu einem verminderten Level an totalem Tau, zu einer nicht voranschreitenden Atrophie des Hippocampus und zu einer Verbesserung des Gedächtnisses (158).

4.8.5 Progranulin

Da auch einige FTD-Fälle bekannt sind, die mit einer Mutation im GRN Gen einhergehen, wird auch hier versucht, in den Mechanismus der entstehenden Haploinsuffizienz und dem

verminderten Niveau von PGRN einzugreifen. PGRN soll auch eine Rolle bei der Entzündungsregulation spielen, da es den entzündlichen Effekt des Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) zu antagonisieren scheint (159). Zwei Medikamente – der Calcium-Kanal-Blocker Nimodipin und der Histon-Deacetylase-Hemmer FRM-0334 – werden bei GRN Mutationsträgern angewandt und zielen darauf ab, die Ausschüttung bzw. die Expression von PGRN zu verstärken. Diese Medikamente befinden sich derzeit noch in Studienphase I bzw. II (160).

4.8.6 Gen C9orf72

Obwohl die genaue Funktion des Gens C9orf72 noch unklar ist, weiß man, dass eine Hexanukleotid-Repeat-Expansion im Intron zu einem Verlust der RNA und zu einer Toxizität der Proteine führt. Antisense-Oligonukleotide (ASO) könnten eine realisierbare Möglichkeit zur Behandlung von FTD aufgrund der wiederholten C9orf72 Expansion darstellen. ASO sind synthetische Nukleinsäuren, die die mRNA des Zielgens durch direktes Binden oder durch Induzieren der RNase H vermittelten Spaltung von DNA-RNA-Heteroduplexen inaktivieren. Intrathekal verabreichte ASO wurden bereits erfolgreich bei ALS-PatientInnen mit einer SOD1-Mutation getestet und könnten deshalb einen Anhaltspunkt zur Entwicklung einer Behandlungsmethode für FTD bieten (161). Einige ASO-KandidatInnen sind in präklinischer Entwicklung und zeigten eine verminderte RNA-Aggregation ohne einen toxischen Effekt in C9orf72 induzierten, pluripotenten Stammzellneuronen und Fibroblasten zu bewirken (113, 162).

4.8.7 Biomarker

Die Überprüfung von Biomarkern im Serum oder Liquor stellt eine weitere Option für klinische Versuche dar. Wohingegen bei der AD die Ermittlung des β -Amyloids im Liquor bereits einen festen Bestandteil in der Diagnosestellung darstellt, könnte die Bestimmung des Verhältnisses von phosphoryliertem Tau zu totalem Tau dabei helfen, FTD-Fälle mit einer TDP-43-Pathologie zu identifizieren (163).

Um schnell und einfach die Diagnose zu stellen bzw. ein Vorschreiten der Erkrankung über eine Blutabnahme zu evaluieren und objektivieren, wurden in einer Studie ALS- und FTD-PatientInnen herangezogen und eine Liquor- und Blutuntersuchung durchgeführt (164). Neurofilament-Leichtketten, welche Proteine im Zytoskelett darstellen, sind bei beiden neurodegenerativen Erkrankungen sowohl im Liquor als im Blut erhöht. Die Ergebnisse korrelieren miteinander, obwohl die Werte im Liquor dennoch höher sind als im Serum.

Darüber hinaus besteht auch eine Korrelation mit dem Schweregrad der Demenzerkrankung (165, 166).

Aufgrund des breiten Verständnisses und der Erfahrung mit der Benützung von PET-Tracern in der Behandlung von Demenz, gibt es nun immer mehr erfolgversprechende Studien für die mögliche Anwendung von Tau-PET-Tracer bei FTD (167). Multiple Tau-bindende Liganden wurden kürzlich getestet. 18F-T807 ist ein vielversprechender Ligand um Tau-Pathologie in der PET-Untersuchung bei PatientInnen mit einer MAPT-Mutation sichtbar zu machen. Das Signal war bei FTD-PatientInnen im frontalen, insulären und anterior-temporalen Kortex erhöht, an der gleichen Lokalisation, wo die Atrophie zu finden war (168, 169).

4.9 Empfehlungen zur Behandlung der PatientInnen mit FTD und Beratung ihrer Angehörigen

Für eine ausführliche Aufklärung über die Ursachen neuropsychiatrischer Symptome sollte sich ausreichend Zeit genommen werden, um PatientInnen und deren Angehörigen zu verdeutlichen, dass diese Symptome keiner „absichtlichen“ Verhaltensweise entsprechen. Generell ist wichtig, die weiterhin mögliche Kommunikation zu optimieren, indem die soziale Teilhabe am Leben mit Freunden und Familie aufrechterhalten bzw. gefördert wird. Gesprächstherapeutische Behandlungen können hier zu Verbesserung der sozialen Kompetenz führen, während symptomspezifisch auch logopädische, physiotherapeutische und ergotherapeutische Verfahren zum Einsatz kommen (7).

4.9.1 Psychotherapie

Es gibt ein großes Angebot an diversen psychotherapeutischen Möglichkeiten für PatientInnen als auch für Angehörige. Beispielsweise ist Verhaltenstherapie im Einzel- als auch Gruppensetting hilfreich. Zusätzliche Methoden wie Realitätsorientierung und Validationstherapie können auch empfohlen werden (115). Gesprächstherapie wird vorteilhafterweise vor allem im Anfangsstadium in Anspruch genommen, da das Ausmaß der Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten ist und auch die Angehörigen frühzeitig von Unterstützung profitieren können. Sie können dadurch die Gedanken, Befürchtungen und das Empfinden der progressiven Erkrankung der betroffenen Person besser verstehen und leichter damit umgehen. Umgekehrt ist es auch von Bedeutung, dass die Betroffenen das Mitleiden der Partner verstehen. Eine Verhaltenstherapie oder ein kognitives Training wird angeboten, um die Wahrnehmung, das Denkvermögen, die Lernfähigkeit oder die

Selbstkontrolle zu fördern. Auch in späteren Erkrankungsstadien, welche häufig durch Gedächtnisstörungen sowie Störungen von intellektuellen Funktionen wie logisches Denken oder Urteilsvermögen gekennzeichnet sind, kann die Verhaltenstherapie Erfolge erzielen. Verhaltenstherapie ist eine strukturierte, psychotherapeutische Methode, die alltagsorientiert aktuelle Probleme bearbeitet und sehr individuell auf die Bedürfnisse der PatientInnen abgestimmt werden kann. Besonders wichtig ist auch, die Angehörigen auf Hilfestellungen wie eine Selbsthilfegruppe aufmerksam zu machen und ihnen zusätzliche Beratung anzubieten (170).

4.9.2 Logopädische Behandlung

Eine kontinuierliche logopädische Betreuung und die Edukation des Lebenspartners stellen besonders wichtige Pfeiler in der nicht-medikamentösen Therapie dar. Wichtig ist, dass die in der Logopädie angewandten Übungen natürlich auch eigenständig zu Hause fortgesetzt werden sollten. Hier spielt die eigene Motivation und die der Angehörigen eine wichtige Rolle. Der Nutzen der logopädischen Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen (am besten monatlich) durch die behandelnde Person überprüft und allenfalls angepasst oder adaptiert werden. Am besten geschieht dies durch Sprachaufnahmen, die nach einer Therapiestunde mit früheren Aufnahmen verglichen werden. Physio- und Ergotherapie sollten angesichts der individuellen Krankheitssymptome zusätzlich verordnet und der Therapieeffekt hierbei ebenso evaluiert werden (97).

4.9.3 Lebensqualität

Nicht nur der Therapieeffekt, sondern auch die Lebensqualität [engl.: „quality of life“ (QOL)] sollte regelmäßig überprüft werden. Diese kann man, allgemein gesagt, anhand folgender Parameter gut einschätzen: Stimmung, neuropsychiatrische Symptome, alltägliche und körperliche Aktivitäten, soziale Komponente, Wohnumfeld, Urteilsvermögen, Kommunikationsfähigkeit, Körperhygiene und Ernährungsstatus. Anfangs sind bei der PPA vor allem die Bereiche Stimmung und Kommunikation betroffen, da die PatientInnen ihre sprachlichen Defizite bemerken. Oft kommt es daraufhin zur Entwicklung einer Depression. Es werden Situationen bzw. Treffen mit Freunden gemieden und somit das soziale Umfeld stark beeinträchtigt. Da diese heimtückische Erkrankung im mittleren Erwachsenenalter einsetzt, in dem man mitten im Leben steht, also einen Beruf ausübt oder die Kinder gerade erst das Studium bzw. die Schule beendet haben, ist es außerordentlich wichtig die QOL so lange wie möglich zu wahren. Einen wichtigen Stellenwert dabei haben auch Angebote wie

Aktivierungstraining, Tanzen, Malen, Musik oder Ausflüge – je nach Vorliebe der Erkrankten (171).

Derzeit gibt es verschiedenste Möglichkeiten die QOL zu messen (172). Zwei davon sollen hier kurz näher erläutert werden: Albert et al. (1999) haben die QOL von DemenzpatientInnen nur anhand des Affekts und der Aktivität gemessen, wobei die Domäne Affekt in insgesamt sechs positive und negative Affekte und die Aktivität durch 15 verschiedene Punkte (komplexe und einfache Aktivitäten, sowie innerhalb als auch außerhalb des Wohnbereichs) unterteilt wurde. Die Frequenz jeder ausgeübten Aktivität wurde innerhalb eines Beobachtungszeitraums von einer Woche dokumentiert. Die einzelnen Affekte wurden durch eine 5-Punkte-Skala bewertet und die Häufigkeit des Auftretens ebenso beobachtet. Diese Erhebung kann bei PatientInnen mit leichter bis schwerer Demenz sowie in Institutionen also auch von dem Betreuer zuhause angewandt werden (173, 174).

Die „Alzheimer Disease Related Quality of Life“ wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene QOL von der AD, aber auch anderen Demenzformen wie der FTD, zu evaluieren und um Änderungen dahingehend frühzeitig zu bemerken. Außerdem kann die Wirksamkeit und der Nutzen von Therapieinterventionen überprüft werden. Dieses Instrument gliedert sich in 5 Domänen, welche aus insgesamt 47 Unterpunkten bestehen und welche mithilfe einer Skala von 1 bis 10 bewertet werden. Die Domänen lauten wie folgt: soziale Interaktion, Selbstbewusstsein, Gefühle und Stimmung, Vergnügen bei Aktivitäten und Reaktion auf Umgebung. Der Vorteil darin liegt, dass die Erhebung maximal 15 Minuten in Anspruch nimmt und von einer betreuenden Person, also entweder einem Familienmitglied oder einer Pflegekraft, evaluiert wird (175).

In einer anderen Studie, bei welcher die QOL durch geschultes Pflegepersonal bewertet wurde, ergab sich eine höhere QOL in assistierten Lebenseinrichtungen, im Vergleich zu Pflegeeinrichtungen. Weiters wurde angeführt, dass die QOL mit kognitiven Störungen, der Schwere der Erkrankung, der Orientierung, körperlichen Symptomen und Depressionen korreliert (171).

Interessant ist, dass PatientInnen mit einer milden bis moderaten Demenz ihre QOL noch gut selbst einschätzen können, jedoch aber eine Diskrepanz zwischen der Meinung der Betroffenen und der Angehörigen vorliegt, da diese die QOL der Lebenspartner bzw. Familienmitglieder als schlechter einschätzen als die Betroffenen selbst. Dies könnte daran liegen, dass die Angehörigen selbst, durch die Belastung der Erkrankung des Partners, eine deutliche Einschränkung der QOL empfinden. Dies kann durch die eingeschränkte Kommunikation, die Verhaltensänderungen sowie den Mehraufwand aufgrund der immer

mehr werdenden Pflegebedürftigkeit ausgelöst werden. Womöglich wird auch unbewusst die eigene QOL, anstatt jene der Betroffenen, beurteilt (176).

4.9.4 Alltag und Umfeld

Hinsichtlich der PPA kann die verbale Kommunikation mit dem Betroffenen durch kurze Aussagen, als auch durch eindeutiges Beantworten von Fragen und einem einfachen Satzbau verbessert werden. Die non-verbale Kommunikation sollte durch Gestik, Mimik sowie Bild- und Text-Material und gemeinsamen Aktivitäten ebenso gefördert werden. Es ist von großer Bedeutung, Personen mit einer Aphasie ernst zu nehmen. Der Fokus soll auch auf die erhaltene Kompetenz gelegt werden, prüfende Fragen vermieden werden und Antworten zugelassen werden, indem versucht wird, den Betroffenen ausreden zu lassen, obwohl dieser deutlich länger dafür braucht als vor der Erkrankung und viel Geduld aufgebracht werden muss.

Weiters sollte ein angemessenes und sicheres Wohnumfeld eingerichtet werden und die Umgebung an Verhaltensstörungen (wie z.B. Hyperoralität, Zwänge, dysexekutive Symptome) angepasst werden. PatientInnen sollten auch keine Autos und andere Verkehrsmittel mehr lenken (7).

Darüber hinaus kann ein eingeschränktes Urteilsvermögen eigen- und/oder fremdgefährdend werden und in solchen Fällen eine Einschränkung des Handlungsspielraumes der PatientInnen abgewogen werden. Hierbei sollte auch rechtzeitig über verschiedene Angebote des Staates, wie z.B.: eine 24-h-Pflege oder die Unterbringung in einem Pflegeheim entschieden werden. Die Beantragung einer Pflegestufe und die Verordnung von diversen Hilfsmitteln sollten ebenso frühzeitig passieren (7).

5 Ausblick

Was geschieht, wenn die Fähigkeit zur verbalen Kommunikation verloren geht? Welchen Einfluss hat dies auf unser Leben? Es nimmt der betroffenen Person die Freiheit sowie Unabhängigkeit und erschwert den Alltag in jeglicher Hinsicht, sei es in der Beziehung, im Haushalt, im möglicherweise noch vorhandenen Beruf. Um zu vermeiden, dass andere Menschen das Defizit bemerken bzw. in besonders schwierige Situationen zu kommen, in denen man auf Kommunikation angewiesen ist, isolieren sich Betroffene und reden noch weniger bis der unaufhaltbare Fortschritt der Erkrankung schlussendlich im Mutismus endet.

In den letzten Jahren wurde der neurodegenerativen Erkrankung FTD immer mehr Beachtung geschenkt. Von Studien über Biomarker, NIBS, neue PET-Tracer-Liganden bis hin zu Versuchen von Medikamenten für die Tau-Regulierung – in allen Spaten wird versucht, den progredienten Fortschritt der Erkrankung zu verlangsamen oder zu hemmen.

Darüber hinaus darf auch der nicht-medikamentösen Therapie nicht weniger Aufmerksamkeit geschenkt werden, denn letztendlich beeinflussen regelmäßige Übungen die Sprachfähigkeit, die Kognition, die Stimmung und das generelle Wohlbefindender Demenzerkrankten und sollten deshalb allen PatientInnen empfohlen werden. Die Patientinnen der Pilotstudie in Tübingen haben sich dazu entschlossen, das Sprachtraining weiterhin zu nutzen. Dies ist als positiv zu interpretieren, da die Patientinnen aufgrund der subjektiv verspürten Besserung ihrer Sprache mit einer deutlich verbesserten Leichtigkeit alltägliche Herausforderungen wie Telefonieren und Einkaufen meistern können. Weiters können die zwischenmenschlichen Beziehungen durch die empfundene Verbesserung der Kommunikation besser gepflegt werden.

Auch wenn die Auswertung der Patientinnen in diesem Heilversuch keine Verbesserung der Spontansprache zeigte, so ist es dennoch wichtig, vor dem Hintergrund des erarbeiteten Wissens weitere prospektive Studien zu diesem Thema zu planen und durchzuführen.

6 Literaturverzeichnis

1. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-14.
2. Fridriksson J, Hubbard HI, Hudspeth SG, Holland AL, Bonilha L, Fromm D, et al. Speech entrainment enables patients with Broca's aphasia to produce fluent speech. *Brain*. 2012;135:3815-29.
3. Fridriksson J, Baker JM, Whiteside J, Eoute D, Moser D, Vesselinov R, et al. Treating visual speech perception to improve speech production in non-fluent aphasia. *Stroke*. 2009;40(3):853-8.
4. Pick A. Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift*. 1892.
5. Serieux P. Sur un cas de surdite verbale pure. *Revue Medicale*. 1893;13:733-50.
6. Armstrong R, Cairns N, Lantos P. The spatial patterns of Pick bodies, Pick cells and Alzheimer's disease pathology in Pick's disease. *Neuropathology*. 1999;19:64-70.
7. Witt K, Deuschl G, Bartsch T. Frontotemporale Demenzen. *Der Nervenarzt*. 2013;84:20-32.
8. Mesulam M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. 1982;11:592-8.
9. Mesulam M, Weintraub S. Spectrum of primary progressive aphasia. *Baillieres Clin Neurol*. 1992;1:583-609.
10. Josephs KA. Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann Neurol*. 2008;64:4-14.
11. Strong M. The syndromes of frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008;9:323-38.
12. Hodges JR. Overview of frontotemporal dementia. In: Hodges (Hrsg) *Frontotemporals dementia syndromes* Cambridge University Press. 2007;S:1-24.
13. Neary D, Snowden J, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
14. Ash S, Evans E, O'Shea J, Powers J, Boller A, Weinberg D, et al. Differentiating primary progressive aphasias in a brief sample of connected speech. *Neurology*. 2013;81:329-36.
15. Rosso S, Landweer E, Houterman M, Kaat LD, van Duijn CM, van Swieten J. Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1574-6.
16. Harvey R, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1206-9.

17. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58:1615-21.
18. Rosso S, Donker KL, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126:2016-22.
19. Alzforum. Vancouver Frontotemporal Dementia Conference Shows Awakening Field. In: *Dementias ICoF*, editor. Vancouver: Alzforum - networking for a cure; 2014.
20. Bak T, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia: Coincidence, co-occurrence or continuum? *J Neurol*. 2001;248:260-70.
21. Boeve B, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2003;54:15-9.
22. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology*. 2006;67:1752-6.
23. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, von Cramon DY. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations: A meta-analysis involving 267 subjects. *NeuroImage*. 2007;36(1):497-510.
24. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, et al. Comparison of family histories in FTLN subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65:1817-19.
25. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz D. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996-2005.
26. Kertesz A. Pick complex: An integrative approach to fronto-temporal dementia: Primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist*. 2003;9:311-7.
27. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller BL. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59:1077-9.
28. Massman P, Sims J, Cooke N, Haverkamp L, Appel V, Appel S. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:450-5.
29. Murphy J, Henry R, Lomen-Hoerth C. Establishing Subtypes of the Continuum of Frontal Lobe Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol*. 2007;64:330-4.
30. Ringholz G, Appel S, Bradshaw M, Cooke N, Mosnik D, Schulz P. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005;65:586-90.
31. Strong M, Yang W. The frontotemporal syndromes of ALS. *Clinicopathological correlates*. *J Mol Neurosci*. 2011;45 (3):648-55.
32. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80:496-503.

33. Kertesz A, Munoz D. Relationship between Frontotemporal Dementia and Corticobasal Degeneration/Progressive Supranuclear Palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:282-6.
34. Neumann M, Sampathu D, Kwong L, Truax A, Micsenyi M, Chou T, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314:130-3.
35. Neumann M, Kretzschmar H. Molecular neuropathology of Non-Alzheimer dementia. *Pathologie*. 2008;29:434-41.
36. Bak T. *Overlap Syndromes*. Cambridge: Cambridge Univ Press; 2007.
37. Rabinovici GD, Jagust W, Furst A, Ogar JM, Racine C, Mormino E, et al. A beta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;64:388-401.
38. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, et al. Clinicopathologic and Imaging Correlates of Progressive Aphasia and Apraxia of Speech. *Brain*. 2006;129:1385-98.
39. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Casey B, Broe M, Bak T, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2004;56:399-406.
40. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger G, Rademaker A, et al. Alzheimer and Frontotemporal Pathology in Subsets of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol*. 2008;63:709-19.
41. Procter A, Qurne M, Francis P. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:80-4.
42. Yang Y, Schmitt H. Frontotemporal dementia: evidence for impairment of ascending serotonergic but not noradrenergic innervation. Immunocytochemical and quantitative study using a graph method. *Acta Neuropathol*. 2001;101:256-70.
43. Frisoni G, Pizzolato G, Bianchetti A, Chierichetti F, Ferlin G, Battistin L, et al. Single photon emission computed tomography with [99Tc]-HM-PAO and [123I]-IBZM in Alzheimer's disease and dementia of frontal type: preliminary results. *Acta Neurol Scand*. 1994;89:199-203.
44. Seeley WW, Carlin D, Allman J, Macedo M, Bush C, Miller BL, et al. Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. *Ann Neurol*. 2006;60:660-7.
45. Allman J, Watson K, Tetreault N, Hakeem A. Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci*. 2005;9:367-73.
46. Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG. Localization of Disinhibition-Dementia-Parkinsonism-Amyotrophy Complex to 17q21-22. *Am J Hum Gen*. 1994;55:1159-65.
47. Hutton M, Lendon C, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393:702-5.

48. Baker M, Mackenzie I, Pickering-Brown S, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. 2006;442:916-9.
49. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. 2006;442:920-4.
50. Schlachetzki J, Schmidtke K, Beckervordersandforth J, Borozdin W, Wilhelm C, Hüll M, et al. Frequency of progranulin mutations in a German cohort of 79 frontotemporal dementia patients. *J Neurol*. 2009;256:2043-51.
51. Renton A, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs J, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72:257-68.
52. Ji A-L, Zhang X, Chen W-W, Huang W-J. Genetics insight into the amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia spectrum. *J Med Genet*. 2017;0(doi:10.1136/jmedgenet-2016-104271):1-10.
53. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):793-806.
54. van der Zee J, van Broeckhoven C. Dementia in 2013: Frontotemporal lobar degeneration—building on breakthroughs. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(doi:10.1038/nrneurol.2013.270):70-2.
55. Rosness T, Haugen P, Passant U, Engedal K. Frontotemporal dementia: a clinically complex diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:837-42.
56. Rascovsky K, Hodges JR, D. K, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134 (9):2456-77.
57. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie "Demenzen". In: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuND, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), editor. Köln, Bonn2015.
58. Mendez M, Perryman K. Neuropsychiatric features of frontotemporal dementia: evaluation of consensus criteria and review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14:424-9.
59. Wittenberg D, Possin K, Rascovsky K, Rankin K, Miller BL, Kramer J. The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol Rev*. 2008;18:91-102.
60. Snowden J, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons Z, Neary D. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:323-32.
61. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:1078-85.
62. Yoshizawa H, Vonsattel JPG, Honig LS. Presenting neuropsychological testing profile of autopsy-confirmed frontotemporal degenerations. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36:279-89.

63. Hodges J, Martinos M, Woollams A, Patterson K, Adlam A. Repeat and Point: differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia. *Cortex*. 2008;44:1265–70.
64. Dahmen W, Hartje W, Büssing A, Sturm W. Disorders of calculation in aphasic patients— Spatial and verbal components. *Neuropsychologia*. 1982;20:145–53.
65. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol*. 2012;11:545-55.
66. Grossman M, Rhee J, Moore P. Sentence processing in frontotemporal dementia. *Cortex*. 2005;41:764-77.
67. Ash S, Moore P, Vesely L, Gunawardena D, McMillan C, Anderson C, et al. Non-Fluent Speech in Frontotemporal Lobar Degeneration. *J Neurolinguistics*. 2009;22:370-83.
68. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Apraxia in progressive nonfluent aphasia. *J Neurol*. 2010;257:569-74.
69. Ogar J, Slama H, Dronkers N, Amici S, Gorno-Tempini ML. Apraxia of speech: an overview. *Neurocase*. 2005;11:427–32.
70. Ash S, McMillan C, Gunawardena D, Avants B, Morgan B, Khan A, et al. Speech errors in progressive non-fluent aphasia. *Brain Lang*. 2010;113(1):13-20.
71. Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:688-92.
72. Christman S, Boutsen F, Buckingham H. Perseveration and other repetitive verbal behaviors: functional dissociations. *Semin Speech Lang*. 2004;25(4):295-307.
73. Gorno-Tempini M, Dronkers N, Rankin K, Ogar J, Phengrasamy L, Rosen H, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55:335-46.
74. Mayer M, editor. *Frog, where are you?* New York: Penguin Books; 1969.
75. Giles E, Patterson K, Hodges J. Performance on the Boston Cookie theft picture description task in patients with early dementia of the Alzheimer's type: Missing information. *Aphasiology*. 1996;10:395-408.
76. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*. 1992;115:1783-806.
77. Thompson S, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*. 2003;61:1196-203.
78. Gorno-Tempini ML, Brambati S, Ginex V, Ogar J, Dronkers N, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008;71:1227-34.
79. Ashburner J, Friston K. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*. 2000;11:805-21.

80. Fischl B, Dale A. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97:11050–5.
81. Haller S, Garibotto V, Kövari E, Bouras C, Xekardak A, Rodriguez C, et al. Neuroimaging of dementia in 2013: what radiologists need to know. *Eur Radiol*. 2013(DOI 10.1007/s00330-013-2957-0).
82. Perry R, Graham A, Williams G, Rosen H, Erzinçlioglu S, Weiner M, et al. Patterns of frontal lobe atrophy in frontotemporal dementia: a volumetric MRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:278–87.
83. Rosen H, Gorno-Tempini M, Goldman W, Perry R, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*. 2002;58:198-208.
84. Davies R, Halliday G, Xuereb J, Kril J, Hodges J. The neural basis of semantic memory: Evidence from semantic dementia. *Neurobiol Aging*. 2009;30:2043–52.
85. Rosen H, Kramer J, Gorno-Tempini M, Schuff N, Weiner M, Miller B. Patterns of cerebral atrophy in primary progressive aphasia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:89-97.
86. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain*. 2003;126:2406-18.
87. Kipps C, Davies R, Mitchell J, Kril J, Halliday G, Hodges J. Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: Application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;23:334-42.
88. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53:695-99.
89. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000;55:1613-20.
90. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges J. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010;74:1591-7.
91. O'Bryant S, Waring S, Cullum C, Hall J, Lacritz L, Massman P, et al. Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores. *Arch Neurol*. 2008;65:1091-5.
92. Knopman D, Kramer J, Boeve B, Caselli R, Graff-Radford N, Mendez M, et al. Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2008;131:2957-68.
93. Burrell J, Kiernan M, Vucic S, Hodges J. Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2582–94.
94. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:126-33.

95. Ossenkopp R, Pijnenburg Y, Perry D, Cohn-Sheehy B, Scheltens N, Vogel J, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015;138:2732-49.
96. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuND, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie "Demenzen". 2016.
97. Frolich L. S3 guidelines of dementia. Symptomatic therapy of dementia. *Nervenarzt*. 2010;81:796-804.
98. Caselli R, Yaari R. Medical management of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2007;22:489-98.
99. Boxer A, Gold M, Huey E, Gao F, Burton E, Chow T, et al. Frontotemporal degeneration, the next therapeutic frontier: molecules and animal models for frontotemporal degeneration drug development. *Alzheimers Dement*. 2013;9:176-88.
100. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:355-9.
101. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:117-21.
102. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:178-85.
103. Moretti R, Torre P, Antonello R, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging*. 2004;21:931-37.
104. Moretti R, Torre P, Antonello R, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol*. 2003;49:13-9.
105. Moretti R, Torre P, Antonello R, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003;18:205-14.
106. Boxer A, Knopman D, Kaufer D, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;13:149-56.
107. Mendez M, Shapira J, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:84-7.
108. Rahman S, Robbins TW, Hodges J, Mehta MA, Nestor PJ, Clark L, et al. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:651-58.
109. Reed D, Johnson N, Thompson C, Weintraub S, Mesulam M. A clinical trial of bromocriptine for treatment of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;56:750.

110. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, et al. French research network on frontotemporal dementia. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis.* 2011;23:749-59.
111. Herrmann N, Black S, Chow T, Cappell J, Tang-Wai D, Lanctôt K. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20:789-97.
112. Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, Mahan T, Ma S, Maloney S, et al. Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo. *Neuron.* 2013;80:402-14.
113. Lagier-Tourenne C, Baughn M, Rigo F, Sun S, Liu P, Li H, et al. Targeted degradation of sense and antisense C9orf72 RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110:E 4530-9.
114. Decker D, Heilman K. Steroid treatment of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2008;65:1533-35.
115. Douglas S, James I, Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2004;10(3):171-77.
116. Brotons M, Koger S. The impact of music therapy on language functioning in dementia. *J Music Ther.* 2000;3:183-95.
117. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology.* 2003;61:349-54.
118. Fridriksson J, Basilakos A, Hickok G, Bonilha L, Rorden C. Speech entrainment compensates for Broca's area damage. *Cortex.* 2015;69:68-75.
119. Watkins K, Paus T. Modulation of Motor Excitability during Speech Perception: The Role of Broca's Area. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2004;16(6):978–87.
120. Brookshire R, McNeil M. Introduction to neurogenic communication disorders: Elsevier Health Sciences; 2014. 512 p.
121. Kertesz A. The Western Aphasia Battery. New York, Grune and Stratton 1982.
122. Bakheit A, Carrington S, Griffiths S, Searle K. High scores on the Western Aphasia Battery correlate with good functional communication skills (as measured with the Communicative Effectiveness Index) in aphasic stroke patients. *Disabil Rehabil.* 2005;27:287-91.
123. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea and Febiger; 1983.
124. Holland AL, Halper AS, Cherney LR. Tell me your story: Analysis of script topics selected by persons with aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology.* 2010;19:198-203.
125. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:267-77.

126. Warburton E, Price C, Swinburn K, Wise R. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:155-61.
127. Kreisler A, Godefroy O, Delmaire C, Debachy B, Leclercq M, Pruvo J, et al. The anatomy of aphasia revisited. *Neurology*. 2000;54:1117-23.
128. Ellis AW. *Reading, Writing and Dyslexia: A Cognitive Analysis.*: Psychology Press; 1993.
129. Beeson PM, Egnor H. Combining treatment for written and spoken naming. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:816-27.
130. Beeson P, Rising K, Volk J. Writing treatment for severe aphasia: who benefits? *J Speech Lang Hear Res*. 2003;46:1038-60.
131. Hillis AE. Efficacy and generalization of treatment for aphasic naming errors. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989;70(8):632-6.
132. Budd M, Korte K, Cloutman L, Newhart M, Gottesman R, Davis C, et al. The nature of naming errors in primary progressive aphasia versus acute post-stroke aphasia. *Neuropsychology*. 2010;24:581-9.
133. Rapp B, Glucroft B. The benefits and protective effects of behavioural treatment for dysgraphia in a case of primary progressive aphasia. *Aphasiology*. 2009;23:236-65.
134. Brunoni A, Ferrucci R, Fregni F, Boggio P, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39:9-16.
135. Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol*. 2011;46(8):611-27.
136. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh A, Bernabeu M, Tormos J, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2012;27(4):274-92.
137. Schjetnan A, Escobar M. In vivo BDNF modulation of hippocampal mossy fiber plasticity induced by high frequency stimulation. *Hippocampus*. 2012;22(1):1-8.
138. Norise C, Hamilton RH. Non-invasive Brain Stimulation in the Treatment of Post-stroke and Neurodegenerative Aphasia: Parallels, Differences, and Lessons Learned. *Front Hum Neurosci*. 2017;10(675).
139. Pascual-Leone A, Tormos J, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá M. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15:333-43.
140. Schlaug G, Marchina S, Norton A. Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1169:385-94.
141. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil*. 2009;6(8).

142. Huang Y, Edwards M, Rounis E, Bhatia K, Rothwell J. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45:201-6.
143. Strafella A, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 2003;126:2609-15.
144. Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*. 2000;76:355-62.
145. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*. 2002;125(10):2238-47.
146. Wilson S, Dronkers N, Ogar J, Jang J, Growdon M, Agosta F, et al. Neural correlates of syntactic processing in the non-fluent variant of primary progressive aphasia. *J Neurosci*. 2010;30:16845-54.
147. Vandenbulcke M, Peeters R, Van Hecke P, Vandenberghe R. Anterior temporal laterality in primary progressive aphasia shifts to the right. *Ann Neurol*. 2005;58:362-70.
148. Maeda F, Keenan J, Tormos J, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133:425-30.
149. Mottaghy F, Hungs M, Brüggmann M, Sparing R, Boroojerdi B, Foltys H, et al. Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1999;53:1806-12.
150. Bridgers S, Delaney R. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology*. 1989;39:417-19.
151. Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F, Piccoli T, Giglia G, Fierro B. A case study of Primary Progressive Aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment. *Neurocase*. 2006;12:317-21.
152. Trebbastoni A, Raccah R, de Lena C, Zangen A, Inghilleri M. Repetitive deep transcranial magnetic stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with primary progressive aphasia-logopenic variant (LPPA). *Brain Stimul*. 2013;6:545-53.
153. Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, et al. Treatment of primary progressive aphasias by transcranial direct current stimulation combined with language training. *J Alzheimers Dis*. 2014;39:799-808.
154. Wang J, Wu D, Chen Y, Yuan Y, Zhang M. Effects of transcranial direct current stimulation on language improvement and cortical activation in nonfluent variant primary progressive aphasia. *Neurosci Lett*. 2013;549:29-33.
155. Tsapkini K, Frangakis C, Gomez Y, Davis C, Hillis AE. Augmentation of spelling therapy with transcranial direct current stimulation in primary progressive aphasia: preliminary results and challenges. *Aphasiology*. 2014;28:1112-30.

156. Finger E, MacKinley J, Blair M, Oliver L, Jesso S, Tartaglia M, et al. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology*. 2015;84(2):174-81.
157. Donaldson Z, Young L. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science*. 2008;322:900-4.
158. Min S, Chen X, Tracy T, Li Y, Zhou Y, Wang C, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits. *Nat Med*. 2015;21(10):1154-62.
159. Tang W, Lu Y, Tian Q, Zhang Y, Guo F, Liu G, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science*. 2011;332:478-84.
160. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem*. 2016;138:211-21.
161. Miller T, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel S, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol*. 2013;12:435-42.
162. Donnelly C, Zhang P, Pham J, Haeusler A, Mistry N, Vidensky S, et al. RNA Toxicity from the ALS/FTD C9ORF72 Expansion Is Mitigated by Antisense Intervention. *Neuron*. 2013;80:415-28.
163. Hu W, Watts K, Grossman M, Glass J, Lah J, Hales C, et al. Reduced CSF p-Tau181 to Tau ratio is a biomarker for FTLTDP. *Neurology*. 2013;81:1945-52.
64. Wilke C, Preische O, Deuschle C, Roeben B, Apel A, Barro C, et al. Neurofilament light chain in FTD is elevated not only in cerebrospinal fluid, but also in serum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(11):1270-72.
165. Lu C, Macdonald-Wallis C, Gray E, Pearce N, Petzold A, Norgren N, et al. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2015;84(22):2247-57.
166. Scherling C, Hall T, Berisha F, Klepac K, Karydas A, Coppola G, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament concentration reflects disease severity in frontotemporal degeneration. *Ann Neurol*. 2014;75(1):116-26.
167. Dani M, Brooks D, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1139-50.
168. Dickerson B, Makaretz S, Caso C, Stepanovic M, Hochberg D, Quimby M, et al. Imaging tau pathology in vivo in FTLTDP spectrum tauopathies with [18F] T807 PET. *Neurology*. 2015;84(14):49.
169. Marquié M, Normandin M, Vanderburg C, Costantino I, Bien E, Rycyna L, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Ann Neurol*. 2015;78:787-800.
170. Margraf J, Schneider S. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Verlag SM, editor. Heidelberg 2009.

171. González-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, Roques C, Brandt J, et al. Quality of life in dementia patients in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:181-9.
172. Ready RE, Ott BR. Quality of Life measures for dementia. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(11).
173. Albert S, Castillo-Castanada C, Jacobs D, Sano M, Bell K, Merchant C, et al. Proxy-reported quality of life in Alzheimer's patients: Comparison of clinical and population-based samples. *Journal of Mental Health and Aging*. 1999;5:49-58.
174. Albert S, Castillo-Castaneda C, Sano M, Jacobs D, Marder K, Bell K, et al. Quality of life in patients with Alzheimer's disease as reported by patient proxies. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1996;44:1342-47.
175. Rabins PV, Kasper JD, Kleinman L, Black BS, Patrick DL. Concepts and methods in the development of the ADRQL: an instrument for assessing health-related quality of life in persons with Alzheimer disease. *J Ment Health Aging*. 1999;5:33-48.
176. Selai C, Trimble M, Rossor M, Harvey R. Assessing quality of life in dementia: Preliminary psychometric testing of the Quality of Life Assessment Schedule (QOLAS). *Neuropsychological Rehabilitation*. 2001;11:219-43.

7 Anhang

Durchführung der Visiten

Visit structure	Visit 1	Visit 2	Visit 3
Day	0	28 ± 4	56 ± 4
Informed consent (treatment principle, current evidence, consent form for audio-visual recording)	X		
Image description (warm-up, record, subject)	X	X	X
Frog story (randomised order of books) (record) (subject, while informant outside room)	X	X	X
Speech entrainment (generic) (randomised order of generic scripts) (subject, while informant outside room)	X	X	X
Subject characterisation - ACE-R - Cookie Theft description (record) - Repeat-and-Point Test (record) - Boston Naming Test (record) - AAT subtest repetition (record) (subject, while informant outside room)	X		
Subjective aphasia severity scale subject (subject, while informant outside room)	X	X	X
Self-reported benefit from training (subject, while informant outside room)			X
Subject characterisation - education, occupation, handedness, knowledge of foreign languages	X		
Other therapy: medication, speech and language	X	X	X

therapy, occupational therapy (informant)			
Subjective aphasia severity scale (informant)	X	X	X
Self-reported benefit from training (informant)			X
Questionnaire: CETI (informant)	X	X	X
Update Contact details (informant)	X	X	X
Instruction for preparation of scripts	X		
Familiarise with hard- and software (demonstration, practice)		X	
Arrange next contact (also arrange return of scripts, contacts via phone and follow-up contact)	X	X	X

Bildbeschreibung zum Warmwerden

Aktuelle Visite 1 2 3

Aktuell verwendetes Bild

Birthday party

Cat in tree

Picnic scene

Aufzeichnung gestartet?

„Ich werde Ihnen nun ein Bild zeigen, auf dem eine kurze Geschichte dargestellt ist. Schauen Sie sich das ganze Bild an, auch die Details. Bitte beschreiben Sie alles, was auf dem Bild geschieht.“

Froschgeschichte

Aktuelle Visite

1 2 3

Aktuell verwendetes Buch

Frog, where are you?

Frog on his own

A boy, a dog, and a frog

Aufzeichnung gestartet?

„Hier habe ich eine Bildergeschichte für Sie. Ihre Aufgabe ist es, die Geschichte zu erzählen. Schauen Sie sich zuerst die Bilder an. Blättern Sie das ganze Buch durch. Machen Sie sich mit der Geschichte vertraut. Dabei brauchen Sie erst einmal nicht zu sprechen. Wenn Sie das Buch ganz durchgesehen haben, geben Sie mir Bescheid.“

Proband bereit?

„Prima. Ihre Aufgabe ist nun, die Geschichte zu erzählen. Bitte erzählen Sie die Geschichte so, wie Sie es für ein Kind tun würden.“

Letzte Seite erreicht?

„Sehr gut, danke.“

Instruktion Speech Entrainment

Aktuelle Visite 1 2 3

Aktuell verwendetes Skript

Progressive Aphasie Frühling Herbst

Aufzeichnung gestartet?

„Die nächste Aufgabe ist eine kurze Version des Sprachtrainings. Zuerst werde ich Ihnen die Aufgabe erklären. Dann werde ich die Aufgabe vormachen. Dann werden Sie selbst die Aufgabe durchführen.“

Blatt mit Mund bereit?

Software und Headset bereit?

„Das Video zeigt einen Mund beim Sprechen. Zugleich hören Sie das Gesprochene über den Kopfhörer. Bitte sprechen Sie zusammen mit dem Mund. Ihre Aufgabe ist es nicht, zuzuhören und hinterher nachzusprechen. Vielmehr sollen Sie synchron mitsprechen. Ahmen Sie das nach, was Sie hören und sehen. Sprechen Sie also im Einklang mit dem Video. Zu Anfang kann das schwierig sein. Versuchen Sie es trotzdem. Mit der Zeit werden Sie besser. Jetzt werde ich die Aufgabe einmal vormachen.“

Aufgabe vorgemacht?

„Jetzt sind Sie an der Reihe. Bitte setzen Sie den Kopfhörer mit dem Mikrofon auf.“
Headset aufgesetzt?

„Sprechen Sie das, was Sie über den Kopfhörer hören. Sprechen Sie im Einklang mit dem Mund.“

1. Durchgang fertig?

„Gut. Zu Anfang kann das schwierig sein. Versuchen Sie es trotzdem. Mit der Zeit werden Sie besser. Wir wiederholen die Aufgabe.“

2. Durchgang fertig?

„Sehr gut. Ganz ähnlich ist das Sprachtraining, mit dem Sie zuhause üben werden. Für das Training werden wir individuelle Videos für Sie vorbereiten. Dazu nachher mehr.“



Abbildung 16: Audiovisuelles Speech Entrainment. Nur der Mundbereich ist am Computer ersichtlich und das Gesprochene wird über Kopfhörer gehört. Wichtig ist das synchrone Mitsprechen der Texte.

Schwere der Sprachstörung

Bitte geben Sie die Schwere Ihrer Sprachstörung auf einer Skala von 0 bis 10 an. Es geht um Ihre eigene Einschätzung, nicht um die Einschätzung Ihrer Bekannten oder Ihrer Therapeuten.

Dabei entspricht „10“ der sprachlichen Kommunikation vor der Erkrankung. Hingegen entspricht „0“ der Unfähigkeit zur sprachlichen Kommunikation. Wie schwer empfinden Sie Ihre Sprachstörung aktuell?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sprachtraining bei Progressiver non-fluenter Aphasie

Fragebogen zur teilnehmenden Person zum Ausfüllen durch eine Begleitperson

Name, Vorname

Geburtsdatum

Aktuelle Medikation (in den letzten vier Wochen)

Medikament	Dosierung	Einnahme
.....
.....
.....
.....
.....

Aktuelle nicht-medikamentöse Behandlungen (in den letzten vier Wochen)

Logopädie	<input type="checkbox"/> nein	falls ja, insgesamt min/Woche falls ja,
Andere Sprachübungen	<input type="checkbox"/> nein	insgesamt min/Woche falls ja, insgesamt
Ergotherapie	<input type="checkbox"/> nein	min/Woche falls ja, insgesamt min/Woche
Physiotherapie	<input type="checkbox"/> nein	

Schwere der Sprachstörung

Bitte geben Sie die Schwere der Sprachstörung der betroffenen Person auf einer Skala von 0 bis 10 an. Es geht um Ihre eigene Einschätzung, nicht um die Einschätzung der betroffenen Person oder ihrer Therapeuten. Dabei entspricht „10“ der sprachlichen Kommunikation vor der Erkrankung. Hingegen entspricht „0“ der Unfähigkeit zur sprachlichen Kommunikation. Wie schwer empfinden Sie die Sprachstörung des Teilnehmers aktuell?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CETI – Communicative Effectiveness Index

Name, Vorname: _____

(der befragten Person)

Name, Vorname: _____

(der aphasischen Person)

Befragt am: _____

Kann _____ das Folgende?

(Name der aphasischen Person)

(Im Vergleich zum prämorbidem Kommunikationsniveau:)

viel schlechter _____ gleich gut

Frage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Jemanden auf sich aufmerksam machen?										
2. Sich an Gesprächen von mehreren beteiligen, die über ihn/sie sind?										
3. Passende Ja/Nein-Antworten geben?										
4. Seine/ihre Emotionen mitteilen?										
5. Anzeigen, ob er/sie verstanden hat, was zu ihm/ihr gesagt wurde?										
6. Soziale Kontakte mit Nachbarn und Freunden										

pflegen (z.B. gemeinsam
Kaffee trinken)?

7. Mit Ihnen ein
normales Zweier-
Gespräch führen?

8. Die Namen von
Anwesenden (direkt
vor Patienten)
nennen?

9. Schmerzen und körperliche
Zustände mitteilen?

10. Spontan ein Gespräch
beginnen und/oder das
Thema in einem
Gespräch wechseln?

Frage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11. Antworten und Kommunizieren ohne Wörter (inklusive Ja/Nein)?										
12. Mit Personen ein Gespräch anfangen, die nicht zum engen Familien- und Freundeskreis gehören?										
13. Schriftsprache verstehen?										
14. An einem Gespräch teilnehmen, das schnell verläuft, und an dem mehrere Personen teilnehmen?										
15. An einem Gespräch mit Fremden teilnehmen?										
16. Etwas ausführlich beschreiben oder diskutieren?										

Zusammenfassung, weitere Notizen:

Einweisung in die Software im Beisein der Begleitperson

Vorbereitung: insgesamt 5 Komponenten, nämlich

passender individueller Computer, USB-Soundkarte, Headset, Netzteil, Anleitungsblatt („Sprachtraining bei progressiver nicht-flüssiger Aphasie“)

Demonstrieren

1. Headset mit beiden (!) Steckern an USB-Soundkarte anschließen
2. USB-Soundkarte möglichst links und hinten an Computer einstecken
3. Computer aufklappen und einschalten
4. Symbole des Startbildschirms erklären
5. Kopfhörer aufsetzen und Mikrofon seitlich nahe an den Mund bringen
6. Training starten und vormachen, Video wiederholen, Training beenden
7. Computer herunterfahren und zuklappen
8. Aufladen über das Netzteil erklären

Den Probanden selbst vormachen lassen (siehe oben), fehlerhafte Schritte wiederholen

Erinnerung von Proband und Begleitperson:

idealerweise täglich üben, jedoch mindestens an Werktagen, pro Training 30 min synchrones (!) und lautes (!) Nachsprechen, dabei Mikrofon seitlich nahe an Mund, jedoch immer ohne Gesichtskontakt (idealerweise rund 3 cm vom Mundwinkel)

Terminvereinbarung für Visite 3: Datum, Uhrzeit

Vereinbarung Telefonkontakt 1: Datum, Uhrzeit

Telefonnummer bei Problemen mitgegeben? Zu Telefonkontakt bei Problemen ermutigen.

Vor Verabschiedung prüfen: Wurden alle 5 vorbereiteten Komponenten mitgegeben?

Sprachtraining bei progressiver nicht-flüssiger Aphasie

Das Sprachtraining dauert 4 Wochen. Sie üben am besten täglich, mindestens jedoch an Werktagen. Sie werden mit insgesamt 4 Videos trainieren, nämlich jeweils eine Woche mit einem Video. Danach üben Sie das nächste Video. Wir empfehlen 30 min pro Training, am besten jeweils zur gleichen Tageszeit.

Anleitung zum Sprachtraining

Das Video zeigt einen Mund beim Sprechen. Zugleich hören Sie das Gesprochene über den Kopfhörer.

Bitte sprechen Sie zusammen mit dem Mund. Ihre Aufgabe ist es nicht, zuzuhören und hinterher nachzusprechen. Vielmehr sollen Sie synchron mitsprechen. Ahmen Sie das nach, was Sie hören und sehen. Sprechen Sie also im Einklang mit dem Video. Sprechen Sie bitte in normaler Lautstärke.

Zu Anfang kann es schwierig sein. Versuchen Sie es trotzdem. Mit der Zeit werden Sie besser.

Bedienung des Computers

1. Kopfhörer und Mikrofon mittels USB-Adapter an Computer anschließen:
Die Stecker für Kopfhörer und Mikrofon in die richtige Buchse stecken!
2. Computer aufklappen und einschalten
3. Kopfhörer aufsetzen und Mikrofon seitlich nahe an den Mund bringen
4. „Training“ mittels Doppelklick starten: Das Programm wählt das aktuelle Video aus.
5. Video durch Druck auf „Leertaste“ starten
6. Video mit „Leertaste“ wiederholen: Die Trainingszeit wird nach dem Video angezeigt.
7. Training nach 30 Minuten durch Taste „ESC“ beenden (Taste links oben)
8. Computer durch Doppelklick auf „Ende“ ausschalten, über Netzteil aufladen

Nächster Termin in Tübingen:

Nächster Kontakt per Telefon:

Telefon bei Problemen:

Kontakt per E-Mail: