

Nervenarzt 2017 · 88:163–172
 DOI 10.1007/s00115-016-0259-x
 Online publiziert: 20. Dezember 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



K. Bürger^{1,2} · T. Arzberger^{2,3,4} · J. Stephan^{1,3} · J. Levin^{2,5} · D. Edbauer^{2,6}

¹ Institut für Schlaganfall und Demenzforschung, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

² Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), München, Deutschland

³ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

⁴ Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

⁵ Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

⁶ Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Pathomechanismen und klinische Aspekte der frontotemporalen Lobärdegeneration

Arnold Pick beschrieb 1892 ein Syndrom mit Sprachstörungen und Verhaltensänderungen aufgrund fokaler Atrophie im Frontal- und Temporallappen. Sein Kollege Alois Alzheimer konnte 1911 mittels Silberfärbung intrazytoplasmatische Einschlusskörper (Pick-Körper) in den atrophischen Regionen nachweisen und den Morbus Pick als neuropathologische Entität definieren. Diese Entität geht häufig mit der nichtflüssigen Variante der primär progressiven Aphasie einher und ist eine der Erkrankungen, die heute unter dem neuropathologischen Begriff frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) zusammengefasst werden. Klinisch spricht man von frontotemporaler Demenz (FTD).

Klinische Einteilung

Das FTD-Spektrum umfasst folgende Erkrankungen:

- Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD),
- primär progressive Aphasie (PPA) mit den Varianten
 - agrammatisch oder nichtflüssig (nfvPPA),

- semantisch (svPPA),
- logopenisch (lvPPA),
- FTD mit amyotropher Lateralsklerose (FTD-ALS),
- progressive supranukleäre Blickparese (PSP),
- kortikobasales Syndrom (CBS).

Die bvFTD und die PPA stellen mit einer Prävalenz von 10 bis 30 auf 100.000 Personen nach der Alzheimer-Demenz (AD) die zweithäufigsten Demenzformen vor dem 65. Lebensjahr dar und sind wahrscheinlich bei Demenzkranken über 65 Jahre unterdiagnostiziert [1]. Im Unterschied zur AD kommt es meist erst spät zu Gedächtnisproblemen, aber Verhaltensauffälligkeiten, Wesensänderungen bzw. Sprachstörungen treten schon früh in den Vordergrund. Daten zur Epidemiologie des CBS (Prävalenz 1/100.000) sowie der PSP (Prävalenz 5–10/100.000) werden in den genannten Studien nicht berücksichtigt. Dies liegt vor allem daran, dass erst neuere klinische und molekularbiologische Erkenntnisse deutliche Gemeinsamkeiten der Syndrome gezeigt haben. Als Anhaltspunkt kann gelten, dass das Verhältnis von AD zu FTD-Spektrum-Erkrankungen bei etwa 4:1 liegt [2].

Die aktuellen diagnostischen Kriterien [3] für die klinische Diagnose einer bvFTD finden sich in **Tab. 1**. Daneben stellt **Tab. 2** die wichtigsten sprachlichen Charakteristika der bvFTD und der drei PPA-Formen gegenüber und liefert damit praktische Hinweise für die klinische Diagnostik und Abgrenzung [4–6]. Bei den primär progressiven Aphasien unterscheidet sich die semantische Variante (svPPA), auch semantische Demenz genannt, von der logopenischen Variante (lvPPA) und der nichtflüssigen Variante (nfvPPA) vor allem durch die zwar flüssige, aber inhaltsleere Sprache, die durch einen Verlust der Kenntnis von Wortbedeutungen charakterisiert ist. Es kommt zu Paraphasien, d. h. der Patient verwendet falsche oder nicht existierende Wörter, ohne dies zu bemerken. Die klinische Unterscheidung zwischen der lvPPA und der nfvPPA ist schwieriger, da bei beiden die stockende Sprache imponiert. Bei der lvPPA ist das Sprechen verlangsamt und wird häufig durch Wortfindungsstörungen unterbrochen, wobei die Grammatik, der Satzbau und die Sprechmotorik, d. h. Lautbildung von Wörtern, weitestgehend erhalten sind. Die nfvPPA ist demgegenüber durch Agrammatismus, Syntaxfehler und eine Sprechapraxie gekennzeichnet.

Tab. 1 Diagnosekriterien der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz. (Nach [3])

I. Mögliche bvFTD	
Zeichen einer fortschreitenden Störung des Verhaltens und/oder der Kognition durch Beobachtung oder Anamnese (aus einer sicheren Informationsquelle) Drei der folgenden Symptome (A bis F) müssen zutreffen; die Symptome sollten wiederkehrend auftreten und kein einmaliges Ereignis darstellen	
A. Frühzeitige (=innerhalb der ersten drei Krankheitsjahre) Enthemmung (eines der Symptome A.1 bis A.3 muss zutreffen):	A.1. Sozial unangemessenes Verhalten A.2. Verlust von Umgangsformen und Anstand A.3. Impulsive, unüberlegt oder achtlose Handlungen
B. Frühzeitige Apathie oder Passivität (eines der Symptome B.1 bis B.2 muss zutreffen):	B.1. Apathie B.2. Passivität
C. Frühzeitiger Verlust von Mitleid oder Einfühlungsvermögen (eines der Symptome C.1 bis C.2 muss zutreffen):	C.1. Vermindertes Eingehen auf Bedürfnisse oder Gefühle anderer C.2. Vermindertes Interesse an sozialen Kontakten und Beziehungen, Abnahme persönlicher Wärme
D. Frühzeitig perseveratives, stereotypes oder zwanghaftes/ritualisiertes Verhalten (eines der Symptome D.1 bis D.3 muss zutreffen):	D.1. Einfache repetitive Bewegungen D.2. Zwanghaftes oder ritualisiertes komplexes Verhalten D.3. Sprachliche Stereotypen
E. Hyperoralität und Veränderungen der Ernährung (eines der Symptome E.1 bis E.3 muss zutreffen):	E.1. Veränderte Vorlieben für Speisen E.2. Essattacken, gesteigerter Verzehr von Alkohol oder Zigaretten E.3. Orale Exploration oder Verzehren von nicht essbarem Material
F. Neuropsychologisches Profil: exekutive Defizite, Gedächtnis und Visuokonstruktion sind relativ gut erhalten (alle der Symptome F.1 bis F.3 müssen zutreffen):	F.1. Defizite bei Aufgaben mit exekutiver Komponente F.2. Relativ erhaltenes episodisches Gedächtnis F.3. Relativ erhaltene visuell-räumliche Fähigkeiten
II. Wahrscheinliche bvFTD	
A bis C müssen zutreffen	
A. Die Kriterien für eine mögliche frontotemporale Demenz sind erfüllt	
B. Deutliche funktionelle Einschränkungen, objektiviert durch nahestehende Bezugsperson oder angemessene Skalen, wie z. B. die Clinical Dementia Rating Scale (CDR)	
C. Die kraniale Bildgebung ist mit einer frontotemporalen Demenz vereinbar (einer der Punkte C.1 bis C.2 muss zutreffen):	C.1. Frontale und/oder anterior temporale Atrophie im cCT oder cMRT C.2. Frontale und/oder anterior temporale Hypoperfusion oder Hypometabolismus in SPECT oder PET
III. Sichere bvFTD	
A und B oder C müssen zutreffen	
A. Die Kriterien einer möglichen oder einer wahrscheinlichen bvFTD sind erfüllt	
B. Histopathologischer Nachweis einer FTLD durch Biopsie oder Autopsie	
C. Vorliegen einer bekannten pathogenen Mutation	
IV. Ausschlusskriterien	
A. Das Muster der Defizite wird besser durch eine andere Krankheitsursache erklärt	
B. Die Verhaltensauffälligkeiten lassen sich durch eine psychiatrische Erkrankung erklären	
C. Ergebnisse auf biologischer Ebene sprechen eher für eine Alzheimer-Krankheit oder eine andere neurodegenerative Ursache	
Nur bei Ausschluss von A und B ist die Diagnose einer bvFTD zu stellen; C ist vereinbar mit möglicher bvFTD, nicht mit wahrscheinlicher bvFTD	
bvFTD Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz, cCT kraniale Computertomographie, cMRT kraniale Magnetresonanztomographie, FTLD frontotemporale Lobärdegeneration. PET Positronenemissionstomographie, SPECT Single-Photonen-Emissions-Computertomographie	

net. Typisch für die nvPPA ist das Tip-of-the-tongue-Phänomen [7], bei dem das Wort sprichwörtlich „auf der Zunge“ liegt, aber nicht oder nur teilweise aus dem mentalen Lexikon abgerufen werden kann [4–6].

Die Unterschiede in den sprachlichen und kognitiven Leistungsprofilen (Tab. 2) sind für die klinische Diagnostik und Differenzialdiagnostik von großer Bedeutung. Daher werden in den Gedächtnissprechstunden und neuropsychologischen Abteilungen neben den bekannten psychometrischen Testverfahren zur Demenzdiagnostik, z. B. der CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease Assessment, [8]) vor allem sprachliche Testverfahren wie beispielsweise der Aachener Aphasietest (AAT, [9]) oder der Repeat and Point Test [10] verwendet. Daneben kann auch an logopädische Fachpraxen für eine ausführliche sprachliche Testung verwiesen werden. Dennoch ist zu beachten, dass sich die sprachlichen Leistungsprofile am besten im frühen Erkrankungsstadium unterscheiden lassen. Schon im mittleren Stadium ist eine Differenzierung meist sehr schwierig bzw. nicht mehr möglich, da die Grenzen im Verlauf verschwimmen. Letztlich sind auch die PPAs wie die anderen FTD-Spektrum-Erkrankungen progrediente neurodegenerative Erkrankungen mit infauster Prognose.

Im FTD-Spektrum gibt es breite Überschneidungen mit den Motoneuronenerkrankungen (ALS) und den atypischen Parkinsonsyndromen (CBS, PSP; [11, 12]). Ihre klinische Charakterisierung würde den Rahmen des vorliegenden Beitrages sprengen. Hier sei nur angemerkt, dass sich bei 40 % der FTD-Patienten motorische Einschränkungen feststellen lassen und etwa 15 % die Kriterien für eine ALS (FTD-ALS) erfüllen [13].

Genetik

Bei etwa 25–50 % der FTD-Patienten finden sich bei Familienangehörigen vergleichbare Symptome, unklare Demenzerkrankungen, ALS oder atypische Parkinson-Fälle [14, 15]. Etwa die Hälfte

K. Bürger · T. Arzberger · J. Stephan · J. Levin · D. Edbauer

Pathomechanismen und klinische Aspekte der frontotemporalen Lobärdegeneration

Zusammenfassung

Hintergrund. Die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) umfasst ein Spektrum klinisch und neuropathologisch heterogener Erkrankungen. Im engeren Sinne gehören dazu klinisch die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) und die primär progressiven Aphasien (PPA), die beide zusammen mit amyotropher Lateralsklerose auftreten können (FTD-ALS). Im weiteren Sinne werden die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und das kortikobasale Syndrom (CBS) zum FTLD-Spektrum gezählt. Die hohe genetische Komponente der FTLD wird zunehmend deutlicher.

Ziel der Arbeit. Zusammenhänge zwischen Klinik, Neuropathologie, Genetik und Pathomechanismen des FTLD-Spektrums sollen beleuchtet werden.

Ergebnisse. Diagnosekriterien und Instrumente zur klinischen Differenzialdiagnose der FTLD werden vorgestellt. Neuropathologisch zeigen die Patienten entweder Tau-, TDP-43- oder FUS-Aggregate. Die Tau-Pathologie ist oft mit extrapyramidalen Symptomen und die TDP-43-Pathologie häufig mit begleitender ALS assoziiert. Pathogene Mutationen steigern direkt die Aggregationsneigung der Proteine oder stören ihren Abbau durch Autophagie oder das Proteasom. Zytoplasmatische Fehlsortierung und Aggregation des RNA-bindenden Proteins TDP-43 ist die gemeinsame Endstrecke der meisten FTLD-auslösenden Mutationen und führt zu nukleärem Funktionsverlust von TDP-43. Die Aktivierung von Mikroglia bei der FTLD und Mutationen in *GRN* und *TREM2*

untermauern die neuroinflammatorische Komponente.

Diskussion. Derzeit gibt es keine kausale Therapie für FTLD. Präklinische Arbeiten zu den häufigsten familiären Mutationen in *C9orf72*, *GRN* und *Tau* könnten in den nächsten Jahren in klinische Studien münden, sodass die Etablierung eines gut charakterisierten und betreuten Patientenkollektives hohe Priorität hat.

Schlüsselwörter

Neurodegenerative Erkrankungen · Frontotemporale Demenz · Primär progressive Aphasie · TDP-43-Proteinopathien · Tauopathie

Pathomechanisms and clinical aspects of frontotemporal lobar degeneration

Abstract

Background. Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) includes a spectrum of heterogeneous clinical and neuropathological diseases. In a strict sense this includes the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) and primary progressive aphasia (PPA) and both variants can be associated with amyotrophic lateral sclerosis (FTD-ALS). In a broader sense FTLD also includes progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal syndrome (CBS). In recent years the strong genetic component of FTLD has become increasingly clear.

Objective. The association between clinical presentation, neuropathology, genetics and

pathophysiological mechanisms of FTLD are presented.

Results. The diagnostic criteria and tools for the clinical differential diagnosis of FTLD are presented. At autopsy patients show neuronal and glial inclusions of Tau, TDP-43 or FUS. While Tau pathology is often associated with extrapyramidal symptoms, patients with TDP-43 and FUS inclusions often also show signs of ALS. Pathogenic mutations directly increase the aggregation propensity of these proteins or impair protein degradation through autophagy or the proteasome. Pathogenic mutations in most FTLD genes trigger cytoplasmic missorting and aggregation of the RNA-binding protein

TDP-43 and thus lead to a nuclear loss of TDP-43 function. Microgliosis and mutations in *GRN* and *TREM2* suggest an important role of neuroinflammation in FTLD.

Conclusion. There is still no causal therapy for FTLD but preclinical studies focusing on pathogenic mutations in *C9orf72*, *GRN* and *Tau* may lead to clinical trials soon; therefore, establishing large well characterized patient cohorts is crucial for trial readiness.

Keywords

Neurodegenerative diseases · Frontotemporal dementia · Primary progressive aphasia · TDP-43 proteinopathies · Tauopathy

te der FTD-Familien lassen sich durch bekannte Mutationen erklären, allen voran Mutationen in *C9orf72*, dem Progranulin-Gen (*GRN*) und dem Gen für mikrotubuliassoziiertes Protein Tau (*MAPT*). Daneben sind pathogene Mutationen in einer Reihe anderer Gene bei familiärer FTD beschrieben (am häufigsten *TBK1* und deutlich seltener *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *hnRNPA2B1*, *hnRNPA1*, *CHCHD10*, *OPTN*, *SQSTM1* und *TREM2*). Vor allem Patienten mit *C9orf72*-, *TBK1*- oder *TARDBP*-Mutati-

on zeigen auch motorische Symptome bis hin zur ALS, während *MAPT*-Mutationsträger oft begleitend eine atypische Parkinson-Symptomatik zeigen. *GRN*-Mutationen finden sich am häufigsten bei PPA-Patienten. Kodierende Mutationen in *MAPT* und *TARDBP* erhöhen die Aggregationsneigung der zugehörigen Proteine mikrotubuliassoziiertes Protein Tau, kurz Tau, und TDP-43. Bei *MAPT* finden sich außerdem intronische Mutationen, die das Splicing beeinflussen (s. unten). Die anderen Mutationen be-

günstigen, wie unten näher erläutert, indirekt die Ablagerung von TDP-43 durch Störung des proteasomalen oder lysosomalen Proteinabbaus oder durch gestörten RNA-Stoffwechsel [16]. Diese zellulären Systeme sind vermutlich auch bei den sporadischen Fällen gestört. *C9orf72*-Mutationen nehmen eine Sonderrolle ein, weil hier nicht das *C9orf72*-Protein selbst verändert wird, sondern eine sonst kurze GGGGCC-Wiederholung in einem nichtkodierenden Bereich des Gens massiv verlängert ist (30 bis

Tab. 2 Differenzierung einzelner Formen der frontotemporalen Demenz anhand sprachlicher Charakteristika

Sprachverhalten	bvFTD	lvPPA (logopenisch)	nvPPA (nichtflüssig)	svPPA (semantische Demenz)	Mögliche Aufgaben
Spracheindruck (Spontansprache)	Weitgehend intakt, ggf. Stereotypen in der Sprache	Stockend (Wortfindungsstörungen für Einzelworte), erhaltene Sprachmotorik (keine Sprechapraxie), Grammatik und Syntax relativ intakt	Stockend, verlangsamt, erhöhte Sprachanstrengung, Sprechapraxie (Lautfehler und Entstellungen), Syntaxfehler, Agrammatismus	Flüssig, ohne Sprachanstrengung, aber zunehmend inhaltsleer (semantisches Wissen geht verloren), Grammatik und Syntax intakt	Spontansprache, Bildbeschreibung
Wortflüssigkeit, Wortproduktion	Weitgehend intakt, im Testprofil z. T. unterdurchschnittliche Ergebnisse in phonematischer und semantischer WF	Beeinträchtigt, im Testprofil: phonematische WF stärker reduziert als semantische WF	Beeinträchtigt (Tip-of-the-tongue-Phänomen), vorwiegend phonematische Paraphasien, im Testprofil: phonematische WF stärker reduziert als semantische WF	Beeinträchtigt (Wortschatz insgesamt reduziert: kein Tip-of-the-tongue-Phänomen), vorwiegend semantische Paraphasien (aus Blume wird Baum), im Test: semantische WF stärker reduziert als phonematische WF	Wortflüssigkeitsaufgaben: Wörter aufzählen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen (phonematische WF: z. B. S-Wörter) oder zu einer Kategorie gehören (semantische WF: z. B. Supermarkt-Aufgabe aus Demtect oder Tiere aufzählen aus CERAD)
Benennen	Intakt	Beeinträchtigt, ggf. phonematische Paraphasien (z. B. anstatt BluMe wird BluLe gesagt)	Beeinträchtigt (vor allem phonematische Fehler = Lautentstellungen) bei jedoch erhaltenem Objektwissen	Schwer beeinträchtigt (Anomia), vor allem viele semantische Fehler, da beeinträchtigt Objektwissen (Störung der Objekterkennung)	Benennen von Objekten (z. B. von Schreibtischgegenständen wie Bleistift, Büroklammer, Teebeutel, Locher, Armbanduhr; oder Aufgabe „Benennen“ aus Moca)
Nachsprechen	Intakt	Beeinträchtigt (vor allem für Phrasen oder ganze Sätze)	Allgemein beeinträchtigt	Weitgehend intakt (längere Wörter jedoch ohne semantisches Wissen)	Nachsprechen (z. B. lange zusammengesetzte Wörter wie „Hallenfußballweltmeisterschaft“; Sätze Nachsprechen aus Moca, MMST)
Lesen	Intakt	Phonologische Dyslexie (Schwierigkeiten beim Lesen von Pseudowörtern)	Phonologische Dyslexie	Oberflächendyslexie (Schwierigkeiten beim Lesen unregelmäßig ausgesprochener Wörter, z. B. Garage, beige, Tal)	Vorlesen lassen (z. B. Textabschnitt oder Satz)
Schreiben	Intakt	Phonologische Dysgraphie	Phonologische Dysgraphie	Oberflächendysgraphie (z. B. Quark wird „Gwarg“, Garage wird Garasche geschrieben)	Schreiben nach Diktat (z. B. einzelne Worte, ganze Sätze)

bvFTD Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz, *lvPPA* logopenische Variante der PPA, *MMST* Mini Mental Status Test, *nvPPA* agrammatische oder nichtflüssige Variante der PPA, *PPA* primär progressive Aphasie, *svPPA* semantische Variante der PPA, *WF* Wortflüssigkeit

10.000 Wiederholungen statt 2 bis 29 beim Gesunden). Eine genetische Testung besonders auf die drei häufigsten Mutationen *C9orf72/GRN/MAPT* ist zur Diagnosesicherung und im Hinblick auf eine mögliche Teilnahme an aktuellen Beobachtungs- und zukünftigen Therapiestudien sinnvoll.

Bei symptomatischen Patienten kann eine genetische Analyse von jedem Arzt in die Wege geleitet werden, wobei eine genetische Beratung angeboten werden muss. Werden die formalen Rahmenbedingungen der Probeneinsendung zur Mutationsanalyse eingehalten, werden bei Patienten der gesetzlichen Kranken-

versicherung die Kosten nach Erfahrung der Autoren für eine 25 Kilobasen umfassende Panel-Diagnostik der wahrscheinlichsten Gene in aller Regel übernommen. Patienten der privaten Krankenversicherung hingegen sollten sich zunächst einen Kostenvoranschlag des Labors zusenden lassen und eine Kostenübernahme bei ihrer Krankenkasse beantragen.

Prädiktive Untersuchungen von Angehörigen dürfen nur durch Humangenetiker oder Ärzte mit entsprechender Zusatzausbildung bzw. fachgebundener Qualifikation veranlasst werden. Eine genetische Beratung vor und nach dem Er-

halt des Befundes ist hier obligatorisch. Zudem bestehen besondere Auflagen an die Dokumentation. Zu bedenken ist, dass derzeit keine spezifische Therapie für Träger von FTLD-auslösenden Mutationen zur Verfügung steht. Jedoch gibt es spezifische aktuelle und geplante Studien für Mutationsträger, weil hier kausale Therapieansätze nach aktuellem Stand der Wissenschaft besonders vielversprechend erscheinen.

Neben diesen Überlegungen sind etwaige Interessenkonflikte zwischen Patienten, den Angehörigen auch hinsichtlich des Rechtes auf Wissen und Nichtwissen und auch Interessenkon-

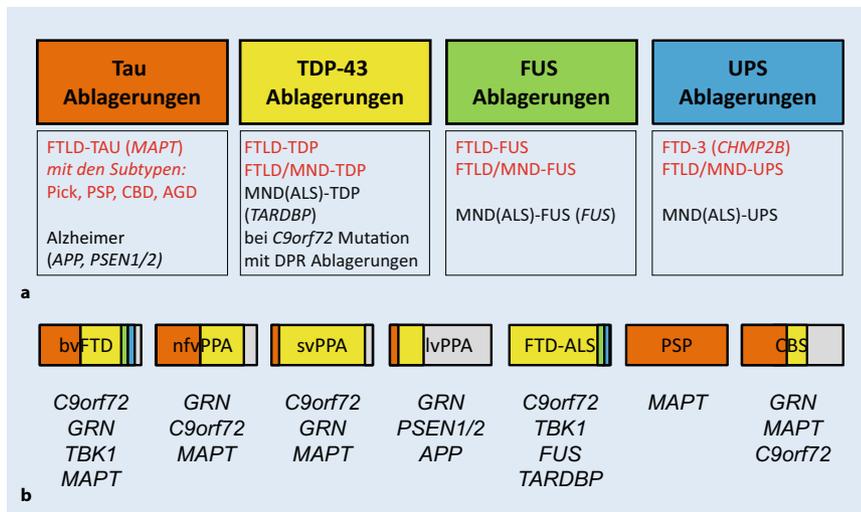


Abb. 1 ▲ Neuropathologische Einteilung der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD). **a** Bei der FTLD kommt es zu Ablagerungen von Tau oder TDP-43 und seltener FUS meist im Zytoplasma. In seltenen Fällen lassen sich Ablagerungen nur mit Markern für das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) wie p62 oder Ubiquitin selbst nachweisen. Gene mit pathogenen Mutationen sind in kursiv aufgeführt. Für FTLD-TDP (mit oder ohne MND) sind pathogene Mutationen in C9orf72, GRN, TBK1, VCP, OPTN, UBQLN2, TARDBP und anderen beschrieben, während für FTLD mit Tau-Pathologie außer den MAPT-Mutationen keine anderen kausalen Mutationen bekannt sind. Patienten mit MAPT-Mutation zeigen überwiegend das klinische Bild einer frontotemporalen Demenz (FTD) mit atypischem Parkinson-Syndrom und können selten auch als progressive supranukleäre Blickparese (PSP) oder Alzheimer-Demenz (AD) imponieren. Es ist umstritten, ob die Silberkornkrankheit („argyrophilic grain disease“, AGD) eine eigenständige Krankheit ist, weil sie meist mit AD-assoziierten Veränderungen neurofibrillärer Tangles (NFT), PSP oder einer kortikobasalen Degeneration (CBD) vergesellschaftet ist. **b** Die Häufigkeit der Tau-, TDP-43-, FUS- und UPS-Ablagerung (Farbcode siehe **a**) unterscheidet sich deutlich je nach klinischer Diagnose (erweitert nach [36]). Bei einem Teil der klinischen FTLD-Fälle zeigt die Autopsie typische AD-Pathologie (grau hinterlegt). Genetische Ursachen der FTLD-Subtypen sind nach Häufigkeit [18] sortiert, um eine Stufendiagnostik zu ermöglichen

flikte hinsichtlich möglicher Forschungsinteressen des Arztes zu beachten. Ein möglicher Ausweg für letztere Situation ist eine rein zu Forschungszwecken durchgeführte Diagnostik, die nach entsprechender Aufklärung nicht offenbart wird. So bleibt dem Patienten die Möglichkeit, sich in einer Studie zu engagieren, ohne sein Recht auf Nichtwissen aufgeben zu müssen.

Internationale Konsortien, die aus Deutschland durch die Kohortenstudien des FTLD-Netzwerks und des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) unterstützt werden, suchen mittels Exom- oder Genomsequenzierung nach kausalen Mutationen in weiteren Genen. In der europäischen Kohorte konnten bei C9orf72-, GRN- und MAPT-Mutationsträgern bereits ca. 15 Jahre vor dem erwarteten Erkrankungsbeginn Hirnatrophien in unterschiedlichen Mustern nachgewiesen werden [17]. Bei Mutationsträgern

ließen sich in psychologischen Tests bereits 5 Jahre vor Erkrankungsbeginn erste Einschränkungen nachweisen. Aus der klinischen Symptomatik des einzelnen Patienten lässt sich allerdings nur bedingt auf die Mutation schließen und umgekehrt [18]. Auch Presenilinmutationen (PSEN1 und PSEN2) zeigen sich klinisch teils als FTLD, wenn bevorzugt der Frontal- und/oder Temporallappen degenerieren, obwohl pathologisch klar eine Alzheimer-Krankheit vorliegt [19].

Neuropathologie

Die meisten neurodegenerativen Erkrankungen sind durch charakteristische extrazelluläre und/oder intrazelluläre Ablagerungen filamentöser Proteine gekennzeichnet. Viele dieser Proteine sind inzwischen bekannt und können mit spezifischen Antikörpern in Gewebsschnitten detektiert werden. Ablagerungen bislang unbekannter Proteine

können lediglich durch Nachweis von Proteinen des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) erkannt werden, die sich bei kompakten intrazellulären Einschlüssen nahezu jeglicher Art anlagern und den erfolglosen Versuch des Aggregatabbaus anzeigen. Der immunhistochemische Nachweis spezifischer Proteinaggregate erlaubt die neuropathologische Diagnose und Stratifizierung (Abb. 1a). Bei der FTLD enthalten die Aggregate ganz überwiegend die Proteine Tau oder TDP-43, seltener FUS und werden entsprechend FTLD-TAU, FTLD-TDP oder FTLD-FUS bezeichnet. Eine grobe Häufigkeitsverteilung der aggregierenden Proteine bei den unterschiedlichen klinischen Diagnosen findet sich in Abb. 1b. Da die Aggregate u. a. im präfrontalen Kortex lokalisiert sind, ist eine Biopsie dieser gut zugänglichen Region zur Sicherung der klinischen Diagnose zu Lebzeiten des Patienten prinzipiell denkbar.

Obwohl Tau eigentlich ein neuronenspezifisches axonales Protein ist, finden sich Aggregate aus hyperphosphoryliertem Tau nicht nur in Zellkörper und Fortsätzen von Neuronen, sondern auch in Gliazellen [20]. Die Art der Tau-Ablagerungen in unterschiedlichen Zelltypen und deren regionales Verteilungsmuster ermöglichen eine Subklassifikation der „Tauopathien“. So sind Tau-Ablagerungen in Form flammenartiger Fibrillen, sog. „neurofibrillary tangles“ (NFT), in kortikalen Arealen pathognomonisch für die AD (Abb. 2a). Kugelförmige neuronale Tau-Ablagerungen insbesondere in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus (sog. „Pick bodies“) definieren den Morbus Pick (Abb. 2b). Tau-Ablagerungen in den proximalen Fortsätzen von Astrozyten, die ihnen ein büschelförmiges Aussehen geben (sog. „tufted astrocytes“), sind charakteristisch für eine PSP (Abb. 2c). Plaqueartige Tau-Ablagerungen in den distalen Fortsätzen von Astrozyten (sog. astrozytäre Plaques) sind pathognomonisch für eine kortikobasale Degeneration (CBD), die sich klinisch meist als kortikobasales Syndrom (CBS) manifestiert (Abb. 2d). Gleichzeitig finden sich bei beiden Krankheiten auch neuronale Tau-Ablagerungen ähnlich der AD, die aber ein anderes Verteilungsmuster

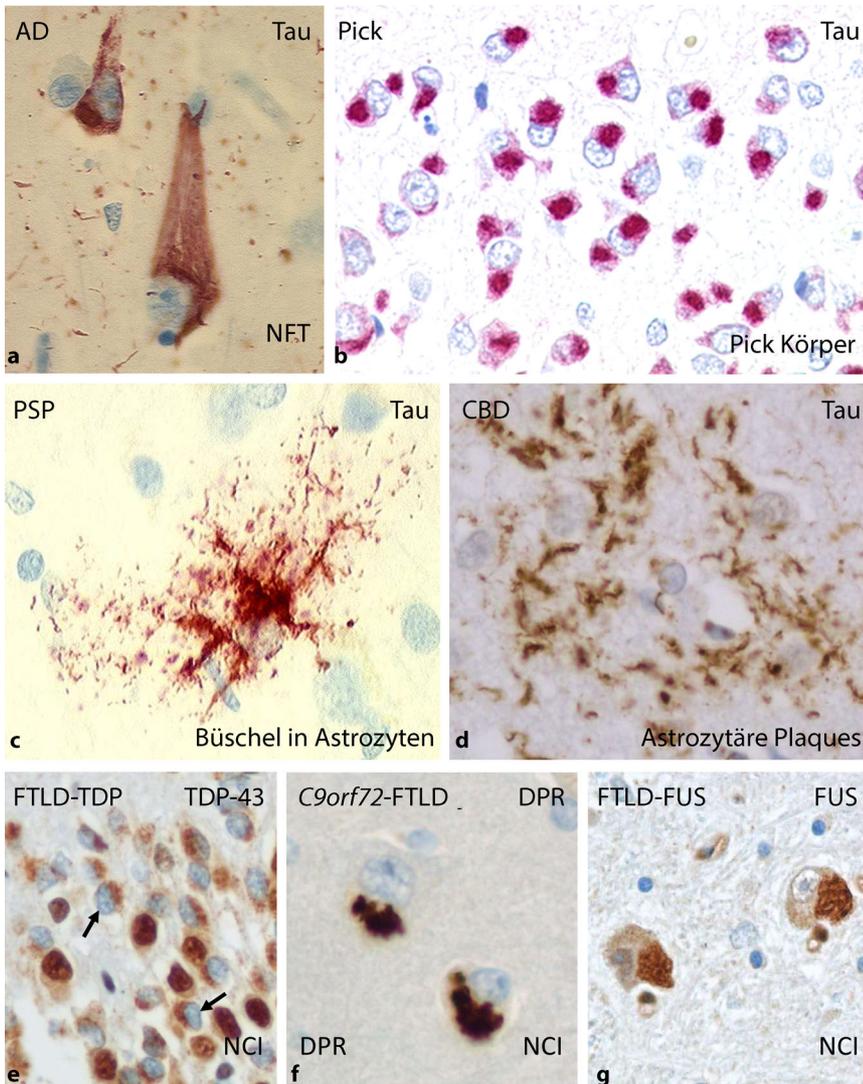


Abb. 2 ▲ Proteinablagerungen bei frontotemporaler Lobärdegeneration (FTLD). **a** Ablagerungen hyperphosphorylierten Tau-Proteins bei Alzheimer-Demenz (AD) finden sich in Form neurofibrillärer Tangles (NFT) und enthalten 3R- und 4R-Tau. **b** Die für die Pick-Krankheit pathognomonischen sphärischen Pick-Körper enthalten meist überwiegend 3R-Tau. **c** Astrozyten mit Büscheln (sog. „tufted astrocytes“) aus 4R-Tau sind diagnostisch für PSP. **d** 4R-Tau enthaltende plaqueartige Ablagerungen in Astrozyten finden sich bei der kortikobasalen Degeneration (CBD). **e** Überwiegend neuronale TDP-43-Ablagerungen finden sich bei FTLD-TDP und in geringerem Umfang auch bei AD. Im Gegensatz zu noch nicht betroffenen Zellen sind die Kerne von Zellen mit zytoplasmatischen TDP-43-Aggregaten frei von TDP-43 (Pfeile). **f** Bei *C9orf72*-Patienten finden sich neben TDP-43-Ablagerungen Aggregate aus fünf Dipeptid-repeat-Proteinen (DPR), am häufigsten aus dem hier gefärbten Poly-GA. **g** Neuronen mit zytoplasmatischen FUS-Aggregaten zeigen ebenfalls meist deutlich geringere Mengen an FUS im Zellkern. NCI/Neuronal cytoplasmic inclusion

aufweisen und sich auch ultrastrukturell unterscheiden.

TDP-43 ist in gesunden Zellen ganz überwiegend im Zellkern lokalisiert, wo es die Genexpression und den RNA-Stoffwechsel reguliert. Bei den TDP-43-Krankheiten kommt es meist in Neuronen, aber auch in Gliazellen zu einer Umverteilung von TDP-43 vom Zellkern ins Zytoplasma, wo es aggregiert.

Bei der FTLD-TDP ist dies besonders gut in Neuronen der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus im Hippokampus zu sehen (Abb. 2e). Auch bei ca. 90 % der Patienten mit ALS finden sich TDP-43-Ablagerungen in Motoneuronen. Dabei korreliert die Dichte der TDP-43-Einschlüsse in frontotemporalen Regionen (bei FTD) bzw. dem Motorkortex und bulbären oder spinalen Motorneuronen

(bei ALS) sehr gut mit Nervenzellverlust und klinischer Symptomatik. Höchstwahrscheinlich führt eine Kombination aus nukleärem Funktionsverlust und zytoplasmatischer Aggregattoxizität zum Untergang der Zellen mit TDP-43-Einschlüssen. Pathogene Mutationen in *TARDBP*, dem TDP-43-kodierenden Gen, führen überraschenderweise überwiegend zu ALS mit TDP-43-Ablagerungen in Motoneuronen und nur selten einer reinen FTD [15]. Die meisten familiäre FTLD-Fälle mit TDP-43-Aggregaten werden dagegen durch Mutationen in *C9orf72*, *GRN* und einer Reihe anderer Gene ausgelöst. TDP-43-Ablagerungen finden sich außerdem in geringerem Umfang bei Tauopathien. So zeigen sich bei ca. einem Drittel der AD-Fälle neben den klassischen Tau- und A β -Aggregaten auch TDP-43-Ablagerungen [21], welche mit deutlich schlechterer kognitiver Funktion korrelieren.

Bei Patienten mit *C9orf72*-Mutation finden sich neben den TDP-43-Ablagerung noch Aggregate aus fünf verschiedenen Dipeptid-repeat-Proteinen (DPR: Poly-GA/GP/GR/PA/PR), die durch unkonventionelle Translation der GGGGCC-Repeat-Verlängerung in allen Leserahmen entstehen (Abb. 2f).

Bei den selteneren FUS-Krankheiten findet sich ebenfalls eine Verschiebung vom Kern in zytoplasmatische Aggregate (Abb. 2g), sodass wie bei TDP-43 vermutlich der Funktionsverlust im Zellkern zur Pathogenese beiträgt.

Pathomechanismen

Proteinaggregation

Obwohl ubiquitinmarkierte Einschlusskörper aus aggregierten Proteinen das pathologische Hauptmerkmal bei FTLD und anderen neurodegenerativen Erkrankungen sind, ist die Rolle dieser Aggregate in der Pathogenese im Detail unklar (Abb. 3). Viele dieser intrazellulären Einlagerungen (z. B. Tau, α -Synuklein) enthalten ebenso wie extrazelluläre β -Amyloid-Plaques (A β) bei AD und Prionprotein („PrP scrapie“) amyloidartige Fibrillen aus geordneten β -Faltblatt-Strukturen. Bei der Aggregation von TDP-43 und FUS scheint

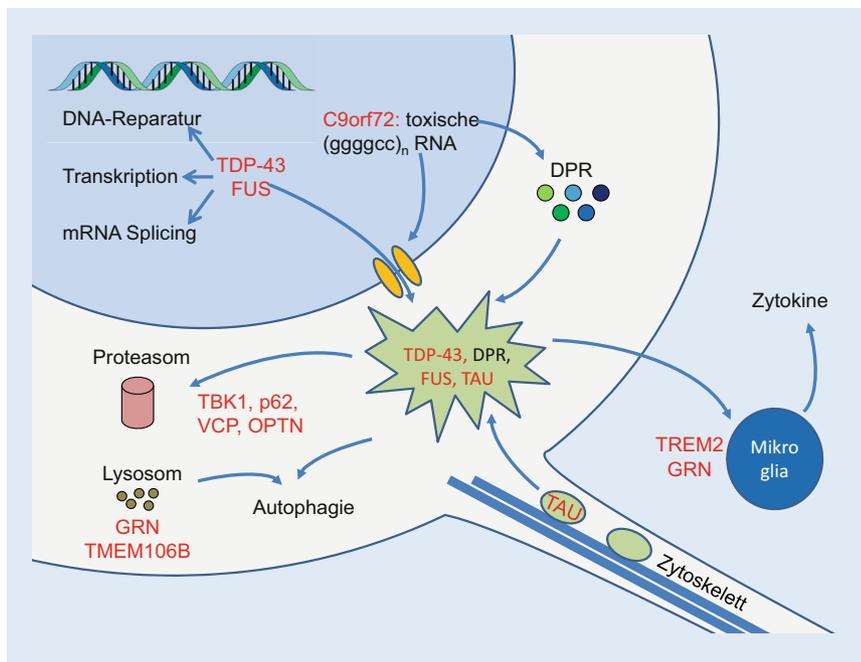


Abb. 3 ▲ Molekulare Mechanismen der FTLD. Schema eines Neurons mit Zellkern und Axon. Seltene Mutationen in TDP-43, FUS oder MAPT/TAU begünstigen die Aggregation der veränderten Proteine, aber bei den meisten Patienten aggregieren diese Proteine in Abwesenheit einer Mutation. Auch lösliche Oligomere können bereits die Neuronenfunktion beeinträchtigen. Zytoplasmatische Mislokalisierung von TDP-43 oder FUS stört die normale Funktion dieser Proteine im Kern und beeinflusst so die neuronale Genexpression auf verschiedenen Ebenen. Umverteilung von Tau aus dem Axon ins somatodendritische Kompartiment stört die Zytoskelettfunktion. Durch die *C9orf72*-Repeat-Verlängerung entstehen toxische RNA-Moleküle, die in ebenfalls toxische DPR-Proteine übersetzt werden. Aggregate überlasten den proteasomalen oder autophagozytären Proteinabbau. Aktivierte Mikroglia räumt apoptotische Zellen und Aggregate ab, trägt aber durch die chronische Inflammation vermutlich ebenfalls zur Schädigung mit bei. Wahrscheinlich sind bei sporadischen Patienten mehrere der gezeigten Mechanismen an der Pathogenese beteiligt, während bei Patienten mit pathogener Mutation einer der Wege führend ist

die Interaktion mit RNA in sog. „stress granules“ ein wichtiger Zwischenschritt zu sein [22]. Pathogene Mutationen in *TARDBP*/TDP-43 und *MAPT*/Tau beschleunigen die Aggregation in vitro deutlich. Vermutlich führt eine Kombination aus Funktionsverlust der falsch lokalisierten und aggregierten Proteine (Tau, TDP-43 und FUS) und direkte Toxizität der Aggregate zum Untergang der Zellen.

Bei TDP-43 und Tau korreliert die regionale Häufigkeit der Ablagerungen sehr gut mit dem Nervenzellverlust. Ob die kompakten Einschlüsse jedoch selbst zytotoxisch sind, ist umstritten. Bei vielen aggregierenden Proteinen (z. B. Tau und A β) entfalten wohl kleinere, noch lösliche Vorstufen eine toxische Wirkung. Für A β sind toxische Oligomere aus 2 bis 48 A β -Peptiden beschrieben, die unter anderem die synaptische Plastizität

stören [23]. Die Frage nach der dominanten toxischen Konformation hat erhebliche Konsequenzen für die Entwicklung von Therapieansätzen, weil die pharmakologische Auflösung kompakter Aggregate mit möglicher Ausschwemmung von Oligomeren den Krankheitsprozess im schlimmsten Fall sogar negativ beeinflussen könnte.

Wie intrazelluläre Proteinaggregate zum Zelltod führen, ist nicht sicher geklärt. Ein wahrscheinlicher Faktor ist die Überlastung der zellulären Abbausysteme. Vor allem der rasche Proteinabbau von Signalmolekülen durch das Proteasom ist für die Regulation vieler zellulärer Funktionen entscheidend, insbesondere auch an der Synapse [24].

Autophagie und Lysosomen

Dominant vererbte aggregationsfördernde pathogene Mutationen sind ein beeindruckender Beleg für die Rolle der Aggregate, erklären aber nur einen sehr kleinen Teil familiärer FTLD-Fälle. Bei den meisten familiären FTLD-Fällen ist vermutlich primär der Proteinabbau durch Mutationen in anderen Genen gestört.

Pathogene *GRN*-Mutationen (meiste Frameshift- oder Nonsense-Mutation) gehen mit einem ca. 50 % reduzierten Spiegel von GRN in Plasma und CSF einher, sodass Mutationsträger per ELISA identifiziert werden können. Der Verlust eines *GRN*-Allels führt zu FTLD mit TDP-43-Ablagerungen, während der sehr seltene Verlust beider Allele eine lysosomale Speicherkrankheit mit Lipofuszinablagerung (neuronal Ceroid-Lipofuszinose 11) nach sich zieht [25]. Obwohl Progranulin in den Lysosomen stark angereichert ist, ist die genaue Rolle für die Lysosomenfunktion noch nicht verstanden. Varianten in *TMEM106B*, einem anderen lysosomalen Protein, begünstigen oder verhindern die Ausbildung einer FTLD vergleichbar mit der Rolle des ApoE4-Polymorphismus bei AD [26].

Der lysosomale Abbau vieler intrazellulärer Aggregate wird durch sog. Autophagie eingeleitet. Dieser Mechanismus ist normalerweise für den Abbau defekter Zellorganellen, wie z. B. Mitochondrien, verantwortlich und ist bei der Parkinson-Krankheit am besten untersucht, spielt aber vermutlich bei vielen neurodegenerativen Krankheiten eine große Rolle. Bei einigen familiären FTLD-Fällen finden sich Mutationen in den Autophagie-Schlüsselenzymen *SQSTM1*/p62, *VCP*, *TBK1* und *OPTN* [27]. Gestörter Proteinabbau könnte damit sowohl Ursache als auch Folge der Aggregation sein.

„Seeding“ und „spreading“

Bei der sehr seltenen Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und anderen Varianten der transmissiblen spongiformen Enzephalopathie wurde erstmals gezeigt, dass Proteinaggregate infektiös sein können (sog. Prionen) und nach iatrogenem Übertragung oder durch orale Aufnahme bei Ge-

sunden mit langer Latenz zu rasch progredienter Neurodegeneration führen. Das aggregierte infektiöse Prionprotein induziert in einer Kettenreaktion die Umfaltung und Aggregation des löslichen zellulären Prionproteins (PrP^c) in Proteinase-K-resistente unlösliche Aggregate (PrP^{Sc}; [28]). Inzwischen hat man bei TDP-43 und FUS prionartige Domänen identifiziert, die unter anderem durch eine starke Häufung der Aminosäuren Glycin, Asparagin und Glutamin charakterisiert sind.

Auch wenn der orale Übertragungsweg nach allem heutigen Wissen eine prionspezifische Ausnahme ist, beobachtet man einen ähnlichen Mechanismus der aggregatinduzierten Konformationsänderung, genannt „seeding“, in transgenen Mausmodellen bei A β , α -Synuklein und Tau und zumindest in Zellkultur auch bei TDP-43. Man nimmt an, dass kleinste Aggregatmengen oder ihre löslichen Vorstufen entlang synaptischer Verbindungen weitergegeben werden und so in den postsynaptischen Neuronen die Aggregation von bisher normal gefalteten Proteinen begünstigen, was die charakteristische regionale Ausbreitung („spreading“) der Aggregate bei AD (Tau) und PD (α -Synuklein) im Erkrankungsverlauf erklären könnte. Dies erlaubt bei beiden Krankheiten eine neuropathologische Stadieneinteilung, die mit der klinischen Symptomatik korreliert [29, 30]. Eine vergleichbare Stadieneinteilung wird auch für die TDP-43-Ausbreitung bei ALS und FTLD [31, 32] postuliert. Antikörperbasierte experimentelle Therapieansätze versuchen unter anderem die pathologische Ausbreitung der Proteinaggregation zu verhindern. Studien zur aktiven und passiven Taugerichteten Vakzinierung laufen bei AD- und PSP-Patienten (z. B. NCT02579252, NCT02460094, NCT02494024).

Zytoskelettstörung

Normalerweise bindet Tau an die Mikrotubuli in Axonen und stabilisiert sie so [20]. Alternatives Splicing erlaubt die Expression von Tau-Varianten mit 3 oder 4 Mikrotubuli-bindenden Regionen (genannt 3R- und 4R-Tau), welche die Affinität für Mikrotubuli regulieren. Norma-

lerweise werden 3R- und 4R-Tau im Verhältnis 1:1 gebildet. Tau-Aggregate können entweder nur 4R- (PSP, CBD), nur 3R- (Pick) oder eine Mischung aus 3R- und 4R-Tau enthalten (AD) und können mikroskopisch und ultrastrukturell sehr unterschiedliche Formen annehmen.

Viele pathogene Mutationen im Intron 10 von *MAPT* verschieben das Gleichgewicht zu 4R-Tau, was pathologisch mit überwiegender Aggregation von 4R-Tau assoziiert ist. Daneben sind kodierende Mutationen in den mikrotubulibindenden Regionen bekannt, die die Bindung an Mikrotubuli und damit deren Stabilisierung stören. Anhand natürlicher Polymorphismen im nichtkodierenden Bereich des *MAPT*-Gens kann man verschiedene Haplotypen unterscheiden, die teilweise das 3R/4R-Verhältnis beeinflussen und so das Risiko für PSP und CBS deutlich erhöhen, aber unvollständige Penetranz aufweisen.

Bei sporadischen FTLD-Tau-Fällen kommt es wie bei den familiären Fällen aus nicht genau geklärten Gründen zu einer starken Phosphorylierung des Tau-Proteins, welche ebenfalls die Mikrotubulibindung stört. Ungebundenes Tau aggregiert dann in Zellkörper und Zellfortsätzen. Daneben stört der damit verbundene Verlust von Tau im Axon vermutlich die axonale Funktion direkt.

Gestörter RNA-Metabolismus

Ein weiteres Motiv in der Fülle von FTLD-auslösenden Mutationen sind RNA-bindende Proteine (TDP-43, FUS und sehr seltene Mutation in *hnRNPA2B1* und *hnRNPA1*; [16]). TDP-43 ist in gesunden Neuronen fast vollständig im Zellkern lokalisiert und bindet dort an etwa ein Drittel aller RNA-Moleküle. Zytoplasmatische Aggregation und damit Verlust von TDP-43 im Zellkern stört so die Homöostase und die Prozessierung (Splicing) sehr vieler Gene.

Hunderte Kopien der repetitiv verlängerten GGGGCC-Sequenz bei *C9orf72*-Mutationsträgern könnten ähnlich fatale Konsequenzen haben. Die verlängerte Repeat-RNA findet man bei *C9orf72*-Patienten hoch konzentriert in winzigen Foci im Zellkern, wo sie wahrscheinlich viele RNA-bindende Proteine sequestriert,

was wiederum den neuronalen RNA-Stoffwechsel und die Genexpression stören könnte.

Neuroinflammation

Wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet man bei FTLD ausgeprägte Mikroglia-Aktivierung und reaktive Astroglie. Pathogene Mutationen in GRN und TREM2 legen eine kausale Rolle der Mikroglia bei FTLD nahe, weil beide Proteine besonders in Mikroglia exprimiert werden und deren Aktivierung und Phagozytosefähigkeit beeinflussen [27, 33, 34].

Kürzlich wurden heterozygote Varianten in TREM2 als Risikofaktor für AD und FTLD entdeckt [27]. Sehr seltene homozygote TREM2-Mutationen lösen atypische FTLD mit Knochenzysten aus (erstmalig beschrieben als Nasu-Hakola-Krankheit). *TREM2* kodiert für einen Rezeptor auf Mikroglia und Monozyten, der die Phagozytose reguliert.

Therapiemöglichkeiten

Antidementiva wie für die symptomatische Therapie der AD stehen für die FTLD nicht zur Verfügung. Acetylcholinesterasehemmer verbessern die Kognition bei bvFTD nicht und gelegentlich wird sogar eine Verschlechterung der Verhaltenssymptomatik unter Donepezil beobachtet [35]. Einzelne Studien suggerieren einen möglichen positiven Effekt von Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) und Neuroleptika auf Verhaltenssymptome, insgesamt ist das Bild der Studien jedoch uneinheitlich (Übersicht in [35]). Nach der aktuellen S3-Leitlinie Demenz existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit FTD, sodass keine Behandlungsempfehlung gegeben werden kann (Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb; S3-Leitlinie Demenz). Aufgrund der limitierten Effekte symptomatischer Therapien sollten nichtmedikamentöse Strategien ausgeschöpft werden, wie z. B. Beratung und Unterstützung der Angehörigen und Sprachtherapie bei PPA, um das Leben der Patienten und Angehörigen durch gute Pflege und technische

Infobox 1 Weiterführende Informationen und Adressen

- Munich Memory Alliance (<http://www.memoryalliance.de/index.php/beteiligte-ambulanzen>)
- Gedächtnisambulanz des Instituts für Schlaganfall- und Demenzforschung (www.isd-muc.de); Neurologische Klinik und Poliklinik (http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-und-Poliklinik-fuer-Neurologie/de/Klinik/Neurologische_Poliklinik/Kognitive_Neurologie/Sprechstunde/)
- Neurobiobank München (http://www.neuropathologie.med.uni-muenchen.de/neurobiobank_muenchen/qrcode/index.html)
- Die DESCRIBE-FTD-Studie findet an den DZNE-Standorten Berlin, Bonn, Göttingen, Magdeburg, München, Rostock und Tübingen statt (Prof. Anja Schneider, Bonn: anja.schneider@dzne.de). Informationen zur KNDD-Kohorte finden sich unter www.ftld.de

Hilfen möglichst angenehm, unkompliziert und sicher zu gestalten. Die Bedürfnisse in der Angehörigenberatung differenzieren aufgrund der Krankheitssymptomatik deutlich von denen der Angehörigen von AD-Patienten. Gute Angehörigenarbeit hilft Nihilismus zu vermeiden. Besonders für Patienten mit bekannter pathogener Mutation ist eine Überweisung an große Zentren zum Einschluss in klinische Studien sinnvoll.

Generell sind Zentren des DZNE sowie Gedächtnisambulanzen (■ **Infobox 1**) Anlaufstellen für die klinische Einordnung mittels neuropsychologischer Untersuchung, Liquordiagnostik sowie strukturell und funktionell bildgebender Verfahren.

Derzeit werden Studien zur pharmakologischen Aktivierung der GRN-Expression durchgeführt (NCT02149160; NCT01835665). Mehrere Studien versuchen Tau-Aggregation bei AD und FTLN-Patienten zu hemmen. Studien zur Antisense-basierten Hemmung des GGGGCC-Repeats bei *C9orf72*-Patienten sind in Planung. Für eine gute Planung von Therapiestudien ist die Untersuchung des natürlichen Verlaufs und Gewinnung von Bioproben bei sporadischen Patienten und Mutationsträgern in Longitudinalstudien entscheidend. In Europa ist hier die „genetic frontotempo-

ral dementia initiative“ (GENFI) aus dem University College London (UCL) vorbildlich, aber auch in Deutschland gibt es multizentrische Studien im Rahmen des FTLN-Netzwerks des Kompetenznetzes Neurodegenerative Demenzen (KNDD) und der neu etablierten FTD-Kohorte des DZNE (DESCRIBE-FTD).

Viele lokale Verbände der Alzheimer-Gesellschaft bieten spezielle Gruppen für FTD-Patienten an. Dies ist sehr sinnvoll, da sich die Symptomatik und damit auch die Probleme von FTD- und AD-Patienten und deren Angehörige deutlich unterscheiden. Durch die stetig wachsende Zahl bekannter Risikogene für FTLN wird eine fundierte genetische Beratung in Zukunft noch wichtiger werden, weil die ersten kausalen Therapiestudien vermutlich auf Patienten mit den häufigsten genetischen Formen zielen werden. Es bleibt zu hoffen, dass sich positive Ergebnisse in aktuellen oder in naher Zukunft durchgeführten Studien zeigen werden.

Keypoints

- FTLN fällt durch Sprach- und Verhaltensänderungen oder extrapyramidale Symptome auf.
- Hohe Erbllichkeit und variable Ausprägung erfordern eine breite Familienanamnese von neurologischen (ALS, atypischer Parkinson) und psychiatrischen (atypische Psychosen) Erkrankungen.
- Untersuchung der häufigsten dominanten Mutationen in *C9orf72*, *GRN* und *MAPT*.
- Mutationen korrelieren stärker mit neuropathologischen Veränderungen als mit klinischen Symptomen.
- *GRN*-Mutationen stören Mikroglia- und Lysosomenfunktion und verursachen TDP-43-Ablagerungen (oft mit *nvPPA*).
- GGGGCC-Repeat-Verlängerung in *C9orf72* führt zu Translation aggregierender Dipeptid-repeat-Proteine (DPR) und TDP-43-Ablagerungen (oft mit ALS).
- *MAPT*-Mutationen fördern die Tau-Aggregation direkt oder verschieben das Verhältnis der 3R- und 4R-Isoformen (oft mit atypischer Parkinson-Symptomatik).

- Einschluss von Patienten in die FTLN-Kohorten des DZNE oder KNDD für Therapiestudien und zur Identifikation neuer Gene und Biomarker.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Edbauer

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Feodor-Lynen-Str. 17, 81377 München, Deutschland
dieter.edbauer@dzne.de

Danksagung. Wir danken Benjamin Schwenk für kritische Kommentare zum Manuskript.

Förderung. K. Bürger und D. Edbauer werden von der Legerlotz-Stiftung unterstützt. D. Edbauer erhält außerdem eine Förderung des European Research Councils.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Bürger, T. Arzberger, J. Stephan, J. Levin und D. Edbauer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Rabinovici GD, Miller BL (2010) Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 24(5):375–398
2. Kertesz A, Kalvach P (1996) Arnold Pick and German neuropsychiatry in Prague. *Arch Neurol* 53(9):935–938
3. Rascovsky K et al (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134(Pt 9):2456–2477
4. Gorno-Tempini ML et al (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76(11):1006–1014
5. Harciarek M, Cosentino S (2013) Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *Int Rev Psychiatry* 25(2):178–196
6. Diehl-Schmid J, Knels C, Danek A (2009) Chronic progressive aphasia. *Nervenarzt* 80(12):1452–1461

7. Brown R, McNeill D (1966) The „tip of the tongue“ phenomenon. *J Verbal Learning Verbal Behav* 5(4):325–337
8. Morris JC et al (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39(9):1159–1165
9. Huber W et al (1983) AAT-Aachener Aphasie Test. Hogrefe, Göttingen
10. Hodges JR et al (2008) Repeat and Point: differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia. *Cortex* 44(9):1265–1270
11. Stamelou M et al (2015) The frontal assessment battery is not useful to discriminate progressive supranuclear palsy from frontotemporal dementias. *Parkinsonism Relat Disord* 21(10):1264–1268
12. Levin J et al (2015) The association of aphasia and right-sided motor impairment in corticobasal syndrome. *J Neurol* 262(10):2241–2246
13. Burrell JR et al (2011) Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* 134(Pt 9):2582–2594
14. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J (2016) Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 12(3):175–185
15. Pottier C et al (2016) Genetics of FTLT: overview and what else we can expect from genetic studies. *J Neurochem* 138 Suppl (1):32–53. doi:10.1111/jnc.13622
16. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW (2013) Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* 79(3):416–438
17. Rohrer JD et al (2015) Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol* 14(3):253–262
18. Van Langenhove T et al (2013) Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTLT cohort. *JAMA Neurol* p:1–9
19. Kruger J et al (2012) Molecular genetic analysis of the APP, PSEN1, and PSEN2 genes in Finnish patients with early-onset Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 26(3):272–276
20. Kovacs GG (2015) Invited review: neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol* 41(1):3–23
21. Josephs KA et al (2016) Updated TDP-43 in Alzheimer's disease staging scheme. *Acta Neuropathol* 131:571. doi:10.1007/s00401-016-1537-1
22. Furukawa Y, Nukina N (2013) Functional diversity of protein fibrillar aggregates from physiology to RNA granules to neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta* 1832(8):1271–1278
23. Viola KL, Klein WL (2015) Amyloid beta oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol* 129(2):183–206
24. Bingol B, Sheng M (2011) Deconstruction for reconstruction: the role of proteolysis in neural plasticity and disease. *Neuron* 69(1):22–32
25. Smith KR et al (2012) Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. *Am J Hum Genet* 90(6):1102–1107
26. Van Deerlin VM et al (2010) Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nat Genet* 42(3):234–239
27. Majcher V et al (2015) Autophagy receptor defects and ALS-FTLD. *Mol Cell Neurosci* 66(Pt A):43–52
28. Aguzzi A, Rajendran L (2009) The transcellular spread of cytosolic amyloids, prions, and prionoids. *Neuron* 64(6):783–790
29. Braak H et al (2006) Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 112(4):389–404
30. Braak H et al (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24(2):197–211
31. Brettschneider J et al (2014) TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *Acta Neuropathol* 128(3):423–437
32. Brettschneider J et al (2014) Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). *Acta Neuropathol* 127(3):423–439
33. Lue LF, Schmitz C, Walker DG (2015) What happens to microglial TREM2 in Alzheimer's disease: Immunoregulatory turned into immunopathogenic? *Neuroscience* 302:138–150
34. Cenik B et al (2012) Progranulin: a proteolytically processed protein at the crossroads of inflammation and neurodegeneration. *J Biol Chem* 287(39):32298–32306
35. Tsai RM, Boxer AL (2016) Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem* 138(Suppl 1):211–221
36. Irwin DJ, Trojanowski JQ, Grossman M (2013) Cerebrospinal fluid biomarkers for differentiation of frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 5:6

Dr. Grimm erhält den 6. NCL-Forschungspreis

Die NCL-Stiftung vergibt den mit 50.000 Euro dotierten 6. NCL-Forschungspreis an Dr. Christian Michael Grimm vom Pharmazie Department der LMU München.

Dr. Grimm und sein Team entwickeln neuartige Methoden für die Neuronale-Ceroid-Lipofuszinose-(NCL-)Forschung, um die Funktion von Membranproteinen - wie dem NCL-Protein CLN3 - im Lysosom zu untersuchen und therapeutische Wirkstoffe zu identifizieren, die den CLN3 Verlust kompensieren können. Die Ergebnisse des Forschungsprojekts von Dr. Grimm sind wichtig, um im nächsten Schritt ein Medikament gegen die tödliche Kinderdemenz NCL zu entwickeln.

Oft ist das CLN3-Protein im Patienten komplett zerstört. Deshalb könnte es ein vielversprechender therapeutischer Ansatz sein, Substanzen zu finden, die die Funktion von CLN3 übernehmen und das defekte Protein ersetzen. Kandidaten dafür gibt es bereits, und Dr. Grimm und Kollegen hoffen, die Erkenntnisse auf diesem Gebiet mit weiteren Arbeiten voranzubringen.

Die NCL ist die häufigste Form von Kinderdemenz. Die bisher unheilbare erbliche Stoffwechselkrankheit tritt bei etwa einem von 30.000 Neugeborenen auf und zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, die auf Fehlfunktionen der Lysosomen beruhen. NCL beginnt im Schulalter mit der Erblindung der Kinder. Es folgen Epilepsien und der allmähliche geistige und körperliche Abbau, was letztendlich zum Tod führt.

**Quelle: NCL-Stiftung,
www.ncl-stiftung.de**