

**Aus dem Lehrstuhl  
für Psychiatrie und Psychotherapie  
Direktor: Prof. Dr. med. H. E. Klein  
der Universität Regensburg**

# **Familiäre Häufung und Apo E Genotyp bei frontotemporaler Demenz in einem ambulan- ten Kollektiv**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von  
Miroslav Petkov**

**2008**

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	PD Dr. Hans Klünemann
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Gerd Schmitz
Tag der mündlichen Prüfung:	13.10.2009

Den Menschen, die immer an meiner Seite waren, als es nötig war  
in Dankbarkeit für Alles  
gewidmet.

# INHALT

1. Einleitung	1
2. Methodik	3
2.1 Neuropsychologische Testung und Beurteilungsskalen	4
2.1.1 Die CERAD – Testbatterie	4
2.1.2 Uhrentest	5
2.1.3 Global Deterioration Scale (GDS)	5
2.1.4 Hoehn-Yahr-Stadien	5
2.1.5 Hamilton Depression Scale (HAMD)	6
2.2 Differenzierung der Demenzformen	6
2.2.1 Diagnostik und Klassifikation der Frontotemporalen Demenz (FTD)	6
2.2.1.1 Lund-Manchester-Kriterien	7
2.2.1.2 Neary-Kriterien	9
2.2.1.3 FBI (Frontal Behavioral Inventory)	13
2.2.2 Diagnostik und Klassifikation der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)	15
2.2.2.1 ICD-10	15
2.2.2.2 DSM-IV	15
2.2.2.3 NINCDS-ADRDA	15
2.2.3 Diagnostik und Klassifikation der vaskulären Demenz (VD)	15
2.2.3.1 ICD-10	15
2.2.3.2 DSM-IV	15
2.2.3.3 NINDS-AIREN	16
2.2.3.4 ADDTC	16
2.2.4 Diagnostik und Klassifikation der Lewy-Body-Demenz (DLB)	16
2.3 Patientenkollektiv	16
2.4 Kontrollkollektiv	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Häufigkeit der FTD im Patientenkollektiv	24
3.2 Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht	25
3.3 FTD und Erkrankungsbeginn	26
3.4 Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht und Erkrankungsbeginn	27

3.5 ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten	31
3.6 ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv	32
3.7 Häufigkeit der ApoE4-Allele im Patientenkollektiv	33
3.8 Erkrankungsbeginn der FTD-Patienten im Bezug auf den ApoE-Genotyp	35
3.9 ApoE-Genotyp und MMSE-Wert	36
3.9.1 Aufschlüsselung des ApoE-Genotyps nach MMSE-Werten im Patientenkollektiv	36
3.9.2 ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten bis 26	38
3.9.3 ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten über 26	39
3.9.4 ApoE-Polymorphismus und MMSE-Wert im Kontrollkollektiv	40
3.10 ApoE-Genotyp und Geschlecht bei FTD-Patienten	41
3.11 ApoE-Genotyp und Geschlecht im Kontrollkollektiv	42
3.12 MMSE-Wert und Geschlecht im Patientenkollektiv	43
3.13 MMSE-Wert und Geschlecht im Kontrollkollektiv	44
3.14 Familienanamnese Demenz im Patientenkollektiv	45
3.15 Familienanamnese Demenz bei FTD-Patienten	46
3.16 Familienanamnese Demenz im Kontrollkollektiv	47
3.17 Familienanamnese Demenz und ApoE Genotyp bei FTD-Patienten	48
3.18 Familienanamnese Demenz und ApoE-Genotyp im Kontrollkollektiv	50
3.19 Geschlecht und Familienanamnese Demenz bei FTD-Patienten	51
4 Diskussion	52
5. Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	
Lebenslauf	

# 1 Einleitung

Dementielle Störungen können unterschiedlich klassifiziert werden. Die einzelnen Klassifikationsschemen beziehen sich dabei immer auf Gruppen von Störungen, die bestimmte Eigenschaften aufweisen.

Die Frontotemporale Demenz (FTD), auch Frontal Lobe Dementia genannt, ist nach der Demenz vom Alzheimer-Typ und der vaskulären Demenz die dritthäufigste Demenz, obgleich sie eine relativ neue Demenz-Kategorie darstellt. Sie beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen, die durch die Degeneration von Nervenzellen, insbesondere von Zellen des Frontal- und Temporallappens des Gehirns charakterisiert wird.<sup>1</sup>

Aufgrund der Strukturen, die sich im frontalen und temporalen Lappen befinden und Urteilsvermögen und soziales Verhalten kontrollieren, entwickeln Personen mit FTD Schwierigkeiten in sozialen und gesellschaftlichen Lebensbereichen, was sich vorrangig in einem zunehmend unangemessenen sozialen Verhalten manifestiert. Neben der Persönlichkeitsveränderung gehen mit FTD weitere Symptome wie Sprachverlust, sich wiederholendes Verhalten, übermäßiger Appetit und akinetisch-rigide Symptomatik einher. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf kann zudem die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigt sein. Anhand dieser Symptomatik wird anstelle von FTD oft fälschlicherweise ein psychisches Problem, Demenz vom Alzheimer-Typ oder Parkinson diagnostiziert.<sup>2</sup>

Daher ist eine richtige Diagnosestellung von wesentlicher Bedeutung, wobei folgende Punkte eine zentrale Stellung einnehmen sollten:

- Anamnese und eine ausführliche neurologische Untersuchung
- Neuropsychologische Untersuchung bezüglich Sprache, Verhaltensmuster, Gedächtnis und hinsichtlich visuelles und räumliches Orientierungsvermögen

- Bildgebende Verfahren wie MRI (magnetic resonance imaging), PET (positron emission tomography) oder SPECT (single photon emission computed tomography) um festzustellen wo und wie ausgeprägt Hirnregionen atrophiert sind bzw. ob Hypometabolismus vorliegt.<sup>2</sup>

Der Begriff FTD umfasst folgende spezifische Störungen:

- Morbus Pick
- Kortikobasale Degeneration
- Primär progressive Aphasie
- Semantische Demenz
- Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus-17
- Progressive Supranukleäre Lähmung (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)
- FTD/MND (FTD mit Motor Neuron Disease), auch bekannt als ALS (Amyotrophe Lateralsklerose oder Lou Gehrig's Krankheit) mit Demenz.<sup>2</sup>

Ziel der FTD Forschung ist es den Ursprung der Krankheit zu ergründen, in der Hoffnung die Krankheit dadurch lindern oder sogar heilen zu können.

In verschiedenen Studien wurde sowohl nach Hinweisen auf krankheitsverursachende Gene als auch nach Zusammenhängen zwischen Genpräsenz und Krankheitsverlauf gesucht.

Gene die mit FTD in Zusammenhang gebracht werden vermutet man auf den Chromosomen 17, 9 und 3.<sup>1-5</sup>

Die Bedeutung des Apolipoprotein E Gens ist umstritten.<sup>5-7</sup> Obgleich bei der Alzheimerschen Krankheit (AD) die Präsenz des Apo ε4 Allels ein bekannter Risikofaktor ist, der das Erkrankungsalter senkt<sup>8,9</sup>, so ist es bisher noch unklar welche Rolle Apo ε4 bei FTD-Patienten spielt.

Auch die vorliegende Studie beschäftigt sich primär mit den genetischen Hintergründen der Krankheit. Der Schwerpunkt wurde dabei insbesondere auf die familiäre Disposition und die Geschlechtsverteilung sowie auf das Apolipoprotein E (ApoE) mit seinen Allelkombinationen gelegt.

## 2 Methodik

Die Daten für diese Studie wurden retrospektiv anhand von Patientenakten der Gedächtnisambulanz des Bezirksklinikums Regensburg erhoben. Von jeder Akte wurden das Alter des Patienten und der Erkrankungsbeginn entnommen. Das Geschlecht des Patienten, Laborwerte, der Apolipoprotein E Genotyp, die Diagnose, das Ergebnis bildgebender Verfahren und der MMSE-Wert wurden ebenso erfasst. Alle entnommenen Daten wurden in einer EXCEL-Datei zur weiteren Auswertung geordnet. Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) durchgeführt.

Durch die lange Archivzeit, bei manchen Akten bis zu neun Jahren, und dem zwischenzeitlichen Wechsel der leitenden Ärzte wiesen die Akten allerdings Unterschiede in der Ausführlichkeit bezüglich der verschiedenen für uns relevanten Details auf, da jeder Arzt andere Schwerpunkte setzte. Standardmäßig wurden jedoch in jeder Akte Daten zu folgenden Punkten festgehalten:

- Allgemeinanamnese, Eigen- und Fremdanamnese
- Körperliche Untersuchung
- Apparative Diagnostik
- Laboruntersuchungen
- Neuropsychologische Tests (CERAD, Uhrentest)

Teilweise wurden zusätzlich neuropsychologische Beurteilungsskalen wie der Frontal Behavior Inventory (FBI), die Global Deterioration Scale (GDS), die Hamilton Depressen Scale (HAMD) oder die Hoehn-Yahr-Stadien verwendet.

Die Einteilung der Demenzformen erfolgte unter anderem mit Hilfe unterschiedlicher Kriterien wie den Lund-Manchester-, Neary-, ICD-10-, DSM-IV-, NINCDS-ADRDA-, NINDS-AIREN-, ADDTC- und McKeith Kriterien, die ebenso wie die verschiedenen neuropsychologischen Beurteilungsskalen im Folgenden noch näher erläutert werden.

## 2.1 Neuropsychologische Testung und Beurteilungsskalen

- **2.1.1 Die CERAD - Testbatterie**

Das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) <sup>10,11</sup> prüft die Bereiche Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis, die bei Demenzpatienten am schnellsten beeinträchtigt sind. Folgende Einzeltests sind in der Testbatterie eingeschlossen:

- ✓ **Verbale Flüssigkeit**

Aufzählung möglichst vieler Tiere innerhalb einer Minute zur Beurteilung der Sprachproduktion und des semantischen Gedächtnises.

- ✓ **Boston Naming Test**

Benennen von Zeichnungen um unter anderem die visuelle Wahrnehmung zu testen.

- ✓ **Mini-Mental State Examination (MMSE)**

Screeningverfahren zur Erfassung mittelschwerer kognitiver Störungen und zur Einschätzung des Schweregrads einer Demenz, das die Bereiche Orientierung, Aufmerksamkeit, Kalkulie, Wortfindung, Praxie sowie Graphie umfasst.

- ✓ **Wortliste Gedächtnis**

Verzögerte Wiedergabe der Wortliste zur Testung des verbalen episodischen Gedächtnises, d.h. wie viel der in der Wortliste Gedächtnis neu erlernten verbalen Information nach einer bestimmten Zeit reproduziert werden kann.

- ✓ **Wortliste Abrufen**

Dreimaliges Lesen und anschließendes Abrufen von jeweils zehn zusammenhanglosen Wörtern zur Beurteilung der Fähigkeit neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen.

- ✓ **Wortliste Intrusionen**

Als Intrusionen zählen beim Erinnern fälschlicherweise genannte Wörter, die nicht in der Wortliste enthalten waren.

✓ **Wortliste Savings**

Die Savings stellen einen Wert für die Behaltensleistung dar und berechnet sich nach einer komplexen Formel, in die das vom Probanden erzielte Ergebnis in der Wortliste Abrufen und in der Wortliste dritter Durchgang mit eingeht.

✓ **Diskriminabilität**

Differenzierung der zehn zuvor erlernten Zielwörter von den zusammen mit den Zielwörtern präsentierten zehn Distraktorwörtern.

✓ **Konstruktive Praxis**

Abzeichnen von vier geometrischen Strichzeichnungen von zunehmender Komplexität (Kreis, Raute, überlappende Rechtecke, Würfel) zur Einschätzung der räumlichen Vorstellung des Probanden.

✓ **Konstruktive Praxis Abrufen**

Verzögerte Wiedergabe der geometrischen Figuren.

✓ **Konstruktive Praxis Savings**

Wert für die nonverbale Behaltensleistung.

• **2.1.2 Uhrentest**

Der Uhrentest überprüft das planerische und visuell – räumliche Denken zusammen mit abstraktem Denken. Obwohl er Hinweise auf kognitive Beeinträchtigungen gibt, erlaubt er keine Rückschlüsse auf die Demenzform.<sup>12-14</sup>

• **2.1.3 Global Deterioration Scale (GDS)**

Die Global Deterioration Scale (GDS) ist eine Fremdbeurteilungsskala, die es erlaubt, den globalen Schweregrad kognitiver Störungen bei Demenzen in sieben Stufen einzuschätzen.<sup>15</sup>

• **2.1.4 Hoehn-Yahr-Stadien**

Die Hoehn-Yahr-Stadien dienen zur Quantifizierung einer Parkinson-Symptomatik.

• **2.1.5 Hamilton Depression Scale (HAMD)**

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist eine häufig verwendete Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Da

einzelne Symptome allerdings sowohl im Rahmen einer Depression als auch einer Demenz vorkommen können, schließt ein hoher Depressionsscore das Vorliegen einer Demenz nicht aus. Darüberhinaus können depressive Patienten, ebenso wie Demenzpatienten, durchaus auch Beeinträchtigungen bei Testungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit zeigen. Die Abgrenzung depressiver Störungen gegenüber demenziellen Beeinträchtigungen ist daher von wesentlicher Bedeutung.<sup>16</sup>

## **2.2 Differenzierung der Demenzformen**

- **2.2.1 Diagnostik und Klassifikation der Frontotemporalen Demenz (FTD)**

Zur Diagnose der FTD wurde die Lund-Manchester-Klassifikation (The Lund and Manchester Groups 1994) und die Neary-Kriterien (Neary et al. 1998) eingesetzt.

✓ 2.2.1.1 Lund-Manchester-Kriterien<sup>17</sup>

<b>Kernsymptome</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• schleichender Beginn und langsame Progredienz Veränderungen von Persönlichkeit und Verhalten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• früher Verlust der Krankheitseinsicht und Selbstkontrolle</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• früher Verlust der Urteilsfähigkeit</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• frühe Zeichen der Enthemmung (Aggressivität, Rastlosigkeit, unangemessene Witzeleien, ungebremste Sexualität)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablenkbarkeit und Impulsivität</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• psychische Rigidität</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stereotypes, perseverierendes Verhalten</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperoralität (verändertes Essverhalten, Bulimie, exzessives Rauchen, Alkoholismus)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Utilisationsverhalten“ (ungebremste, automatische Benutzung aller erreichbaren Gegenstände)</li> </ul>
<b>Affektive Symptomatik</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• emotionale Stumpfheit und Desinteresse, Verlust der Empathie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angst, Depression</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• emotionale Labilität, exzessive Sentimentalität</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bizarre Hypochondrie, überwertige Ideen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amimie, Aspontaneität</li> </ul>
<b>Störungen der Sprache</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zunehmende Sprachverarmung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stereotype Phrasen, Palilalie, Echolalie, später Mutismus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• vergleichsweise gut erhaltene räumliche Orientierung und praktische Fähigkeiten</li> </ul>
<b>Körperlich-neurologische Symptome</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits im Frühstadium Primitivreflexe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• frühe Inkontinenz</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• erst spät Akinese, Rigidität, Tremor</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedriger bzw. labiler Blutdruck</li> </ul>
<b>Untersuchungsbefunde</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• normales EEG trotz manifester Demenz</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der zerebralen Bildgebung (funktionell und/oder strukturell) überwiegend frontale und/oder anterior temporale Veränderungen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• auffällige Neuropsychologie</li> </ul>

<b>Supportive Merkmale</b>
• Beginn vor dem 65. Lebensjahr
• positive Familienanamnese einer ähnlichen Störung bei einem Verwandten ersten Grades
• Bulbärparalyse, muskuläre Schwäche, Faszikulationen (bei zusätzlicher Motoneuronerkrankung) Ausschlusskriterien
• plötzlicher Beginn mit epileptischen Anfällen oder nach einem Schädel-Hirn-Trauma
• bereits im Frühstadium mnestiche Defizite
• im Frühstadium räumliche Orientierungsstörungen
• im Frühstadium schwere Apraxie
• Logoklonie, Myoklonie
• kortikale, bulbäre, spinale und zerebelläre Symptome
• frühe, ausgeprägte EEG-Veränderungen
• Hinweise auf vorwiegend postzentrale Veränderungen in der Bildgebung
• multifokale Hirnläsionen in CT oder MRT
• laborchemische Hinweise auf eine entzündliche Hirnerkrankung

✓ 2.2.1.2 Neary-Kriterien<sup>18</sup>

	<b>Frontale Variante der FTD (fvFTD)</b>	<b>Primär Progressive Aphasie (PA)</b>	<b>Semantische Demenz (SD)</b>
<b>I. Kernsymptome</b>	<p>schleichender Beginn, langsame Progredienz</p> <p>frühzeitig: Einschränkung des Sozialverhaltens, Einschränkung der Regulation sozialer Beziehungen, emotionale Verflachung, Verlust der Einsicht</p>	<p>schleichender Beginn, langsame Progredienz</p> <p>nichtflüssige Spontansprache mit Agrammatismus, phonematischen Paraphrasien oder Anomie</p>	<p>schleichender Beginn, langsame Progredienz</p> <p>progrediente flüssige, inhaltsleere Spontansprache</p> <p>Verlust von Wortbedeutungen (beeinträchtigt Benennen und Verständnis)</p> <p>semantische Paraphrasien und/oder</p> <p>assoziative Agnosie</p> <p>unbeeinträchtigt: perzeptives Vergleichen oder Reproduktion</p> <p>unbeeinträchtigt: Wortwiederholung</p> <p>unbeeinträchtigt: Lesen, Schreiben von gehörten orthographisch regulären Worten</p>

	<b>Frontale Variante der FTD (fvFTD)</b>	<b>Primär Progressive Aphasie (PA)</b>	<b>Semantische Demenz (SD)</b>
<b>II. Unterstützende Merkmale</b>			
<b>Verhalten</b>	<p>nachlassende Hygiene/Selbstfürsorge</p> <p>kognitive Rigidität</p> <p>Ablenkbarkeit, fehlende Ausdauer</p> <p>Hyperoralität, verändertes Ernährungsverhalten</p> <p>perseverierendes und stereotypes Verhalten</p> <p>Utilisationsverhalten</p>	<p>Frühphase: erhaltene soziale Funktionen</p> <p>Spätphase: Verhaltensänderung ähnlich wie bei FTD</p>	<p>Verlust von Empathie</p> <p>Denkeinengung, überwertige Ideen</p> <p>unangemessene Sparsamkeit bis Geiz</p>
<b>Sprache</b>	<p>asponane, verarmte Sprache oder Logorrhoe</p> <p>Stereotype</p> <p>Echolalie</p> <p>Perseveration</p> <p>Mutismus</p>	<p>Stottern oder orale Apraxie</p> <p>beeinträchtigtetes Wiederholen</p> <p>Alexie, Agraphie</p> <p>anfangs erhaltenes Wortverständnis</p> <p>später Mutismus</p>	<p>Logorrhoe</p> <p>idiosynkratischer Wortgebrauch</p> <p>Fehlen phonematischer Paraphrasien</p> <p>Dyslexie und Dysgraphie</p> <p>erhaltene Kalkulation (Rechenfähigkeit)</p>
<b>Neurologische Befunde, vegetative Symptomatik</b>	<p>Primitivreflexe</p> <p>Inkontinenz</p> <p>Akinese, Rigidität, Tremor</p> <p>Niedriger / labiler Blutdruck</p>	<p>kontralaterale Primitivreflexe, Akinese, Rigidität, Tremor</p>	<p>allenfalls spät auftretende Primitivreflexe</p> <p>Akinese, Rigidität, Tremor</p>

	<b>Frontale Variante der FTD (fvFTD)</b>	<b>Primär Progressive Aphasie (PA)</b>	<b>Semantische Demenz (SD)</b>
<b>Neuropsychologische Befunde</b>	deutliche Einschränkung frontaler Funktionen ohne schwere Amnesie, Aphasie oder visuospatiale Störung	nichtflüssige Aphasie ohne schwere Amnesie, Aphasie oder visuospatiale Störung	tiefgreifende semantische Störung, manifestiert im Wortverständnis, Benennen und/oder Gesichts- und Objekt-Erkennen  weitgehend intakte Phonologie, Syntax, einfache perzeptiv Reizverarbeitung, räumliche Fähigkeiten, Alltagsgedächtnis
<b>EEG</b>	unauffällig	unauffällig, evtl. geringe asymmetrische Verlangsamung	unauffällig
<b>zerebrale Bildgebung</b>	dominierende frontale oder anterior-temporale Atrophie	asymmetrische Veränderungen hauptsächlich der dominanten Hemisphäre	überwiegend anterior-temporale Veränderungen (symmetrisch oder asymmetrisch)

### III. Unterstützende Merkmale für FTLD insgesamt

Beginn vor dem 65. Lebensjahr, positive Familienanamnese

Bulbärparalyse, muskuläre Schwäche, Faszikulationen

<b>IV. Ausschlusskriterien</b>	
<b>Anamnestisch</b>	<p>abrupter Beginn, iktale Ereignisse</p> <p>SHT mit Manifestation assoziiert</p> <p>frühe, schwere Amnesie</p> <p>räumliche Orientierungsstörung</p> <p>Logoklonien, festinierende Prosodie</p> <p>Myoklonien</p> <p>kortikospinal erklärbare muskuläre Schwäche</p> <p>zerebelläre Ataxie</p> <p>Choreoathetose</p>
<b>Bildgebung</b>	überwiegend postzentrale oder multifokale Läsionen
<b>Labor</b>	Hinweise auf metabolisch oder entzündliche Ursachen

<b>V. Relative Ausschlusskriterien</b>	
klassische Alkohol-Anamnese, Hypertonie, Anamnese vaskulärer Erkrankungen	

### ✓ 2.2.1.3 FBI (Frontal Behavioral Inventory)

Der Frontal Behavioral Inventory (FBI) ist ein Fremdanamnese-Bogen (Kertesz et al. 2000)<sup>19</sup>, der ergänzend zu der Diagnosestellung eingesetzt wird.

Jedes Item wird mit 0 (kein), 1 (leicht, gelegentlich), 2 (mäßig), oder 3 (schwer, meist) bewertet. Ein Summenscore über 30 gilt als Nachweis einer eindeutigen Frontallappenschädigung und kann zur Abgrenzung gegenüber einer Alzheimer-Demenz eingesetzt werden.

		<b>Punkte</b>
<b>Apathie</b>	Hat er/sie das Interesse an Freunden oder den Alltagsaktivitäten verloren?	
<b>Aspontaneität</b>	Muss er/sie aufgefordert werden oder erledigt er/sie die Angelegenheiten aus eigenem Antrieb?	
<b>Indifferenz bzw. emotionale Abflachung</b>	Reagiert er/sie auf erfreuliche oder traurige Situationen wie immer oder sind die gewohnten Gefühlsreaktionen verloren gegangen?	
<b>Inflexibilität</b>	Kann er/sie die Meinung überlegt ändern oder ist das Denken in letzter Zeit stur und rigide?	
<b>Konkretismus</b>	Versteht er/sie richtig, was gesagt wird oder nur die konkrete, vordergründige Bedeutung?	
<b>Vernachlässigung</b>	Achtet er/sie wie üblich auf seine/ihre persönliche Hygiene und das äußere Erscheinungsbild?	
<b>Desorganisiertheit</b>	Kann er/sie eine komplizierte Aufgabe organisieren oder ist er/sie leicht ablenkbar, ohne Durchhaltevermögen und unfähig, eine Aufgabe zu Ende zu führen?	
<b>Unaufmerksamkeit</b>	Verfolgt er/sie aufmerksam was vor sich geht oder scheint er/sie den Faden zu verlieren und überhaupt nicht zu folgen?	
<b>Verlust der Einsicht</b>	Ist er/sie sich der eigenen Probleme und Veränderungen bewusst oder beachtet er/sie diese gar nicht und verleugnet die Probleme, falls sie angesprochen werden?	
<b>Logopenie</b>	Ist er/sie so gesprächig wie früher oder haben die Sprachäußerungen deutlich abgenommen?	
<b>Sprechapraxie</b>	Spricht er/sie so deutlich wie früher oder macht er/sie Fehler beim Sprechen? Ist das Sprechen verwaschen oder zögernd?	

<b>Perseveration</b>	Wiederholt er/sie Aktionen oder Äußerungen?	
<b>Reizbarkeit</b>	War er/sie reizbar und ungeduldig oder reagiert er/sie auf Belastungen und Enttäuschungen wie immer?	
<b>Witzeln</b>	Macht er/sie unangebrachte, übertriebene und verletzende Witze?	
<b>Verlust des Urteilsvermögens</b>	Hat er/sie bei Entscheidungen und z. B. beim Auto fahren ein gutes Urteilsvermögen gezeigt oder fehlendes Verantwortungsbewusstsein, Fahrlässigkeit und Fehleinschätzungen?	
<b>Inadäquatheit</b>	Hat er/sie die gesellschaftlichen Regeln gewahrt oder durch Äußerungen und Handlungen übertreten? War er/sie grob oder kindisch?	
<b>Impulsivität</b>	Hat er/sie impulsiv geredet oder gehandelt ohne die Konsequenzen zu bedenken?	
<b>Unruhe</b>	War er/sie rastlos und überaktiv?	
<b>Aggression</b>	War er/sie aggressiv und hat andere angeschrien oder körperlich verletzt?	
<b>Hyperoralität</b>	Hat er/sie mehr getrunken als üblich, alles gegessen was herumlag oder alle möglichen Gegenstände in den Mund gesteckt?	
<b>Hypersexualität</b>	War das sexuelle Verhalten ungewöhnlich oder exzessiv?	
<b>Utilisation</b>	Macht er/sie den Eindruck, als müsste er/sie alles in Reichweite oder im Blickfeld anfassen, aufheben, untersuchen und benutzen?	
<b>Inkontinenz</b>	Hat er/sie eingenässt oder sich beschmutzt (ohne offensichtlichen Grund z. B. Harnwegsinfekt, Bettlägrigkeit)?	
<b>„Alien hand“</b>	Hat er/sie Schwierigkeiten, eine Hand zu benutzen (ohne dass eine Arthritis, ein Trauma, eine Parese etc. vorliegt) oder interferiert sie mit der anderen Hand?	
<b>Gesamtpunktwert</b>		

- **2.2.2 Diagnostik und Klassifikation der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)**

Zur Diagnostik der Demenz vom Alzheimer-Typ wurden folgende Kriterien verwendet:

- ✓ **2.2.2.1 ICD-10**

International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Edition (World Health Organisation (WHO) 1993, 2005)

- ✓ **2.2.2.2 DSM-IV**

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (American Psychiatric Association (APA) 1994)

- ✓ **2.2.2.3 NINCDS-ADRDA**

National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al. 1984)

- **2.2.3 Diagnostik und Klassifikation der vaskulären Demenz (VD)**

Die Differenzierung der vaskulären Demenz erfolgte mit Hilfe folgender Klassifikationen:

- ✓ **2.2.3.1 ICD-10**

International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> Edition (World Health Organisation (WHO) 1993, 2005)

- ✓ **2.2.3.2 DSM-IV**

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (American Psychiatric Association (APA) 1994)

✓ **2.2.3.3 NINDS-AIREN**

National Institute of **N**europathological **D**isorders and **S**troke – **A**ssociation Internationale pour la **R**echerche et l'Enseignement en **N**eurosciences, Roman et al. 1993)

✓ **2.2.3.4 ADDTC**

**A**lzheimer's **D**isease **D**iagnostic and **T**reatment **C**enters (Chui et al. 1992)

• **2.2.4 Diagnostik und Klassifikation der Lewy-Body-Demenz (DLB)**

Zur Klassifikation der Demenz bei Lewy-Körperchen-Erkrankung wurden die McKeith Kriterien (McKeith et al. 2004) herangezogen.

## **2.3 Patientenkollektiv**

Die Gesamtzahl der erfassten Patienten betrug 494. Darunter fallen Patienten mit der Diagnose Verdacht auf FTD und Formenkreis (n=73) und Verdacht auf AD (n=195). Bei den restlichen 226 Patienten wurden Vaskuläre Demenzen, Lewy-Body-Demenzen, Semantische Demenzen sowie Demenzen unklarer Genese diagnostiziert. Diese insgesamt 421 Patienten mit anderen Demenzformen als FTD werden unter „Andere“ in den statistischen Auswertungen aufgeführt.

## **2.4 Kontrollkollektiv**

Das Kontrollkollektiv umfasste ursprünglich n=61 Probanden und setzte sich aus den Lebenspartnern der Demenzpatienten zusammen. Die Datensammlung im Kontrollkollektiv entsprach der Datensammlung im Patientenkollektiv. Die Kontrollprobanden (n=61) wurden ebenso wie die Demenzpatienten zur Familienanamnese, eventuellen Vorerkrankungen bzw. bestehenden Krankheiten und aktueller Medikation befragt. Eine ausführliche internistische und neurologisch-

psychiatrische Untersuchung, sowie eine neuropsychologische Testung mittels CERAD und Uhrentest wurde gleichermaßen durchgeführt. Allerdings waren nicht alle der in Frage kommenden Kontrollprobanden bereit an Laboruntersuchungen oder der CERAD Testbatterie teilzunehmen. Hinzu kam, dass der CERAD bei elf der einundsechzig Kontrollen auf eine leichte kognitive Störung schließen ließ, obwohl der MMSE teilweise unauffällig war. Dementsprechend mussten diese Probanden aus der Studie herausgenommen werden. Weitere fünfzehn Kontrollen waren trotz eines unauffälligen MMSE nicht bereit an der ausführlicheren und zeitintensiveren CERAD Testreihe teilzunehmen, weshalb sie ebenfalls aus der Studie herausfielen. Dadurch erklärt sich die relativ kleine Zahl von  $n=35$  der zur Verfügung stehenden Kontrollprobanden.

### 3 Ergebnisse

Im Hinblick auf die Präsentation der Ergebnisse werden zunächst Daten vorgestellt, die einen allgemeinen Überblick über die Verteilung der Demenzformen und den Anteil der FTD Patienten im Besonderen schaffen sollen. Anschließend wird kurz auf die Geschlechts- und Altersverteilung eingegangen.

Das zentrale Thema welche Rolle das ApoE-Gen bei FTD Patienten spielt, wird anhand statistischer Analysen bezüglich der Allelverteilung im Patienten- und Kontrollkollektiv untersucht. In diesem Zusammenhang wird auch auf ApoE in Verbindung mit dem Erkrankungsalter eingegangen um nach einer möglichen Beziehung zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn und ApoE zu suchen. Darüberhinaus werden eventuelle Korrelationen zwischen dem ApoE-Genotyp und dem im MMSE erzielten Punktwert betrachtet.

Kreuztabellen sind ein weiterer Baustein in der Analyse der Frage inwiefern Vererbung die Entwicklung einer frontotemporalen Demenz beeinflusst. Dabei werden Patienten und Kontrollen mit positiver und negativer Familienanamnese gegenübergestellt und miteinander verglichen. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf den Zusammenhang zwischen Familienanamnese und ApoE-Genotyp gelegt.

Betrachtet man die Häufigkeit von FTD im Patientenkollektiv (n=494), so ergibt sich ein Anteil von 14,8% (n=73). Die verbleibenden 85,2% (n=421) bestehen aus anderen Demenzformen wie Alzheimer Demenz (DAT), Vaskuläre Demenz (VD), Lewy-Body-Demenz (LBD), Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese (Diagramm 3.1, Tabelle 3.1).

Von den insgesamt 73 FTD Patienten sind 46,58% (n=34) weiblich und 53,4% (n=39) männlich (Diagramm 3.2, Tabelle 3.2).

Im Hinblick auf den Erkrankungsbeginn setzte bei 74,0% (n=54) FTD Patienten die Erkrankung vor dem 71. Lebensjahr ein. Bei 26,0% (n=19) wurde die Diagnose im 71. Lebensjahr oder später gestellt. Im Vergleich dazu erkrankten 68,0% (n=286) der Probanden mit anderen Demenzformen vor dem 71. Lebensjahr und 32,0%

(n=135) während oder nach dem 71. Lebensjahr (Diagramm 3.3, Tabelle 3.3). FTD Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 71. Lebensjahr machen damit einen Anteil von 16,9% am gesamten Patientenkollektiv aus (Diagramm 3.4.1, Tabelle 3.4.1).

Von den insgesamt 32 männlichen FTD Patienten erkrankten 82,1% (n=32) vor dem 71. Lebensjahr, 17,9% (n=7) während oder nach dem 71. Lebensjahr. Im Vergleich dazu setzte bei den 34 weiblichen FTD Probanden bei 64,7% (n=22) die Erkrankung vor dem 71. Lebensjahr ein. 35,3% (n=12) der Frauen erkrankten während oder nach dem 71. Lebensjahr an FTD (Diagramm 3.4.2, Tabelle 3.4.2). Stellt man männliche und weibliche FTD Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 71. Lebensjahr gegenüber, so manifestierte sich bei 59,3% (n=32) der Männer und bei 40,7% (n=22) der Frauen die Erkrankung vor dem 71. Lebensjahr (Tabelle 3.4.3 und Tabelle 3.4.4).

Das mittlere Alter der FTD Probanden bei Erkrankungsbeginn beträgt 62,3 (+/- 12,0) Jahre (Diagramm 3.4.3).

Hinsichtlich der ApoE-Genotypisierung des Patientenkollektivs weist keiner der FTD Patienten den Genotyp E2/E2 oder E2/E4 auf. E2/E3 weisen 10,2% (n=6) der FTD Probanden auf, E3/E3 57,6% (n=34), E3/E4 18,6% (n=11) und E4/E4 13,6% (n=8) (Diagramm 3.5, Tabelle 3.5).

Bei Probanden mit anderen Demenzformen besitzen 0,3% (n=1) den Genotyp E2/E2. 2,1% (n=8) weisen E2/E4 auf, 11,2% (n=42) E2/E3, 44,4% (n=166) E3/E3, 34,8% (n=130) E3/E4 und 7,2% (n=27) E4/E4 (Diagramm 3.5, Tabelle 3.5).

Im Kontrollkollektiv weisen 2,9% (n=1) den Genotyp E2/E4. 20,0% (n=7) besitzen den Genotyp E2/E3, 60,0% (n=21) E3/E3 und 17,1% (n=6) E3/E4 (Diagramm 3.6, Tabelle 3.6).

Betrachtet man die Häufigkeit der ApoE4 Allele im Patientenkollektiv, so besitzen 32,2% (n=19) der FTD Patienten und 44,1% (n=165) der Patienten mit anderen Demenzformen mindestens ein Apo ε4 Allel (Diagramm 3.7.1, Tabelle 3.7.1).

Aufgeschlüsselt nach Geschlecht weisen 42,1% (n=8) der männlichen FTD Patienten und 57,9% (n=11) der weiblichen FTD Probanden mindestens ein Apo ε4 Allel auf. Bei Patienten mit anderen Demenzformen sind 37,6% (n=62) der Männer und 62,4 (n=103) der Frauen Apo ε4 Genträger (Diagramm 3.7.2). Im gesamten

Patientenkollektiv weisen unabhängig von der Demenzform 60,0% der Männer und 40,0% der Frauen das Apo  $\epsilon$ 4 Allel auf (Tabelle 3.7.2).

Vergleicht man den Erkrankungsbeginn der FTD Patienten im Bezug auf den ApoE-Genotyp, erkrankten die Probanden ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel im Durchschnitt mit 59,6 +/- 12,0 Jahren an FTD (Tabelle 3.8.1). Heterozygote FTD Patienten erkrankten mit durchschnittlich 70,3 +/- 8,7 Jahren (3.8.2). Das mittlere Erkrankungsalter der homozygoten Probanden mit FTD lag bei 65,1 +/- 10,6 Jahren (Tabelle 3.8.3).

Bei der Untersuchung des ApoE-Genotyps im Zusammenhang mit den erzielten MMSE-Werten erreichten unabhängig von der Demenzform alle der Patienten mit dem E2/E2 Genotyp MMSE-Werte über 26. Der Anteil der Probanden mit E2/E3 und einem MMSE-Wert über 26 beträgt 38,6%. Für Demenzpatienten mit E3/E3 beträgt der Prozentsatz 40,9%, für E2/E4 62,5%, für E3/E4 43,3% und für E4/E4 42,4% (Diagramm 3.9.1.1, Tabelle 3.9.1).

Differenziert man innerhalb der Probanden mit MMSE-Werten über 26 nach Apo  $\epsilon$ 4 Allelen, so beträgt der Anteil der Apo  $\epsilon$ 4 Genträger und einem MMSE über 26 45,0% (n=77), während die verbleibenden 55,0% (n=94) kein Apo  $\epsilon$ 4 Allel aufweisen. Innerhalb der Probanden mit MMSE-Werten unter 26 beträgt der Anteil der Apo  $\epsilon$ 4 Genträger 41,7% (n=98). 58,3% (n=137) der Demenzpatienten mit MMSE-Werten unter 26 weisen kein Apo  $\epsilon$ 4 Allel auf (Diagramm 3.9.1.2).

Bei der Analyse der Genotypen der FTD Patienten mit MMSE-Werten bis 26 weisen 50,0% (n=10) E3/E3 auf, 25,0% (n=5) E2/E3, 20,0% (n=4) E3/E4 und 5% (n=1) E4/E4 (Diagramm 3.9.2, Tabelle 3.9.2). Untersucht man dementsprechend die Genotypen der FTD Patienten mit MMSE-Werten über 26 weisen 59,5% (n=22) E3/E3 auf, 2,7% (n=1) E2/E3, 18,9% (n=7) E3/E4 und ebenfalls 18,9% (n=7) E4/E4 (Diagramm 3.9.3, Tabelle 3.9.3).

Im Hinblick auf den ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv weisen 20,0% (n=7) E2/E3 auf, 2,9% (n=1) E2/E4, 60,0% (n=21) E3/E3 und 17,1% (n=6) E3/E4 (Diagramm 3.9.4, Tabelle 3.9.4).

Bezieht man den ApoE-Genotyp auf das Geschlecht, so sind 58,8% der FTD Patienten mit dem E3/E3 Genotyp männlich und 41,2% weiblich. Probanden mit

E2/E3 sind in 66,7% der Fälle männlich und in 33,3% der Fälle weiblich. Der E3/E4 Genotyp besteht zu 45,5% aus männlichen und zu 54,5% aus weiblichen Patienten. Der Anteil der Männer mit E4/E4 Genotyp beträgt 37,5%, der Anteil der Frauen mit E4/E4 beträgt 62,5% (Diagramm 3.10, Tabelle 3.10).

Im Kontrollkollektiv sind 42,9% mit E2/E3 männlich und 57,1% weiblich. Den E2/E4 Genotyp weisen ausschließlich Männer auf. Kontrollen mit E3/E3 sind zu 42,9% männlich und zu 57,1% weiblich. Der E3/E4 Genotyp setzt sich aus 33,3% Männern und 66,7% Frauen zusammen (Diagramm 3.11, Tabelle 3.11).

Bei der Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach MMSE-Wert und Geschlecht wurden die Probanden mit MMSE-Werten unter 26 bzw. MMSE-Werten über 26 getrennt untersucht. Innerhalb der Probanden mit MMSE-Werten unter 26 beträgt der Anteil an Männern 41,8% und der Anteil an Frauen 58,2%. Die Gruppe der Demenzpatienten mit MMSE-Werten über 26 setzt sich demgegenüber aus 49,3% Männern und 50,7% Frauen zusammen (Diagramm 3.12, Tabelle 3.12).

Innerhalb des Kontrollkollektivs sind 42,9% (n=15) der Probanden männlich und 57,1% (n=20) weiblich (Diagramm 3.13, Tabelle 3.13).

Die Analyse der Familienanamnese Demenz im Patientenkollektiv ergibt bei 36,4% (n=180) eine familiäre Häufung bezüglich Demenzerkrankungen. Demgegenüber weisen 44,9% (n=222) der Probanden eine negative Familienanamnese Demenz auf. Bei 18,6% (n=92) ist die Familienanamnese unersichtlich (Diagramm 3.14, Tabelle 3.14).

Die Untersuchung der Familienanamnese Demenz bei FTD Patienten ergibt bei 35,6% (n=26) der Probanden mit FTD eine positive Familienanamnese. 42,5% (n=31) besitzen keinen Verwandten mit Demenz. Bei 21,9% (n=16) ist die Familienanamnese unersichtlich (Diagramm 3.15, Tabelle 3.15).

Im Kontrollkollektiv weisen lediglich 5,7% (n=2) eine positive Familienanamnese Demenz auf. Der Hauptanteil von 94,3% (n=33) der Kontrollprobanden weist demgegenüber eine negative Familienanamnese Demenz auf (Diagramm 3.16, Tabelle 3.16).

Betrachtet man die einzelnen Genotypen bezüglich Familienanamnese Demenz bei FTD Patienten, so weisen 41,2% der Probanden mit E3/E3 eine positive Familienanamnese auf. 52,9% besitzen keinen Verwandten mit Demenz. Bei 5,9% ist die Familienanamnese unersichtlich. Patienten mit FTD und E2/E3 Genotyp weisen in 16,7% eine familiäre Häufung hinsichtlich Demenz auf. 50% weisen eine negative Familienanamnese auf. Bei 33,3% können keine Angaben zur Familienanamnese gemacht werden. Für Probanden mit E3/E4 ergibt sich bei 45,5% eine positive Familienanamnese Demenz. Bei 27,3% tritt keine familiäre Häufung bezüglich dementieller Erkrankungen auf. Bei 27,3% ist die Familienanamnese unersichtlich. FTD Patienten mit E4/E4 besitzen in 50% der Fälle mindestens einen Verwandten mit Demenz. 37,5% weisen eine negative Familienanamnese Demenz auf. In 12,5% der Fälle können keine Angaben zur Familienanamnese gemacht werden. Bei FTD Probanden mit unersichtlichem Genotyp weisen 14,3% eine positive Familienanamnese Demenz auf, während bei 28,6% keine familiäre Häufung hinsichtlich Demenzerkrankungen auftritt. In 57,1% der Fälle liegen keine Daten bezüglich Familienanamnese Demenz vor (Diagramm 3.17).

Die Analyse der Familienanamnese Demenz im Hinblick auf die Apo  $\epsilon$ 4 Allelpräsenz bei FTD Patienten ergibt für 37,5% (n=15) der Probanden ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel eine positive Familienanamnese Demenz. 52,5% (n=21) der FTD Patienten ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel besitzen keinen Verwandten mit Demenz. In 10,0% der Fälle ist die Familienanamnese Demenz unersichtlich (n=4).

Apo  $\epsilon$ 4 Genträger mit FTD weisen demgegenüber in 47,4% (n=9) der Fälle eine familiäre Häufung bezüglich dementieller Erkrankungen auf. 31,6% (n=6) der Probanden mit Apo  $\epsilon$ 4 Allel weisen eine negative Familienanamnese auf. In 21,1% (n=4) der Fälle können keine Angaben zur Familienanamnese gemacht werden (Tabelle 3.17.1)

Untergliedert man die Apo  $\epsilon$ 4 Genträger weiter in Probanden ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel und Probanden mit Apo  $\epsilon$ 4 Heterozygotie oder Apo  $\epsilon$ 4 Homozygotie ergibt sich für FTD-Patienten ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel in 29,9% eine positive Familienanamnese Demenz. 51,5% besitzen keine familiäre Häufung hinsichtlich Demenzerkrankungen. In 20,0% der Fälle ist die Familienanamnese Demenz unersichtlich.

Apo  $\epsilon$ 4 heterozygote FTD Patienten weisen in 45,5% der Fälle eine positive Familienanamnese Demenz auf. Der Anteil der heterozygoten Probanden mit negativer Familienanamnese Demenz beträgt 27,3%. In 27,3% können keine Angaben zur Familienanamnese gemacht werden.

FTD Probanden mit Apo  $\epsilon$ 4 Homozygotie besitzen in 50,0% der Fälle mindestens einen Verwandten mit Demenz. 37,5% der homozygoten Probanden weisen eine negative Familienanamnese auf. In 12,5% der Fälle ist die Familienanamnese unersichtlich (Tabelle 3.17.2).

Bei der Untersuchung der Familienanamnese Demenz und ApoE-Genotyp im Kontrollkollektiv zeigt sich, dass lediglich zwei Kontrollprobanden eine familiäre Häufung bezüglich Demenz aufweisen, wobei die betroffenen Kontrollen die Genotypen E2/E3 bzw. E3/E3 besitzen (Diagramm 3.18, Tabelle 3.18).

Die Aufschlüsselung der FTD Patienten nach Geschlecht und Familienanamnese Demenz ergibt in der Gruppe der Männer einen Anteil von 33,3% mit positiver Familienanamnese Demenz. 46,2% der männlichen Probanden weisen eine negative Familienanamnese Demenz auf. In 20,5% der Fälle können keine Angaben zur Familienanamnese Demenz gemacht werden.

In der Gruppe der Frauen weisen 38,2% eine familiäre Häufung bezüglich dementieller Erkrankungen auf, während weitere 38,2% keinen Verwandten mit Demenz besitzen. In 23,5% der Fälle ist die Familienanamnese unersichtlich (Diagramm 3.19, Tabelle 3.19).

### 3.1 Häufigkeit der FTD im Patientenkollektiv

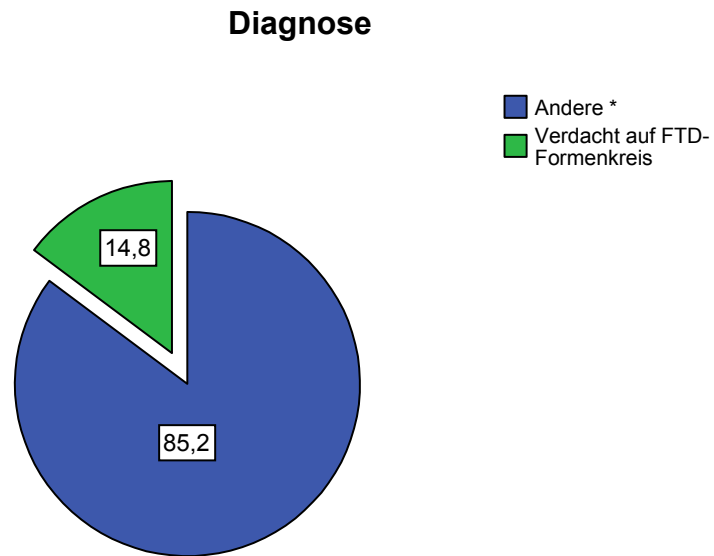


Diagramm 3.1: Häufigkeit von FTD im Patientenkollektiv.

	n	%
Andere*	421	85,2
Verdacht auf FTD- Formenkreis	73	14,8
Total	494	100,0

Tabelle 3.1: Häufigkeit von FTD im Patientenkollektiv.

---

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

### 3.2 Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht

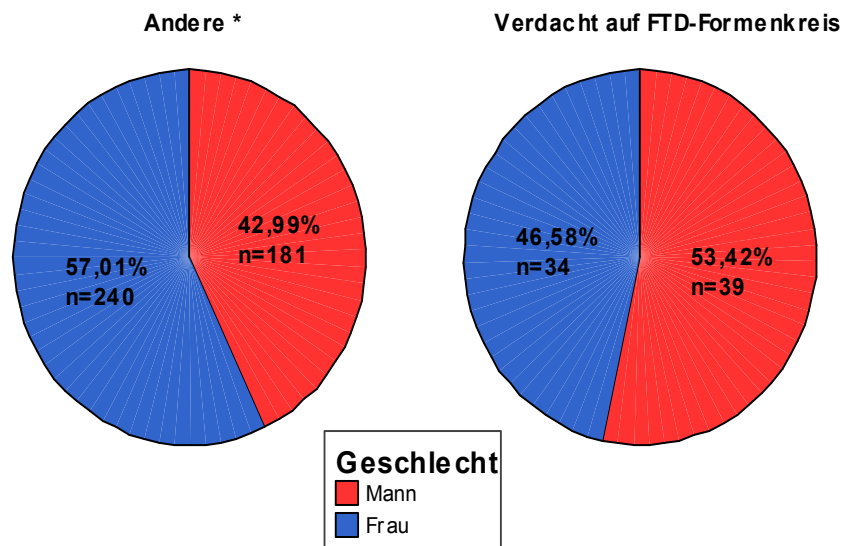


Diagramm 3.2: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach Geschlecht.

Geschlecht		Total
Mann	Frau	
53,4%	46,6%	100,0%

Tabelle 3.2: Prozentuale Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht.

---

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

### 3.3 FTD und Erkrankungsbeginn

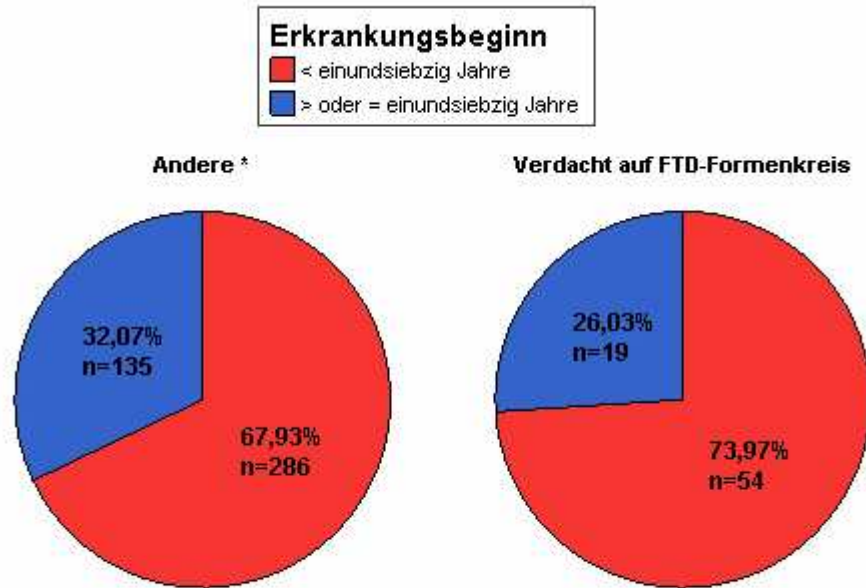


Diagramm 3.3: Erkrankungsbeginn der FTD-Patienten.

Diagnose	Erkrankungsbeginn		Total
	< einundsiebzig Jahre	7 einundsiebzig Jahre	
Andere *	286	135	421
Verdacht auf FTD-Formenkreis	54	19	73
Total	340	154	494

Tabelle 3.3: Erkrankungsbeginn der FTD-Patienten mit Angabe der Häufigkeiten.

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

### 3.4 Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht und Erkrankungsbeginn

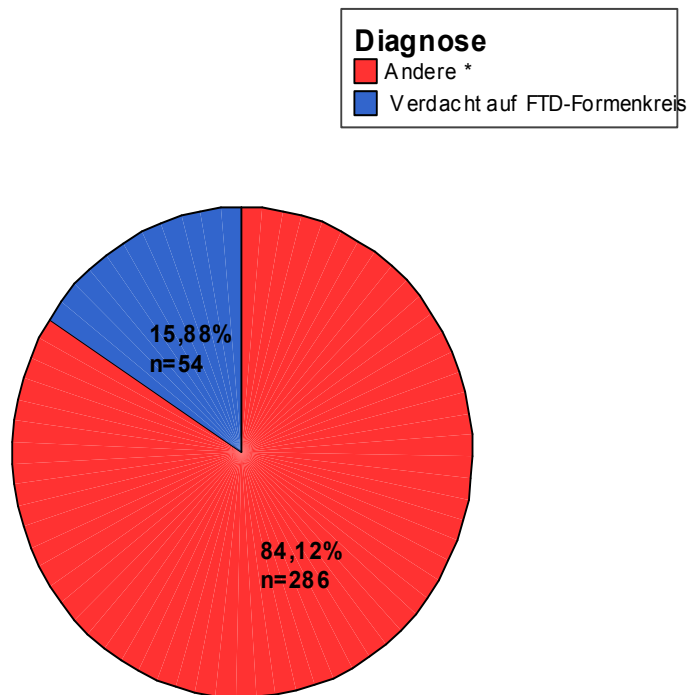


Diagramm 3.4.1: Anteil der FTD-Patienten am Patientenkollektiv mit Erkrankungsbeginn vor dem 70. Lebensjahr.

	< einundsiebzig Jahre (n)	< einundsiebzig Jahre (%)
Andere *	286	84,1
Verdacht auf FTD-Formenkreis	54	15,9
Total	340	100,0

Tabelle 3.4.1: Anteil der FTD-Patienten am Patientenkollektiv mit Erkrankungsbeginn vor dem 70. Lebensjahr.

---

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

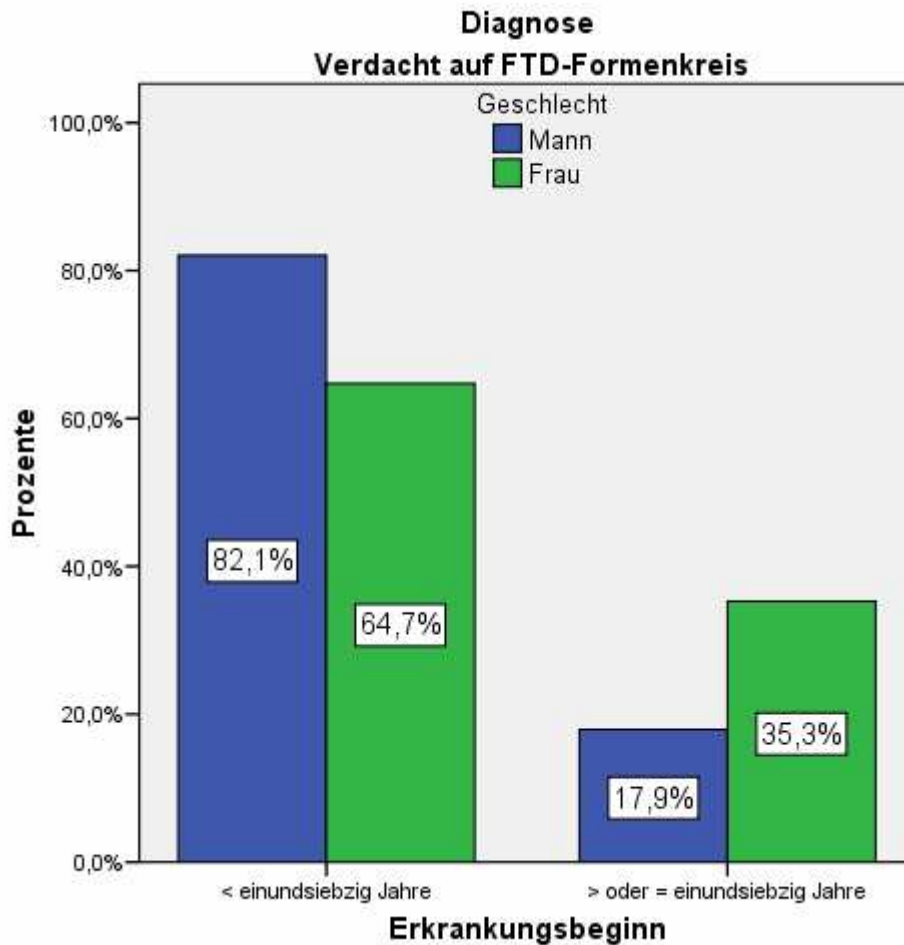


Diagramm 3.4.2: Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht und Erkrankungsbeginn.

Geschlecht	Erkrankungsbeginn		Total
	< einundsiebzig Jahre	7 einundsiebzig Jahre	
Mann	32	7	39
Frau	22	12	34

Tabelle 3.4.2: Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht und Erkrankungsbeginn mit Angabe der Häufigkeiten.

Geschlecht	Erkrankungsbeginn	
	< einundsiebzig Jahre	7 einundsiebzig Jahre
Mann	59,3%	36,8%
Frau	40,7%	63,2%

Tabelle 3.4.3: Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht und Erkrankungsbeginn.

Geschlecht	Erkrankungsbeginn < einundsiebzig Jahre	
	n	%
Mann	32	59,3
Frau	22	40,7
Total	54	100,0

Tabelle 3.4.4: Aufschlüsselung der FTD-Patienten mit Erkrankungsbeginn bis zum 70. Lebensjahr nach Geschlecht.

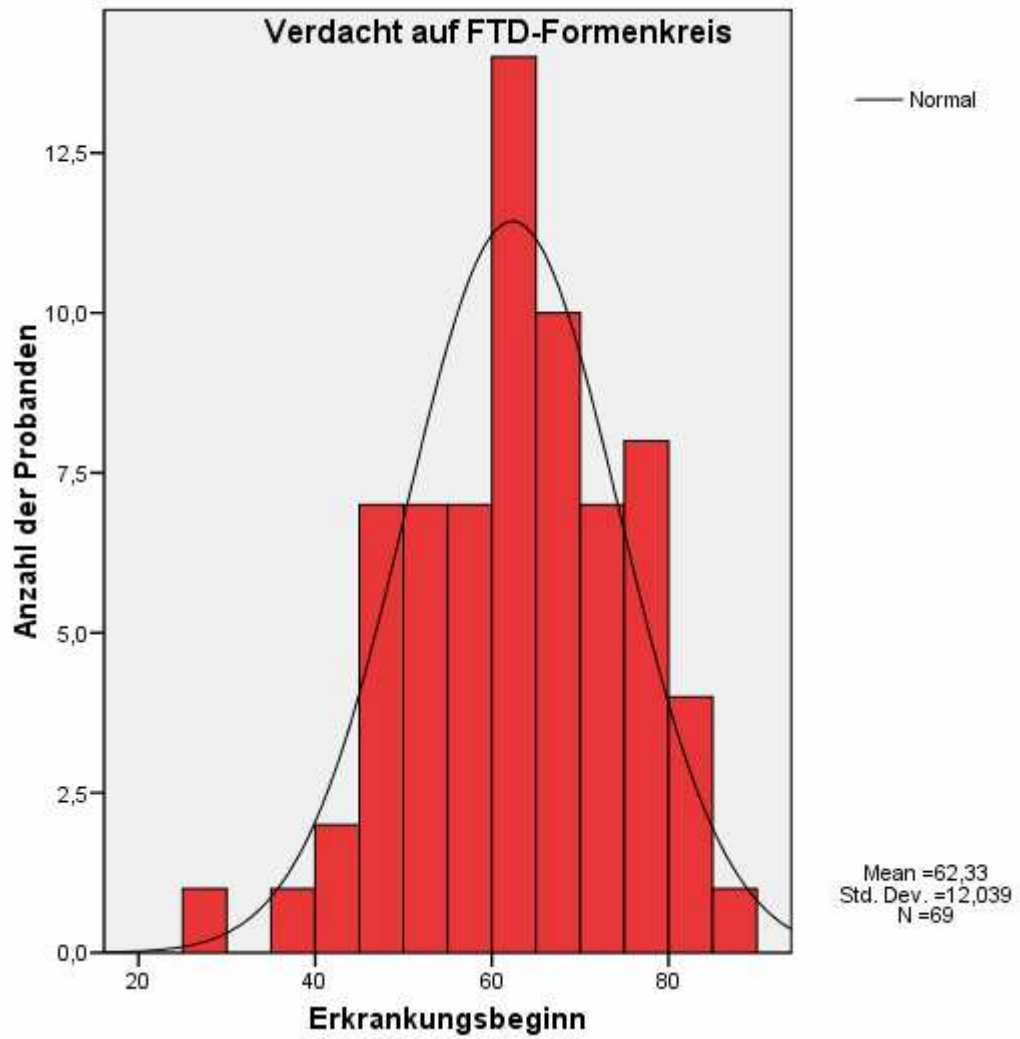


Diagramm 3.4.3: Alter der FTD-Probanden bei Erkrankungsbeginn.

### 3.5 ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten

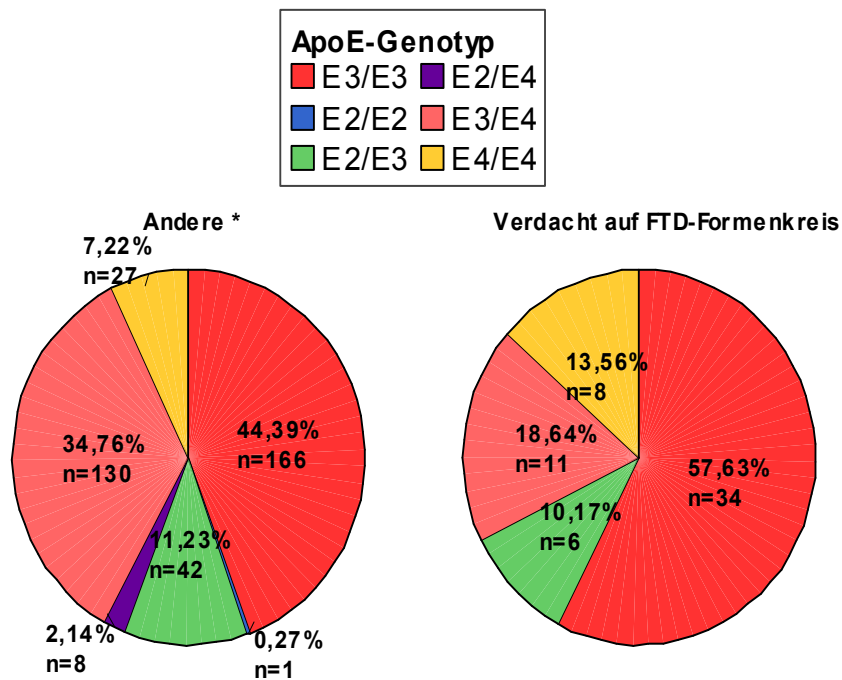


Diagramm 3.5: ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten.

ApoE-Genotyp	Diagnose	
	Andere *	Verdacht auf FTD-Formenkreis
E3/E3	44,4%	57,6%
E2/E2	0,3%	0,0%
E2/E3	11,2%	10,2%
E2/E4	2,1%	0,0%
E3/E4	34,8%	18,6%
E4/E4	7,2%	13,6%
Total	100,0%	100,0%

Tabelle 3.5: ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten.

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

### 3.6 ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv

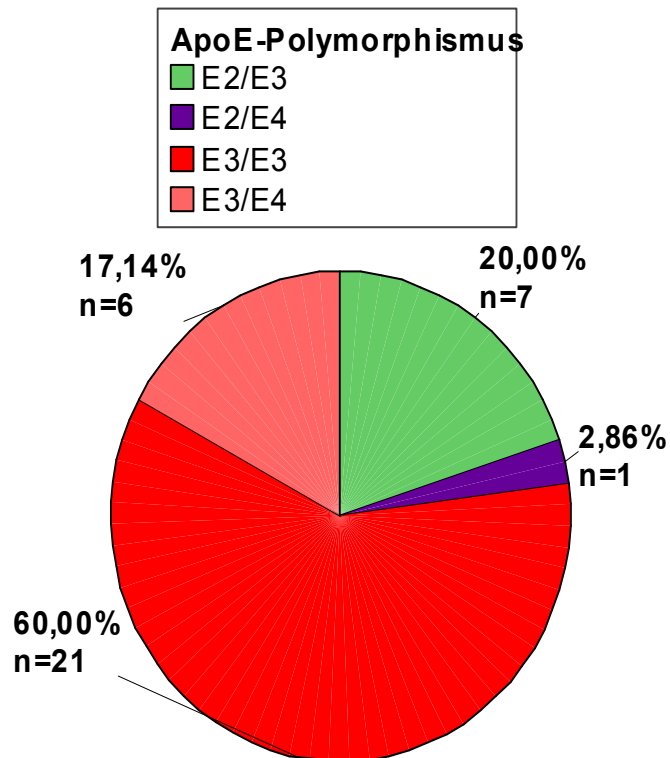


Diagramm 3.6: ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv.

ApoE-Genotyp	n	%
E2/E3	7	20,0
E2/E4	1	2,9
E3/E3	21	60,0
E3/E4	6	17,1
Total	35	100,0

Tabelle 3.6: ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv.

### 3.7 Häufigkeit der ApoE4-Allele im Patientenkollektiv

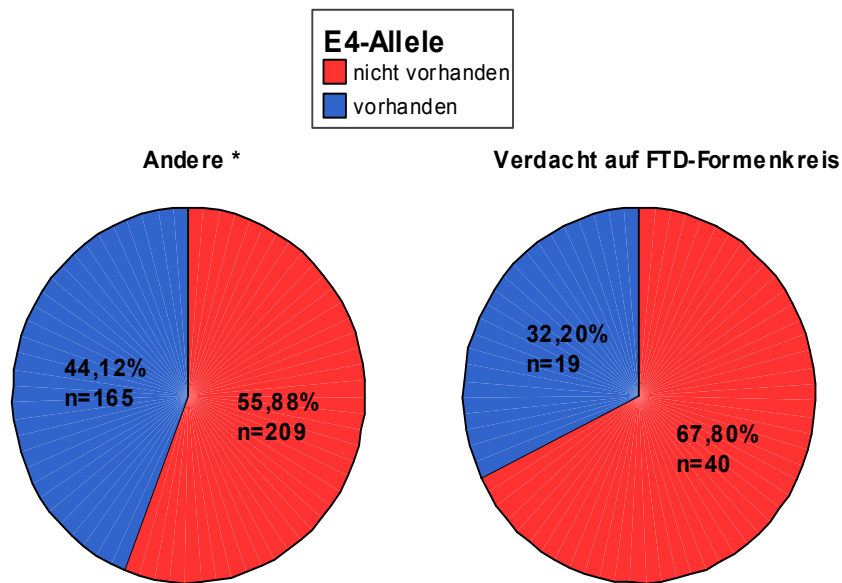


Diagramm 3.7.1: Häufigkeit der ApoE4 Allele im Patientenkollektiv.

E4-Allele	Diagnose		Total
	Andere *	Verdacht auf FTD-Formenkreis	
nicht vorhanden	55,9%	67,8%	57,5%
vorhanden	44,1%	32,2%	42,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.7.1: Prozentuale Verteilung der ApoE4 Allele im Patientenkollektiv.

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

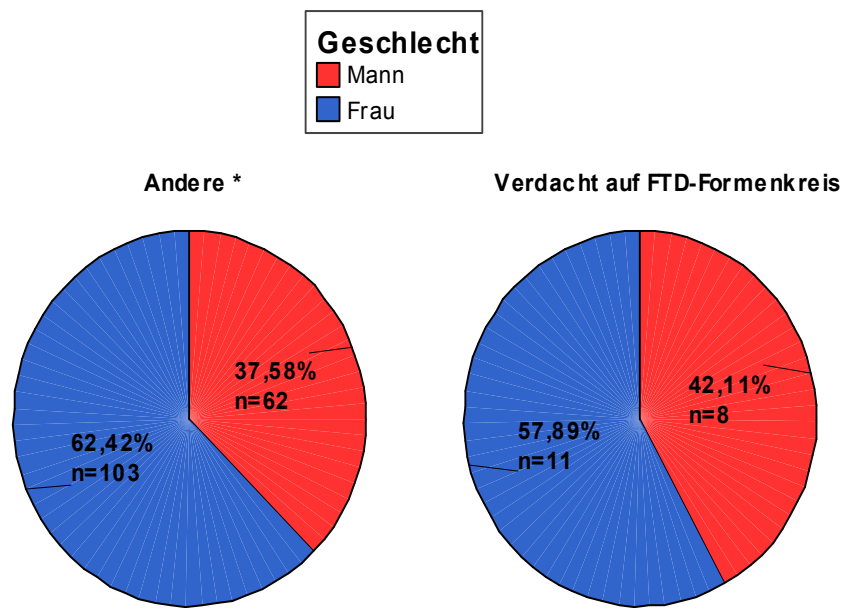


Diagramm 3.7.2: Häufigkeit der ApoE4 Allele im Patientenkollektiv, aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

E4 Allele	Geschlecht		Total
	Mann	Frau	
nicht vorhanden	60,0%	40,0%	100,0%
vorhanden	42,1%	57,9%	100,0%

Tabelle 3.7.2: Häufigkeit der ApoE4 Allele im Patientenkollektiv, aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

---

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

### 3.8 Erkrankungsbeginn der FTD-Patienten im Bezug auf den ApoE-Genotyp

N	Frühestes Erkrankungsalter	Spätestes Erkrankungsalter	Mittelwert
37	39 Jahre	84 Jahre	59,62 +/- 12,04 Jahre

Tabelle 3.8.1: Erkrankungsbeginn der FTD-Patienten mit ApoE Genotyp E2/E2, E2/E3 oder E3/E3.

N	Frühestes Erkrankungsalter	Spätestes Erkrankungsalter	Mittelwert
11	59 Jahre	89 Jahre	70,27 +/- 8,68 Jahre

Tabelle 3.8.2: Erkrankungsbeginn der FTD-Patienten mit ApoE-Genotyp E2/E4 oder E3/E4.

N	Frühestes Erkrankungsalter	Spätestes Erkrankungsalter	Mittelwert
8	49	80	65,13 +/- 10,58 Jahre

Tabelle 3.8.3: Erkrankungsbeginn der FTD-Patienten mit ApoE-Genotyp E4/E4.

### 3.9 ApoE-Genotyp und MMSE-Wert

#### 3.9.1 Aufschlüsselung des ApoE-Genotyps nach MMSE-Werten im Patientenkollektiv

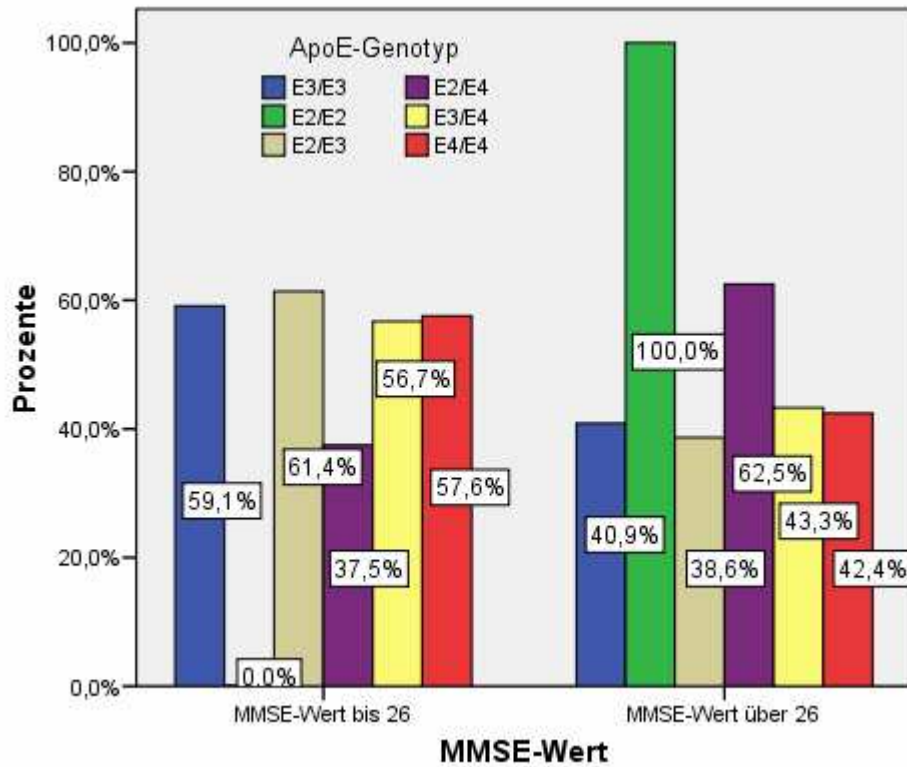


Diagramm 3.9.1.1: Aufschlüsselung des ApoE-Genotyps nach MMSE-Werten im Patientenkollektiv.

ApoE-Genotyp		MMSE-Wert	
		MMSE-Werte bis 26	MMSE-Werte über 26
	E3/E3	59,1%	40,9%
	E2/E2	0,0%	100,0%
	E2/E3	61,4%	38,6%
	E2/E4	37,5	62,5%
	E3/E4	56,7%	43,3%
	E4/E4	57,6%	42,4%
Total		57,9%	42,1%

Tabelle 3.9.1: Aufschlüsselung der ApoE-Genotyps nach MMSE-Werten im Patientenkollektiv.

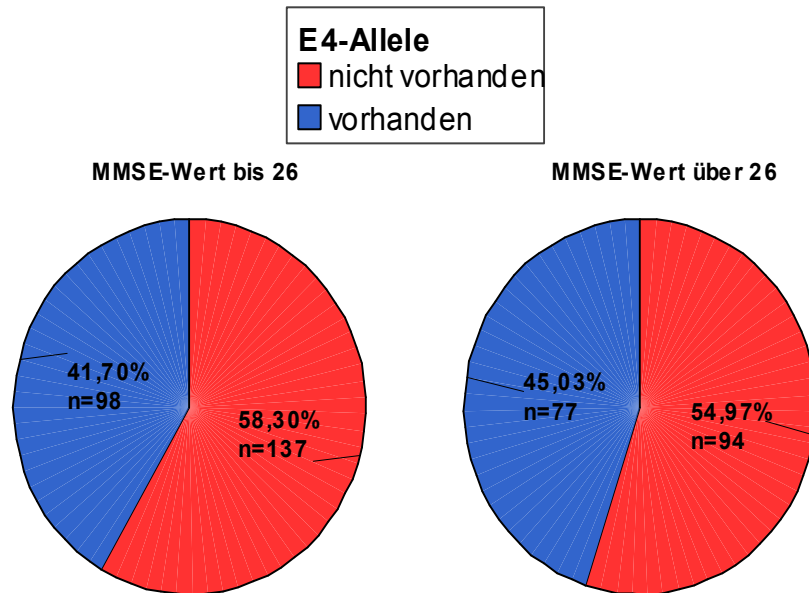


Diagramm 3.9.1.2: Aufschlüsselung des Patientenkollektivs nach MMSE-Werten und Apo  $\epsilon$ 4 Allelpräsenz.

### 3.9.2 ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten bis 26

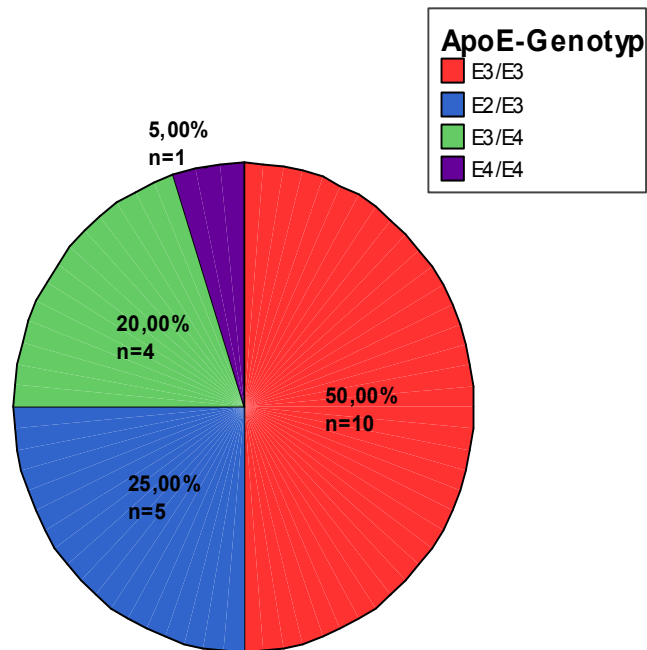


Diagramm 3.9.2: ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten bis 26.

ApoE-Genotyp		n	%
	E3/E3	10	50,0
	E2/E3	5	25,0
	E3/E4	4	20,0
	E4/E4	1	5,0
Total		20	100,0

Tabelle 3.9.2: ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten bis 26.

### 3.9.3 ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten über 26

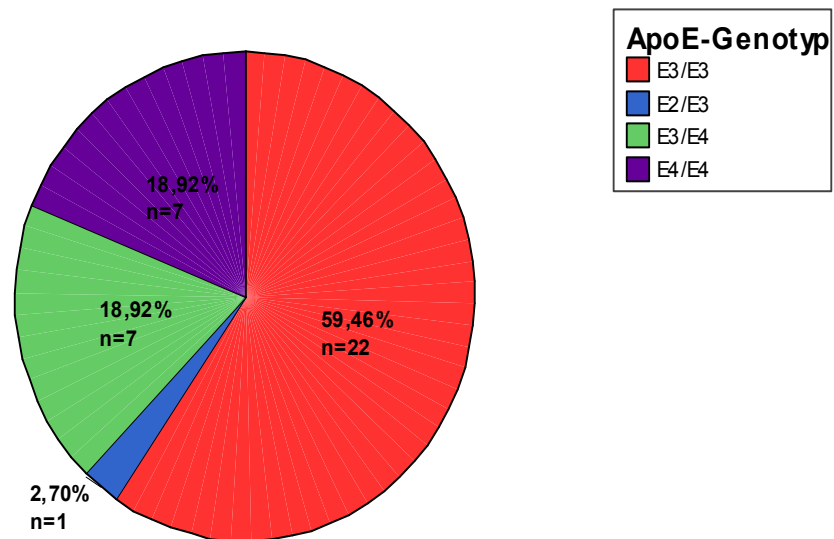


Diagramm 3.9.3: Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten über 26.

ApoE-Genotyp		n	%
	E3/E3	22	59,5
	E2/E3	1	2,7
	E3/E4	7	18,9
	E4/E4	7	18,9
Total		37	100,0

Tabelle 3.9.3: ApoE-Genotypisierung der FTD-Patienten mit MMSE-Werten über 26.

### 3.9.4 ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv

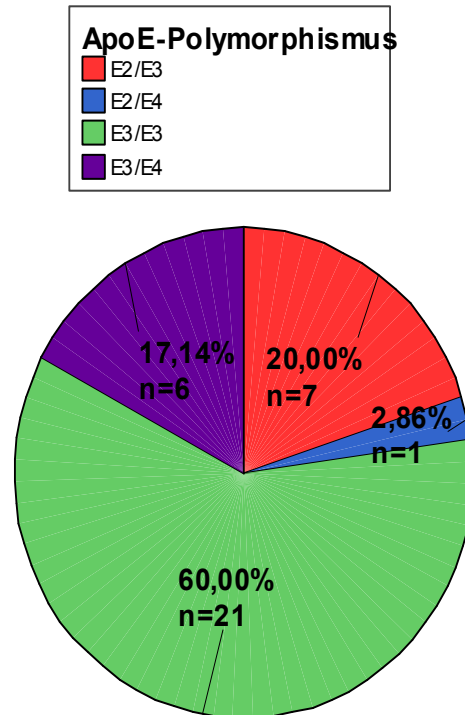


Diagramm 3.9.4: ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv.

ApoE-Polymorphismus	n	%
E2/E3	7	20,0
E2/E4	1	2,9
E3/E3	21	60,0
E3/E4	6	17,1
Total	35	100,0

Tabelle 3.9.4: ApoE-Polymorphismus im Kontrollkollektiv.

### 3.10 ApoE-Genotyp und Geschlecht bei FTD-Patienten

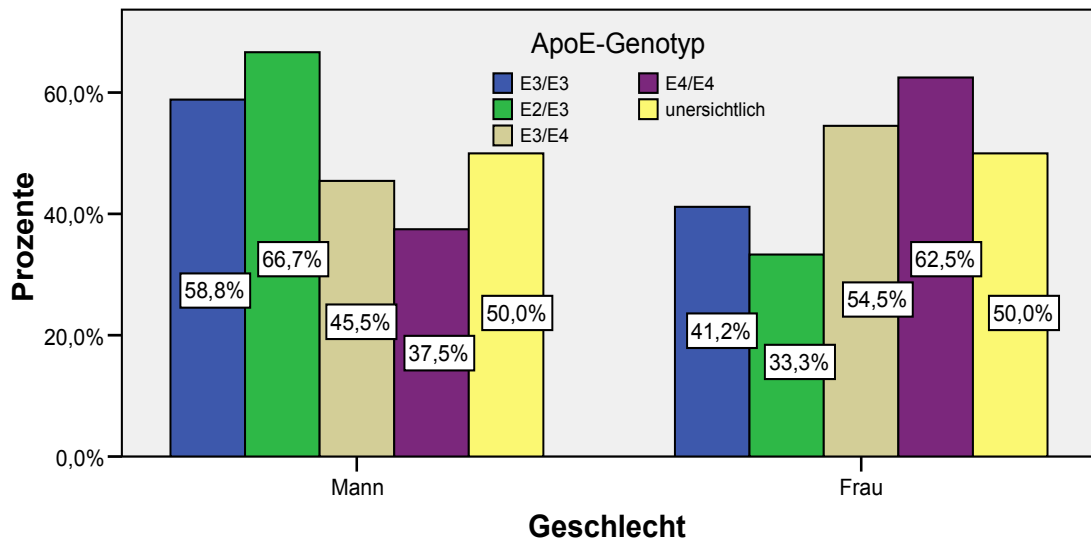


Diagramm 3.10: Verteilung des ApoE-Genotyps bei FTD-Patienten, differenziert nach Geschlecht.

Geschlecht		ApoE-Genotyp				
		E3/E3	E2/E3	E3/E4	E4/E4	unersichtlich
	Mann	58,8%	66,7%	45,5%	37,5%	50,0%
	Frau	41,2%	33,3%	54,5%	62,5%	50,0%
Total		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.10: Verteilung des ApoE-Genotyps bei FTD-Patienten, differenziert nach Geschlecht.

### 3.11 ApoE-Genotyp und Geschlecht im Kontrollkollektiv

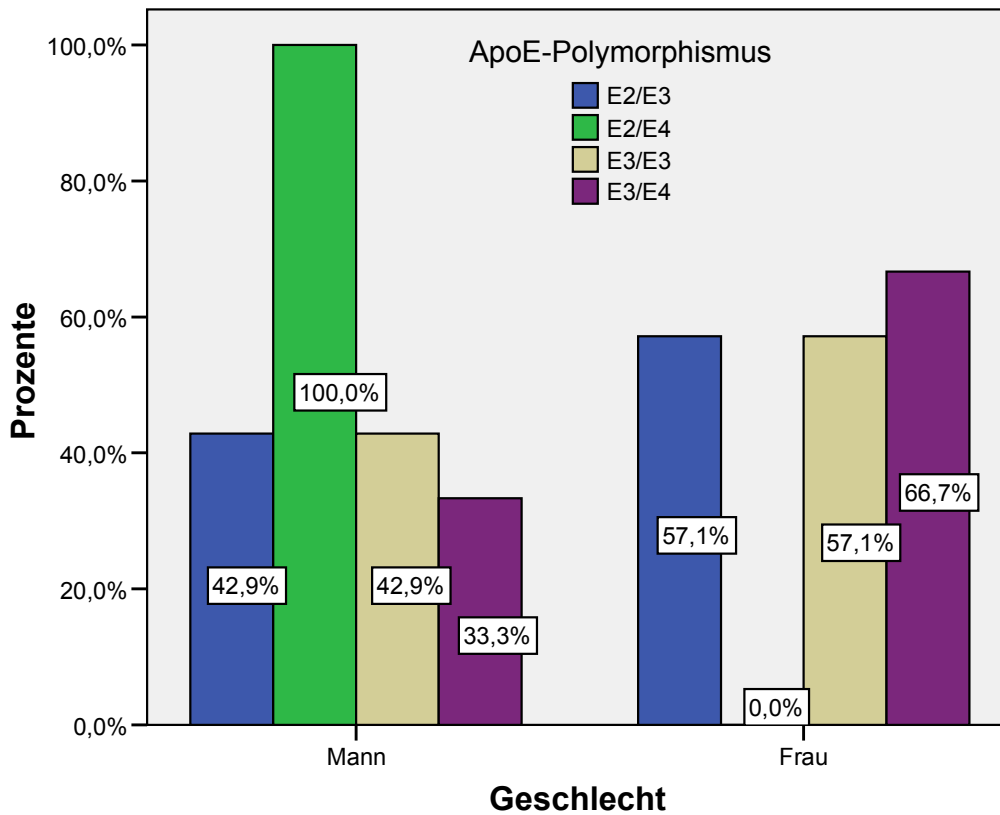


Diagramm 3.11: Verteilung des ApoE-Genotyps im Kontrollkollektiv, differenziert nach Geschlecht.

Geschlecht		ApoE-Genotyp			
		E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4
	Mann	42,9%	100,0%	42,9%	33,3%
	Frau	57,1%	0,0%	57,1%	66,7%
Total		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 3.11: Verteilung des ApoE-Genotyps im Kontrollkollektiv, differenziert nach Geschlecht.

### 3.12 MMSE-Wert und Geschlecht im Patientenkollektiv

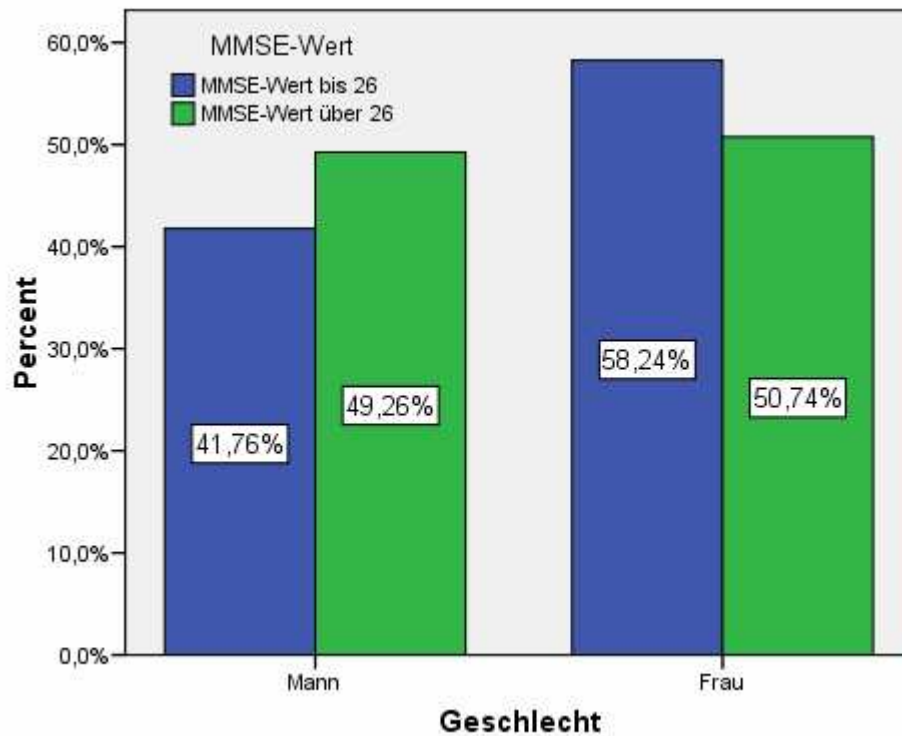


Diagramm 3.12: Aufschlüsselung der Geschlechter nach MMSE-Wert im Patientenkollektiv.

		MMSE-Wert	
		Werte bis 26	Werte über 26
Geschlecht			
	Mann	41,8%	49,3%
	Frau	58,2%	50,7%
Total		100,0%	100,0%

Tabelle 3.12: Aufschlüsselung der Geschlechter nach MMSE-Wert im Patientenkollektiv.

### 3.13

### Geschlecht im Kontrollkollektiv

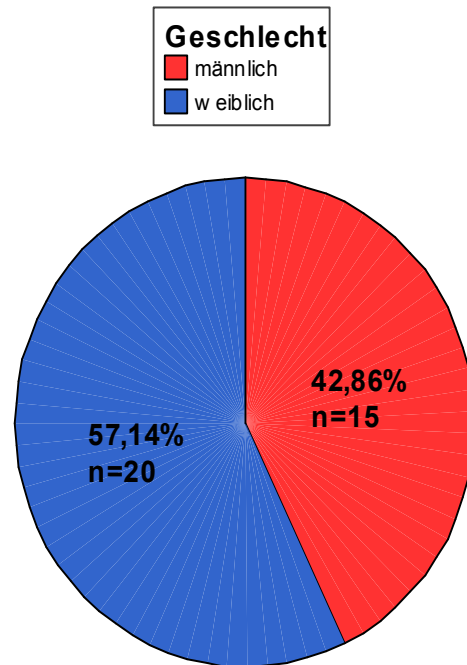


Diagramm 3.13: Aufschlüsselung des Kontrollkollektivs nach Geschlecht.

Geschlecht	n	%
männlich	15	42,9
weiblich	20	57,1
Total	35	100,0

Tabelle 3.13: Aufschlüsselung des Kontrollkollektivs nach Geschlecht.

### 3.14 Familienanamnese Demenz im Patientenkollektiv

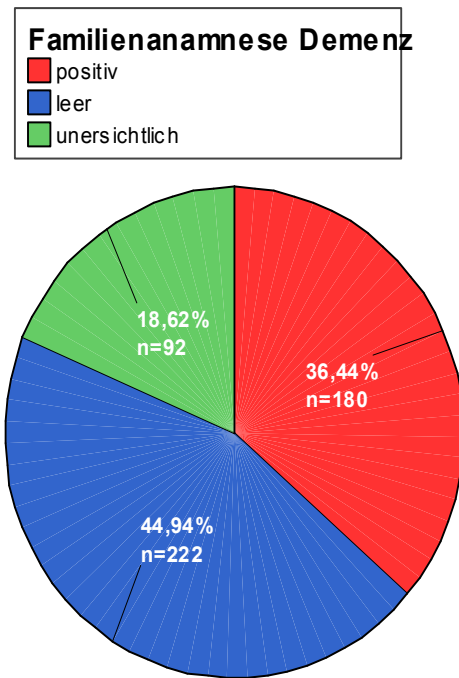


Diagramm 3.14: Familienanamnese Demenz im Patientenkollektiv.

Familienanamnese Demenz		n	%
	positiv	180	36,4
	leer	222	44,9
	unersichtlich	92	18,6
Total		494	100,0

Tabelle 3.14: Familienanamnese Demenz im Patientenkollektiv.

### 3.15 Familienanamnese Demenz bei FTD-Patienten

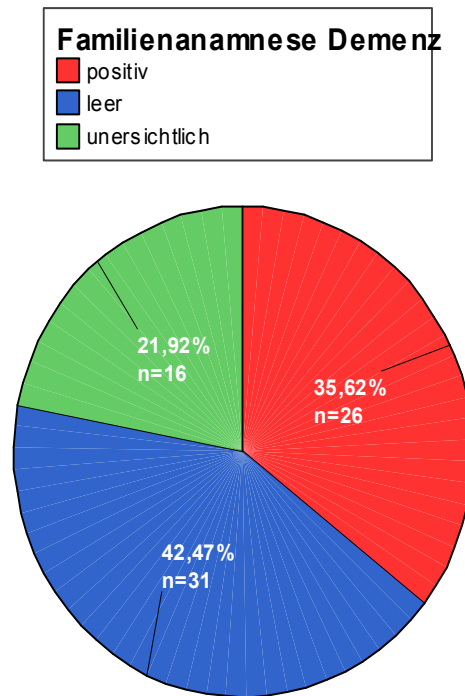


Diagramm 3.15: Familienanamnese Demenz bei FTD-Patienten.

Familienanamnese Demenz		n	%
	positiv	26	35,6
	leer	31	42,5
	unersichtlich	16	21,9
Total		73	100,0

Tabelle 3.15: Familienanamnese Demenz bei FTD-Patienten.

### 3.16 Familienanamnese Demenz im Kontrollkollektiv

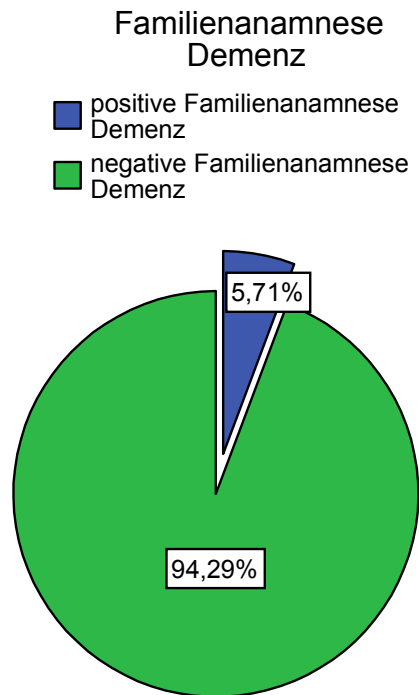


Diagramm 3.16: Familienanamnese Demenz im Kontrollkollektiv.

Familienanamnese Demenz		n	%
	positiv	2	5,7
	leer	33	94,3
Total		35	100,0

Tabelle 3.16: Familienanamnese Demenz im Kontrollkollektiv.

### 3.17 Familienanamnese Demenz und ApoE Genotyp bei FTD-Patienten

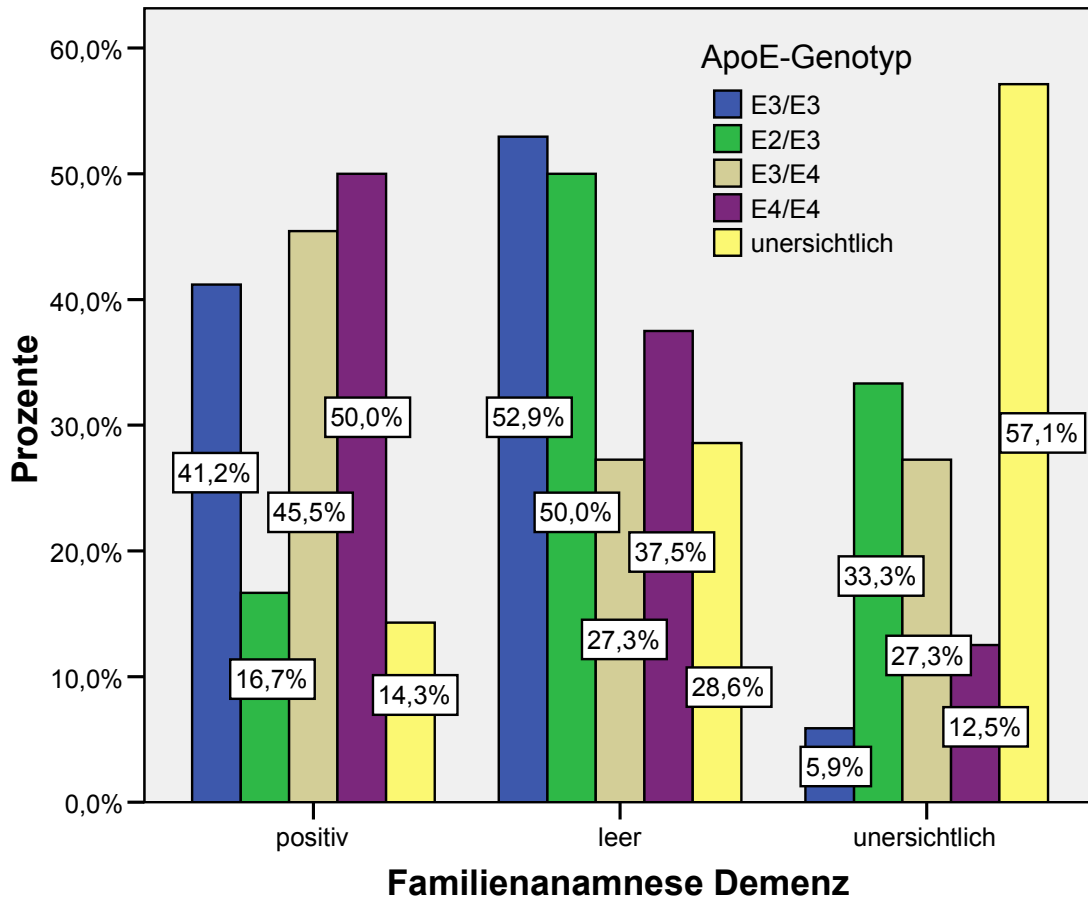


Diagramm 3.17: Familienanamnese Demenz und ApoE-Genotyp bei FTD Patienten.

E4-Allele		Familienanamnese Demenz					
		Positiv %	Leer %	Positiv n	Leer n	Unersichtlich %	Unersichtlich n
	non ε4	37,5%	52,5%	15	21	10,0%	4
	ε4 Carrier	47,4%	31,6%	9	6	21,1%	4

Tabelle 3.17.1: Familienanamnese Demenz und Apo ε4 Allelenpräsenz bei FTD-Patienten.

ApoE-Genotyp	Familienanamnese Demenz			Total
	positiv	leer	unersichtlich	
E2/E3, E3/E3	29,9%	51,5%	20,0%	100,0%
E3/E4	45,5%	27,3%	27,3%	100,0%
E4/E4	50,0%	37,5%	12,5%	100,0%
unersichtlich	14,3%	28,6%	57,1%	100,0%

Tabelle 3.17.2: Familienanamnese Demenz bei FTD-Patienten ohne Apo ε4 Allel, mit Apo ε4 Heterozygotismus oder Apo ε4 Homozygotie.

### 3.18 Familienanamnese Demenz und ApoE-Genotyp im Kontrollkollektiv

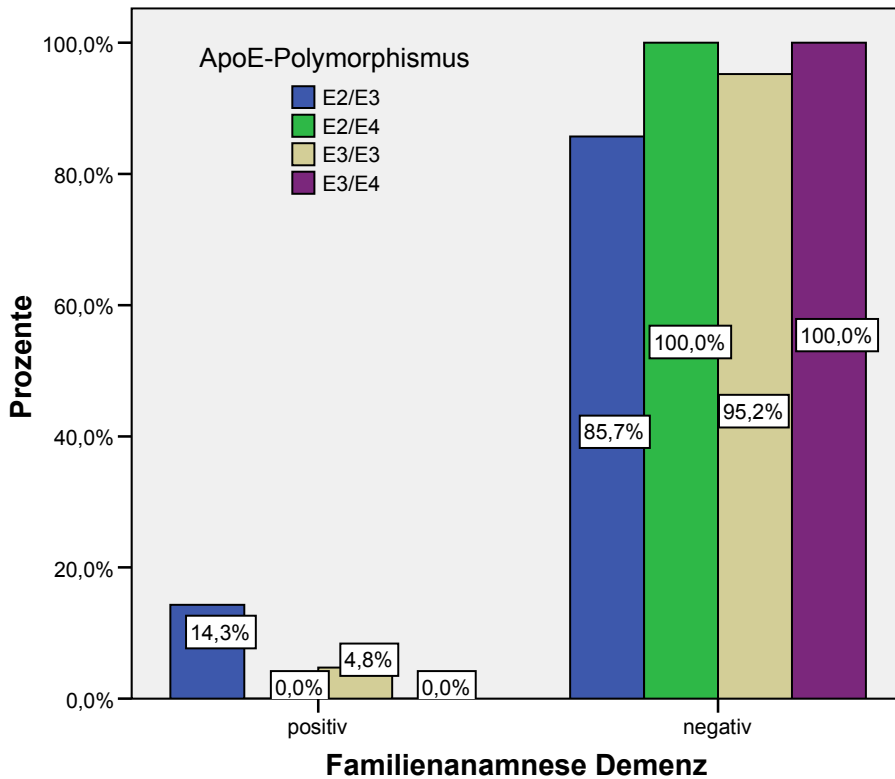


Diagramm 3.18: Familienanamnese Demenz und ApoE-Genotyp im Kontrollkollektiv.

ApoE-Genotyp		Familienanamnese Demenz			
		positiv		negativ	
	E2/E3	50,0%	n=1	18,2%	n=6
	E2/E4	0,0%	n=0	3,0%	n=1
	E3/E3	50,0%	n=1	60,6%	n=20
	E3/E4	0,0%	n=0	18,2%	n=6
Total		100,0%	n=2	100,0%	n=33

Tabelle 3.18: Familienanamnese Demenz und ApoE-Genotyp im Kontrollkollektiv.

### 3.19 Geschlecht und Familienanamnese Demenz bei FTD-Patienten

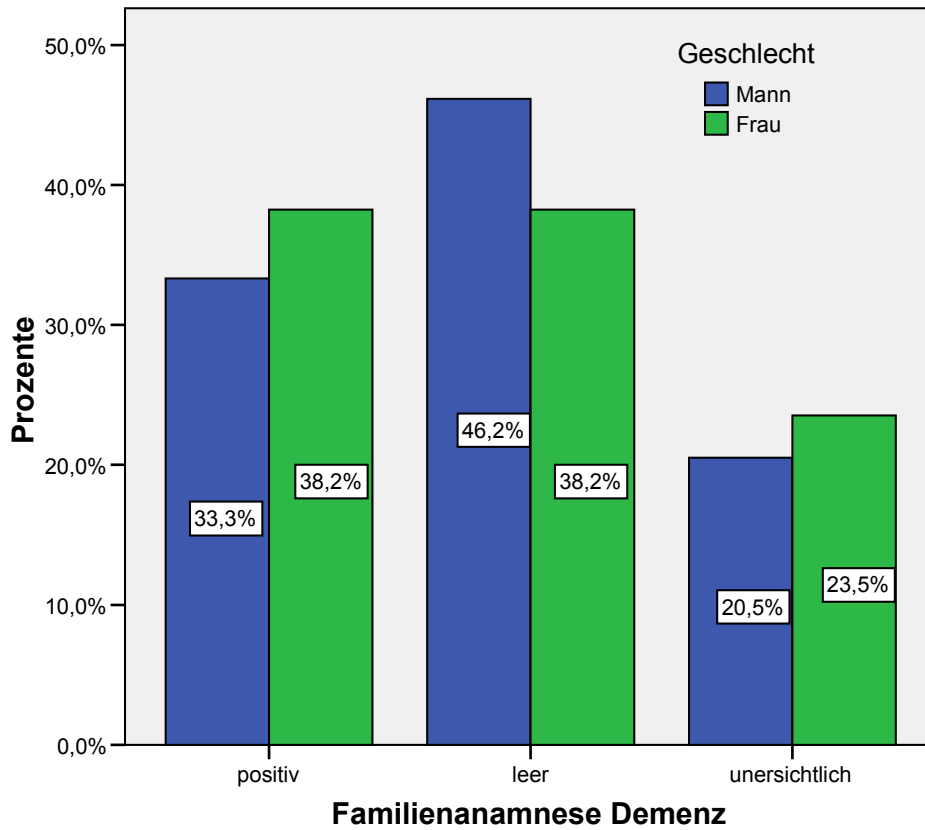


Diagramm 3.19: Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht und Familienanamnese Demenz.

Geschlecht		Familienanamnese Demenz			Total
		positiv	leer	unersichtlich	
	Mann	33,3%	46,2%	20,5%	100,0%
	Frau	38,2%	38,2%	23,5%	100,0%
Total		35,6%	42,5%	21,9%	100,0%

Tabelle 3.19: Aufschlüsselung der FTD-Patienten nach Geschlecht und Familienanamnese Demenz.

## 4 Diskussion

Hauptziel dieser Studie ist die Untersuchung des vorliegenden Patientenkollektivs hinsichtlich FTD-Präsenz. Die oben dargestellten Analysen dienen zur Aufklärung des Zusammenhangs zwischen FTD und den Faktoren Apo  $\epsilon$ 4, Familienanamnese Demenz, MMSE-Werten, Erkrankungsbeginn und Geschlecht. Auf die wichtigsten und bemerkenswertesten Ergebnisse der Analyse der erhobenen Daten soll nun in der Diskussion näher eingegangen werden.

FTD-Patienten machen in der vorliegenden Arbeit 14,8% (Tabelle 3.1) des gesamten Patientenkollektivs aus. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur über FTD überein, worin FTD mit 4% bis 20% nach der Demenz vom Alzheimer-Typ und der Vaskulären Demenz die dritthäufigste aller Demenzformen darstellt.<sup>2,20-22</sup> In der Studie von Barker et al. (2002), in der n=382 Patienten autopsiert wurden, erwies sich die DAT ebenfalls als die am häufigsten auftretende Demenzform. Die Frontotemporale Demenz machte allerdings nur einen Anteil von 5% aus und war damit weniger häufig als in unserer Arbeit.<sup>22</sup> Dieser Unterschied lässt sich unter Umständen darauf zurückführen, dass Patienten mit frontotemporaler Symptomatik in der Histopathologie möglicherweise Plaques und Neurofibrillen aufweisen und dementsprechend als Alzheimerpatienten aufgeführt werden.

Der Mittelwert des Alters bei Erkrankungsbeginn bei Patienten mit FTD (n = 73) beträgt 62,3 Jahre (Diagramm 3.4.3). Der Erkrankungsbeginn bei Chow et al. (1999) ist mit 65,1 Jahren um 2,8 Jahre später als bei der vorliegenden Arbeit, was möglicherweise durch die geringere Probandenzahl (n = 42) bei Chow et al. (1999) bedingt ist.<sup>23</sup>

Der Anteil der FTD-Patienten am gesamten Patientenkollektiv, der vor dem 70. Lebensjahr erkrankt ist, beläuft sich auf 16,7% (Tabelle 3.4.1). Laut der „Association for Frontotemporal Dementias“ leiden 12% aller Demenzpatienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr an FTD.<sup>2</sup> Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich die „Association for Frontotemporal Dementias“ auf einen Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr bezieht, während die vorliegende Studie

FTD Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 70. Lebensjahr betrachtet, erscheinen die um 4,7% differierenden Angaben durchaus stimmig.

Vor dem Hintergrund der Frage ob Frauen und Männer ein vergleichbar hohes Risiko besitzen eine Demenzerkrankung zu entwickeln, zeigt unsere Studie, dass der Anteil der Frauen, die an FTD erkrankt sind 46,6% beträgt, während der Anteil der an FTD erkrankten Männer 53,4% ausmacht (Tabelle 3.2). Damit können wir der von „The Association for Frontotemporal Dementias“ allgemein vertretenen Meinung zustimmen, die besagt, dass Männer und Frauen gleichermaßen erkranken können<sup>2,24,25</sup>. Betrachtet man allerdings insbesondere FTD-Patienten mit Erkrankungsbeginn bis zum 70. Lebensjahr, so sind Männer mit einem Prozentsatz von 59,3% bereits deutlich häufiger von FTD betroffen als Frauen, die lediglich einen Anteil von 40,7% ausmachen (Tabelle 3.4.4). Dies lässt darauf schließen, dass sich bei der FTD mit frühem Beginn das Erkrankungsrisiko für Männer erhöht. Denkbar wäre allerdings auch, dass Männer, die eine für FTD typische Symptomatik aufweisen, ihrem Umfeld häufiger als Frauen auffallen und dementsprechend eher zum Spezialisten geschickt werden, wodurch die Erkrankung früher diagnostiziert werden kann.

Die Präsenz der Apo  $\epsilon$ 4 Allele ist bei FTD-Patienten deutlich höher als im Kontrollkollektiv. Während 32,2% der an FTD leidenden Patienten mindestens ein Apo  $\epsilon$ 4 Allel besitzen (Tabelle 3.7.1), sind Kontrollprobanden lediglich in 20,0% Apo  $\epsilon$ 4 Allelträger (Tabelle 3.6). Apo  $\epsilon$ 4 stellt demzufolge einen Risikofaktor für FTD dar, was zahlreiche andere Studien bestätigen.<sup>24,26-28</sup> Im Gegensatz dazu liegen allerdings auch Studien vor, die genau die gegenteilige Meinung vertreten und zu dem Schluss kommen, dass Apo  $\epsilon$ 4 keinen besonderen Risikofaktor für FTD darstellt.<sup>6,7,29-31</sup>

Im Vergleich zu anderen Demenzformen\* sieht man jedoch eine noch deutlichere Diskrepanz bezüglich der Häufigkeit der Apo  $\epsilon$ 4 Allele, da Apo  $\epsilon$ 4 bei diesen Demenzformen bei 44,1% der Patienten auftritt (Tabelle 3.7.1). Der Anteil an Patienten mit anderen Demenzformen\* und mindestens einem Apo  $\epsilon$ 4 Allel ist damit um

---

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

11,9% größer als der Anteil an FTD-Patienten mit mindestens einem Apo ε4 Allel und sogar um 24,1% größer als der Anteil an Kontrollprobanden, die Träger des Apo ε4 Allels sind. Demzufolge ist Apo ε4 für die Entwicklung der FTD offenbar von Bedeutung aber doch nicht ausschlaggebend. Laut Literatur stellt Apo ε4 für die Demenz vom Alzheimer-Typ hingegen einen wesentlichen Risikofaktor dar.<sup>10,11</sup> Angesichts des im Vergleich zu anderen Demenzformen\* eher geringen Einflusses des Apo ε4 Allels auf das Risiko an FTD zu erkranken, erscheint es daher durchaus nahe liegend, dass oben genannte Studien<sup>6,7,29-31</sup> keinen Zusammenhang zwischen Apo ε4 und FTD sehen, während unsere und andere Studienergebnisse<sup>24,26-28</sup> wiederum eine Verbindung zwischen Apo ε4 und FTD vermuten lassen.

Betrachtet man ausschließlich Apo ε4 homozygote Genträger, so stellt man fest, dass der Anteil an FTD Patienten mit Apo ε4 Homozygotie 13,6% beträgt, während andere Demenzformen\* mit Apo ε4 Homozygotie lediglich einen Anteil von 7,2% ausmachen (Tabelle 3.5). Dies würde die oben aufgestellte These entkräften, dass Apo ε4 für andere Demenzformen\* weitaus mehr Bedeutung besitzt als für FTD. Zieht man zusätzlich in Betracht, dass im Kontrollkollektiv keine Apo ε4 homozygoten Probanden vorhanden sind, so scheint Apo ε4 Homozygotie die Entwicklung einer FTD tatsächlich zu begünstigen. Vor dem Hintergrund der vorherrschenden Meinung in der Literatur und zahlreicher Studien<sup>6,7,29-31</sup>, dass Apo ε4 im Vergleich zu anderen Demenzformen\* einen eher geringe Bedeutung hinsichtlich des Risikos an FTD zu erkranken besitzt und vor dem Hintergrund oben genannter Studien<sup>6,7,29-31</sup> stellt sich die Frage inwiefern in unserer Studie die Möglichkeit berücksichtigt werden muss, dass Apo ε4 homozygote Patienten mit frontotemporaler Symptomatik und Morphologie im MRT in einer Autopsie nicht doch die für Alzheimer typischen Plaques und Neurofibrillen aufweisen würden. Diese Hypothese stützt sich auf die Autopsiestudie von Mann et al. (2001), die 54 Fälle mit FTD untersuchte. Es ergab sich dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen Apo ε4 und der Ablagerung von Amyloid beta. Zehn der insgesamt sechzehn Apo ε4 Allelträger wiesen Amyloid beta Ablagerungen auf. Acht dieser zehn

---

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

Patienten zeigten nur geringe Ablagerungen von Amyloid beta. Die verbleibenden zwei Patienten mit Apo  $\epsilon$ 4 Hetero- bzw. Homozygotie wiesen jedoch zahlreiche Plaques und Neurofibrillen auf.<sup>32</sup>

Auffällig ist zudem die Tatsache, dass im Patientenkollektiv 57,6% der E4/E4 homozygoten und 56,7% der E3/E4 heterozygoten Apo  $\epsilon$ 4 Genträger (Tabelle 3.9.1) im MMSE Werte von höchstens 26 Punkten erzielt haben. Dies unterstreicht die oben bereits diskutierte Beobachtung, dass das Apo  $\epsilon$ 4 Allel offensichtlich einen Risikofaktor für Demenz darstellt. Allerdings ist Apo  $\epsilon$ 4 dabei weniger als ursächlich für die Erkrankung anzusehen. Es scheint vielmehr als ein zusätzlicher Prädispositionsfaktor zu agieren.

Bei den FTD-Patienten mit MMSE-Werten von höchstens 26 Punkten machen Apo  $\epsilon$ 4 homozygote Genträger einen Anteil von 5,0% aus, während der Anteil der Apo  $\epsilon$ 4 heterozygoten Genträger 20,0% beträgt. Der Anteil der Apo  $\epsilon$ 3 homozygoten Probanden umfasst 50,0% (3.9.2.). Demgegenüber stellen die Apo  $\epsilon$ 3 homozygoten FTD Patienten, die mehr als 26 Punkte im MMSE erzielt haben einen Prozentsatz von 59,5% dar. Die heterozygoten bzw. homozygoten Apo  $\epsilon$ 4 Genträger machen hier einen Anteil von jeweils 18,9% aus (3.9.3). Angesichts dieser Daten können wir eine Korrelation zwischen Apo  $\epsilon$ 4, MMSE und FTD ausschließen, was die bereits oben diskutierte These bekräftigt, dass die Präsenz des Apo  $\epsilon$ 4 Allels zwar einen Prädispositionsfaktor für FTD darstellt, die Schwere und die Progredienz des Krankheitsverlaufes von FTD aber nicht wesentlich beeinflusst.

Vergleicht man die Verteilung der Apo  $\epsilon$ 4 Allele innerhalb der Geschlechter, so sind die Frauen mit 57,9% deutlich häufiger Träger der Apo  $\epsilon$ 4 Allele als die Männer, die nur in 42,1% der Fälle mindestens ein Apo  $\epsilon$ 4 Allel besitzen (Diagramm 3.7.2). Berücksichtigt man jedoch das in etwa gleich hohe Risiko für beide Geschlechter an FTD zu erkranken<sup>2</sup>, so scheint Apo  $\epsilon$ 4 bei Frauen demzufolge eine größere Auswirkung auf die Entwicklung einer FTD zu besitzen. Apo  $\epsilon$ 4 hetero- bzw. homozygote Männer hingegen sind allem Anschein nach weniger gefährdet, da sie im Vergleich zu Frauen zwar gleichermaßen von FTD betroffen sind, aber weniger häufig das Apo  $\epsilon$ 4 Allel tragen. Andere Studien stellen jedoch im Gegen-

satz zur vorliegenden Arbeit das Gegenteil fest, nämlich eine Korrelation zwischen Apo  $\epsilon$ 4 und dem männlichen Geschlecht.<sup>33</sup>

Die Apo  $\epsilon$ 4 Allelpräsenz bezogen auf den Erkrankungsbeginn der FTD Patienten lässt keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren vermuten. Während Apo  $\epsilon$ 4 heterozygote bzw. Apo  $\epsilon$ 4 homozygote mit durchschnittlich 70,3 Jahren bzw. 63,1 Jahren an FTD erkranken, setzt bei FTD Patienten ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel die Krankheit mit 59,6 Jahren deutlich am frühesten ein (Tabelle 3.8.1, 3.8.2, 3.8.3). Dies stimmt mit den Ergebnissen von Pickering-Brown et al. (1997)<sup>31</sup> überein, die zeigen, dass Apo  $\epsilon$ 4 Allelpräsenz in keinem Zusammenhang mit dem Erkrankungsalter steht. Minthon et al. (1997)<sup>29</sup> kommen allerdings im Gegensatz zu Pickering-Brown et al. (1997) und unserer Studie zu dem Schluss, dass Apo  $\epsilon$ 4 Allelpräsenz sehr wohl mit einem gesenkten Erkrankungsbeginn korreliert. Da die Anzahl der Probanden in der vorliegenden Arbeit mit  $n = 73$  allerdings eher gering ist und hinsichtlich des Erkrankungsbeginns immer die Mittelwerte betrachtet wurden, ist hier eine objektive Aussage nur begrenzt möglich.

Im Gegensatz zum Apo  $\epsilon$ 4 Allel tritt das Apo  $\epsilon$ 2 Allel sowohl im Patienten- als auch im Kontrollkollektiv sehr viel seltener auf. Verglichen mit dem Kontrollkollektiv in dem 22,9% heterozygot bezüglich des Apo  $\epsilon$ 2 Genotyps sind, treten im Patientenkollektiv 20,1% Apo  $\epsilon$ 2 heterozygote Genträger auf (Tabelle 3.5 und Tabelle 3.6). Apo  $\epsilon$ 2 homozygote Genträger kommen dabei ausschließlich bei Patienten mit anderen Demenzformen\* vor und machen auch hier lediglich einen Anteil von 0,2% aus (Tabelle 3.5). Es besteht demzufolge offensichtlich kein Zusammenhang zwischen FTD und Apo  $\epsilon$ 2, obgleich Ergebnisse anderer Studien zur gegenteiligen Schlussfolgerung kommen. Verpillat et al. (2002) beispielsweise stellte eine deutliche Assoziation zwischen Apo  $\epsilon$ 2 Homozygotie und FTD fest und schloss daraus, dass das Apo  $\epsilon$ 2 Allel demnach als Risikofaktor für FTD zu bewerten ist.<sup>6</sup>

Neben ApoE stellt eine positive Familienanamnese Demenz einen weiteren viel diskutierten Risikofaktor für FTD dar. In der vorliegenden Studie hatten 35,6% der

---

\* Alzheimer Demenz, Vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz, Semantische Demenz und Demenz unklarer Genese

73 FTD Patienten mindestens einen Verwandten mit Demenz (Tabelle 3.15), während Kontrollprobanden in lediglich 5,7% der Fälle eine positive Familienanamnese Demenz aufwiesen. Diese Daten belegen bereits einen deutlichen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko an FTD zu erkranken. Stevens et al. (1998)<sup>34</sup> und Chow et al. (1999)<sup>23</sup> konnten sogar eine noch stärkere familiäre Häufung von 38% bzw. 40% beobachten.

Betrachtet man die beiden Risikofaktoren Familienanamnese Demenz und Apo  $\epsilon$ 4 Genotyp zusammen, so zeigt sich, dass Apo  $\epsilon$ 4 Genträger häufiger eine familiäre Häufung von Demenz aufweisen als Probanden ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel. Verglichen mit 50% der Apo  $\epsilon$ 4 homozygoten FTD Patienten mit positiver Familienanamnese Demenz, besitzen 45,5% der Apo  $\epsilon$ 4 heterozygoten Genträger mindestens einen Verwandten mit Demenz. Probanden ohne Apo  $\epsilon$ 4 Allel weisen hingegen in lediglich 29,9% eine familiäre Häufung hinsichtlich Demenzerkrankungen auf (Tabelle 3.17.2). Im Hinblick auf das Kontrollkollektiv kann man leider keine relevanten Aussagen bezüglich ApoE Genotyp und Familienanamnese Demenz treffen, da nur zwei der insgesamt 35 Probanden eine positive Familienanamnese besitzen. Angesichts des hohen Anteils von 50,0% bzw. 45,0% an homozygoten bzw. heterozygoten FTD Probanden mit einer familiären Häufung an Demenzerkrankungen liegt jedoch eine offensichtliche Assoziation zwischen der Anzahl an Apo  $\epsilon$ 4 Allelen und einer positiven Familienanamnese Demenz vor. Stevens et al. (1997) (n=28) untermauern diese These, indem sie einen signifikanten Zusammenhang von  $p = 0,001$  zwischen Apo  $\epsilon$ 4 Homozygotie und positiver Familienanamnese belegen.<sup>26</sup> Diese Assoziation wird umso eindrücklicher, wenn man in Betracht zieht, dass Stevens et al. (1997) nur die Patienten mit FTD berücksichtigen, die explizit eine positive Familienanamnese bezüglich FTD angegeben haben.

In einer anderen Studie von Stevens et al. (1998) wiesen 7,0% der insgesamt 74 FTD-Probanden einen homozygoten Genotyp bezüglich Apo  $\epsilon$ 4 auf. Lediglich 8,9% dieser homozygoten Patienten mit FTD besaßen eine negative Familienanamnese hinsichtlich Demenz.<sup>34</sup> Betrachtet man diese Daten erneut vor dem Hintergrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie, in der insgesamt 50% der homozygoten Apo  $\epsilon$ 4 Genträger eine positive Familienanamnese Demenz aufwiesen, ergibt sich eine offensichtliche Korrelation zwischen Apo  $\epsilon$ 4 Homozygotie und einer positiven Familienanamnese Demenz.

## 5. Zusammenfassung

Unsere Arbeit hat das schon weitgehend bekannte Wissen über FTD in vielerlei Hinsicht bestätigt.

Im Folgenden sind unsere Studienergebnisse, die die Daten aus der Literatur stützen, zusammengefasst:

- FTD macht 14,8% aller Demenzformen aus.<sup>2, 20-22</sup>
- Der mittlere Erkrankungsbeginn liegt bei 62,3 Jahren.<sup>2, 23, 24, 34</sup>
- Männer und Frauen sind gleichermaßen gefährdet an FTD zu erkranken.<sup>2, 23-25, 35</sup>
- Eine familiäre Häufung von Demenz ist bei 35,6% der FTD-Patienten festzustellen.<sup>2, 36, 37</sup>

Andererseits haben wir in unserer Studie bei bestimmten Punkten auch Ergebnisse erzielt, die bei der wissenschaftlichen Erforschung der FTD schon seit langem für unstimmgige Diskussionen sorgen. Daher existieren in der Literatur unterschiedliche Meinungen.

Nachstehend führen wir unsere Ergebnisse zu diesem Punkt an:

- Bei der FTD mit frühem Beginn ist das Erkrankungsrisiko für Männer erhöht.
- Das Apo  $\epsilon$ 4 Allel stellt einen Prädispositionsfaktor für Demenz dar, der für FTD im Gegensatz zu anderen Demenzformen eine wesentlich geringere Rolle spielt.
- Apo  $\epsilon$ 4 Allelpräsenz bei Frauen verstärkt das Erkrankungsrisiko
- Apo  $\epsilon$ 4 Homo- bzw. Heterozygotie weisen Korrelation mit dem Erkrankungsbeginn auf.
- Es besteht kein Zusammenhang zwischen FTD und Apo  $\epsilon$ 2.
- Zwischen der Anzahl an Apo  $\epsilon$ 4 Allelen und einer positiven Familienanamnese Demenz liegt eine Assoziation vor.

Die Demenzerkrankungen repräsentieren eine zunehmende Problematik in unserer ständig älter werdenden Gesellschaft. Die Komplexität der Krankheit erfordert,

dass die vielen dazu bereits erhobenen Daten immer spezifischer miteinander verglichen und analysiert werden.

Die Aufgabe dieser Arbeit war es, Daten zur Ursachenforschung von FTD als einer speziellen Demenzform zu sammeln und zu werten. Wir hoffen, dass unsere Ergebnisse, auch wenn sie nicht die Ätiologie der FTD ergründen konnten, doch zumindest als Vergleich und als Unterstützung bei anderen Studien dienen werden.

## Literaturverzeichnis

1. Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, Hosler B, Sapp P, Englund E, Mitchell JE, Habgood JJ, de Bellerocche J, Xi J, Jongjaroenprasert W, Horvitz HR, Gunnarsson LG, Brown RH Jr.  
A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia.  
Neurology. 2006; 66: 839-44.
2. The Association of Frontotemporal Dementia  
<http://www.ftd-picks.org/?p=learnmore.overview>
3. Yancopoulou D, Crowther RA, Chakrabarti L, Gydesen S, Brown JM, Spillantini MG.  
Tau protein in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3).  
J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62: 878-82.
4. Gasparini L, Terni B, Spillantini MG.  
Frontotemporal dementia with tau pathology;  
Neurodegener Dis. 2007; 4: 236-53.
5. Sikkink S, Rollinson S, Pickering-Brown SM.  
The genetics of frontotemporal lobar degeneration.  
Curr Opin Neurol. 2007; 20: 693-8.
6. Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D, Thomas-Anterion C, Puel M, Belliard S, Dubois B, Didic M, Lacomblez L, Moreaud O, Golfier V, Campion D, Brice A, Clerget-Darpoux F.  
Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and meta-analysis.  
Eur J Hum Genet. 2002; 10: 399-405.

7. Pickering-Brown SM.  
The complex aetiology of frontotemporal lobar degeneration.  
Exp Neurol. 2007; 206: 1-10.
8. Hirono N, Hashimoto M, Yasuda M, Ishii K, Sakamoto S, Kazui H, Mori E.  
The effect of APOE epsilon4 allele on cerebral glucose metabolism in AD is a function of age at onset.  
Neurology. 2002; 58: 743-50.
9. Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz LA, Hyman BT.  
Reduced apolipoprotein epsilon 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals.  
Neurology. 1994; 44: 1513-6.
10. Förstl H. (Hrsg.)  
Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und –psychotherapie;  
Grundlagen – Klinik – Therapie.  
Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 2003. 92
11. Buckholtz N.  
Background and purpose of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease  
Neurology. 1997; 49: 1
12. Stoppe G.  
Demenz. Diagnostik – Beratung – Therapie.  
Ernst Reinhardt Verlag München Basel. 2006. 64
13. Ivemeyer D, Zerfaß R.  
Dementztests in der Praxis. Ein Wegweiser.  
Urban & Fischer. München, Jena. 2002. 99-101.

14. Ivemeyer D, Zerfaß R.  
Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser.  
Urban & Fischer. München, Jena. 2002. 146-147.
15. Beeri MS, Schmeidler J, Sano M, Wang J, Lally R, Grossman H, Silverman JM.  
Age, gender, and education norms on the CERAD neuropsychological battery in the oldest old.  
Neurology. 2006; 67: 1006-10.
16. van Duijn CM, Farrer LA, Cupples LA, Hofman A.  
Genetic transmission of Alzheimer's disease among families in a Dutch population based study.  
J Med Genet. 1993; 30: 640-6.
17. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia.  
The Lund and Manchester Groups.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57: 416-418
18. Wallesch CW, Förstl H (Hrsg.)  
Demenzen.  
Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 2005. S. 71-72
19. Kertesz A, Davidson W, Fox H.  
Frontal Behavioral Inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia.  
Can J Neurol Sci. 1997; 24: 29-36
20. Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H.  
Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration.  
Dement Geriatr Cogn Disord. 2004; 17: 265-8.

21. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, Sánchez C, Hernández M, Estela J, Juncadella M, Rubio FR.  
Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study.  
*Neuroepidemiology*. 2007; 28: 224-34.
22. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R.  
Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank.  
*Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002; 16: 203-12.
23. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, Geschwind DH.  
Inheritance of Frontotemporal Dementia.  
*Arch Neurol*. 1999; 56: 817-22
24. Bernardi L, Maletta RG, Tomaino C, Smirne N, Di Natale M, Perri M, Longo T, Colao R, Curcio SA, Puccio G, Mirabelli M, Kawarai T, Rogaeva E, St George Hyslop PH, Passarino G, De Benedictis G, Bruni AC.  
The effects of APOE and tau gene variability on risk of frontotemporal dementia.  
*Neurobiology of Aging*. 2006; 27: 702-709
25. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR.  
The prevalence of frontotemporal dementia.  
*Neurology*. 2002; 58: 1615-21
26. Stevens M, van Duijn CM, de Knijff P, van Broeckhoven C, Heutink P, Oostra BA, Niermeijer MF, van Swieten JC.  
Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia.  
*Neurology*. 1997; 48: 1526-9.

27. Riemenschneider M, Diehl J, Müller U, Förstl H, Kurz A.  
Apolipoprotein E polymorphism in German patients with frontotemporal degeneration.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 639-41.
28. Boccardi M, Sabbatoli F, Testa C, Beltramello A, Soininen H, Frisoni GB.  
APOE and modulation of Alzheimer's and frontotemporal dementia.  
Neurosci Lett. 2004; 356: 167-70.
29. Minthon L, Hesse C, Sjögren M, Englund E, Gustafson L, Blennow K.  
The apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele frequency is normal in frontotemporal dementia, but correlates with age at onset of disease.  
Neurosci Lett. 1997; 226: 65-7.
30. Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B.  
The apolipoprotein E epsilon4 allele is not a significant risk factor for frontotemporal dementia.  
Ann Neurol. 1998; 44: 134-8
31. Pickering-Brown SM, Owen F, Isaacs A, Snowden J, Varma A, Neary D, Furlong R, Daniel SE, Cairns NJ, Mann DM.  
Apolipoprotein E epsilon4 allele has no effect on age at onset or duration of disease in cases of frontotemporal dementia with pick- or microvacuolar-type histology.  
Exp Neurol. 2000; 163: 452-6.
32. Mann DM, McDonagh AM, Pickering-Brown SM, Kowa H, Iwatsubo T.  
Amyloid beta protein deposition in patients with frontotemporal lobar degeneration: relationship to age and apolipoprotein E genotype.  
Neurosci Lett. 2001; 304: 161-4.

33. Srinivasan R, Davidson Y, Gibbons L, Payton A, Richardson AM, Varma A, Julien C, Stopford C, Thompson J, Horan MA, Pendleton N, Pickering-Brown SM, Neary D, Snowden JS, Mann DM.  
The apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele selectively increases the risk of frontotemporal lobar degeneration in males  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77: 154-8.
34. Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA, Scheltens P, Ravid R, Oostra BA, Niermeijer MF, van Swieten JC.  
Familial aggregation in frontotemporal dementia.  
Neurology. 1998; 50: 1541-5.
35. Gräsbeck A, Horstmann V, Nilsson K, Sjöbeck M, Sjöström H, Gustafson L.  
Dementia in First-Degree Relatives of Patients with Frontotemporal Dementia.  
Dement Geriatr Cogn Disord. 2005; 19: 145-53.
36. Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L.  
Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study.  
CODIAB-INSERM-ZENECA Study Group.  
Diabetes. 1994; 43: 63-7.
37. Oswald WD, Rupprecht R, Hagen B:  
Bedingungen der Erhaltung und Förderung von Selbstständigkeit im höheren Lebensalter (SIMA). SIMA in Stichworten.  
Institut für Psychogerontologie der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg.  
12. Auflage April 2001

Miroslav Petkov  
Kirchweg 20  
D-82383 Hohenpeißenberg

Tel.: Mobil: 0179/75-13-582  
Privat: 08805/92-28-52

E-Mail: m\_mecho\_p@yahoo.com

## LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

geb. am	07.06.1981
in	Russe/Bulgarien
Staatsangehörigkeit	bulgarisch
Familienstand	ledig

### Familie

Mutter – Zahnarzt	Paska Georgieva Petkova
Vater – Agronom	Gantcho Dimitrov Petkov

### Schulische Ausbildung

1987-1994	Grundschule „Vasil Levski“ ,Russe
1994-1999	Gymnasium „Kliment Ochridski“ ,Russe

### Studium

WS00/01	Diplom Physik LMU-München
SS01-SS06	Staatsexamen Zahnmedizin Uni Regensburg

### Abgelegte Prüfungen

SS03	Zahnärztliche Vorprüfung
SS06	Zahnärztliche Prüfung

## Berufliche Erfahrungen und Tätigkeiten

22.06.02-31.10.03	Krankenhaus „Barmherzigen Brüder Regensburg“ als studentische Aushilfe
01.01.04-30.04.07	Krankenhaus „Barmherzigen Brüder Regensburg“ als studentische Aushilfe
21.05.07-31.10.08	Vorbereitungsassistent bei Zahnarzt Dr. Wohl (Grafenwöhr)
Seit 01.11.08	Vorbereitungsassistent bei Zahnarzt Dr. Höfler (Hohenpeißenberg)