

Frontotemporale Lobärdegenerationen Krankheitsbild und Behandlung

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Eike Jakob Spruth
Neuropsychiatrie
Charité

FTLD: Geschichte

1892 Arnold Pick
erste Fallbeschreibung, August H. (71 J.):
"hochgradige Sprachstörung
apathischen Charakters" und
„progressive Geisteschwäche“

1911 Alois Alzheimer (1864-1915)
Erstbeschreibung intrazellulärer
Einschlußkörperchen, die später als
„Pick's-Bodies“ bezeichnet wurden

1926 Onari und Spatz:
Atrophien von Stirn- und Schläfenlappen
ohne arteriosklerotische oder Alzheimer-typische
Befunde → **Pick'sche Krankheit**

Arnold Pick
(1851-1924)

EJS

Frontotemporale Lobärdegenerationen Klinische Einteilung

1. Behaviorale Variante (bvFTD, Frontotemporale Demenz)
2. Primär Progrediente Aphasien (PPA)
 - svPPA - Semantische Variante = Semantische Demenz (SD)
 - nvPPA - Agrammat./Nonfluente Variante = Progred. Nonfluente Aphasie (PNFA)
 - lvPPA - Logopenische Variante = Logopenische Aphasie (LPA)
3. Motorische Varianten (FTD-MND, CBS und PSP)

Oney et al., 2017 (Review) EJS

FTLD Zahlen

- Dritthäufigste Ursache einer Demenz,
zweithäufigste Ursache einer präsenilen Demenz) [1]
- Prävalenz: 1,6 bis 10,8 Fälle pro 100.000 [2]
d.h. in Dtd. ca. 1300 bis knapp 9000 Fälle (Dunkelziffer höher)
- Beginn meist vor dem 65. Lj.
(20 – 85 J., im Mittel mit ca. 58 J.) [4]
- Mittlere Lebenserwartung ab Symptombeginn 10,5 J. [5]
Mittlere Lebenserwartung ab Diagnosestellung 5,9 J. [5]
(aber erhebliche Schwankungsbreite: 2 – 29 Jahre) [6]

[1] Kertesz et al.; 2005
[2] Oney et al.; 2017
[3] Coyle-Gilchrist et al.; 2016

[4] Weder et al; 2007
[5] Nunnemann et al.; 2011
[6] Diehl-Schmid et al.; 2006

EJS

Warum „Frontotemporale“ Lobärdegenerationen ?

vorne hinten

Frontallappen = Stirnlappen (rosa)
Temporalloben = Schläfenlappen (hellgrün)

EJS

FTLD Anatomie

Nervenzelluntergang im Frontal-
und Temporallappen

↓

Gewebeschwund
+
Störung frontaler und
temporalen Funktionen

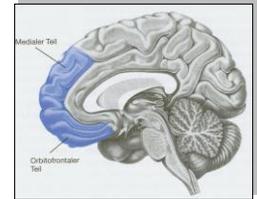
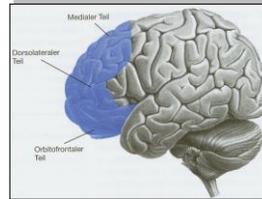
EJS

Historische Kasuistik (1848) Phineas Gage



EJS

Der präfrontale Kortex Funktionen



Vordere Regionen (orbitofrontal)

Verhaltens-/Impulskontrolle

Seitl. und hintere Regionen (dorsolateral)

Exekutivfunktionen

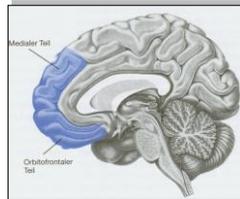
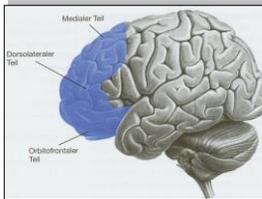
Mediale Regionen (ventromedial)

Antriebssteuerung

H.-O. Karnath und P. Thier, Springer, 2003

EJS

Der präfrontale Kortex Funktionsstörungen



vordere Regionen (orbitofrontal)

seitl. und hintere Regionen (dorsolateral)

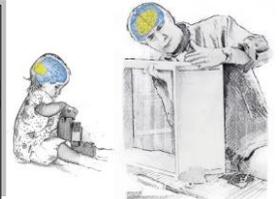
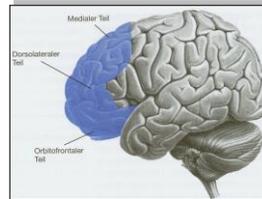
mittige Regionen (ventromedial)



- Impulsives, reizgetriggertes Verhalten
- Veränderte Ess-/Trinkgewohnheiten
- Distanzlosigkeit
- Stereotypien, repetitives Verhalten
- Ablenkbarkeit
- Störung der Emotionswahrnehmung

H.-O. Karnath und P. Thier, Springer, 2003 EJS

Der präfrontale Kortex Funktionsstörungen



vordere Regionen (orbitofrontal)

seitl. und hintere Regionen (dorsolateral)

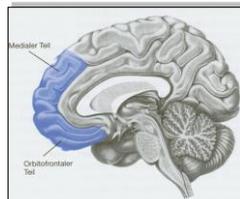
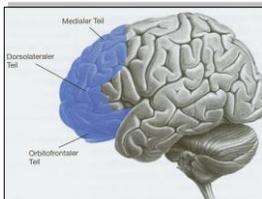
mittige Regionen (ventromedial)

Störung von

- Abstraktionsvermögen
- Problemlösendem Denken
- Organisieren
- Kategorisieren
- Geistiger Flexibilität

H.-O. Karnath und P. Thier, Springer, 2003 EJS

Der präfrontale Kortex Funktionsstörungen



vordere Regionen (orbitofrontal)

seitl. und hintere Regionen (dorsolateral)

mittige Regionen (ventromedial)

- Antriebsarmut
- Mangel an eigenem Willen
- Apathisches Verhalten
- Reduzierte emotionale Schwingungsfähigkeit

H.-O. Karnath und P. Thier, Springer, 2003 EJS

FTLD Neurologische Symptome

- Früh im Verlauf Primitivreflexe
- Inkontinenz
- Parkinson-Syndrom im fortgeschrittenen Stadium
- Motoneuron-Erkrankung (mit Lähmungen, Spastik)
- Niedriger/labiler Blutdruck

EJS

FTLD Primär progrediente Aphasien

Nonfluente/Agrammat. Variante (nfvPPA)	Semantische Variante (svPPA)
<ul style="list-style-type: none"> - angestrenzte, stockende Sprache mit grammatikalischen Fehlern - Verständnis komplexer Sätze ↓ - erst spät Verhaltensstörung - häufig erhaltene Krankheitseinsicht → großer Leidensdruck 	<ul style="list-style-type: none"> - flüssige, inhaltsarme Sprache - Verständnis einzelner Wörter ↓ - Wissen um die Bedeutung von Wörtern und Objekten geht verloren - meist fehlende Krankheitseinsicht
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: auto;">CBD/PSP</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content; margin: auto;">Frontotemporale Demenz (FTD)</div>

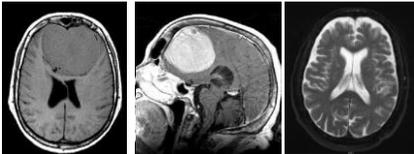
Weder et al.; 2007; Boxer et al.; 2005

FTLD Diagnostik

- **Anamnese**
 - wichtig: auch **Fremdanamnese**, wegen Anosognosie
- **Neuropsychologische Tests**
 - **Gedächtnis und Orientierung anfangs noch gut** → gängige Demenz-Screening-Tests oft noch unauffällig
 - besser Tests, die **Exekutivfunktionen** (Abstraktionsvermögen, planvolles Handeln, Problemlöseverhalten,...) abbilden → ausführliche Neuropsychologische Testung erforderlich

Diagnostik

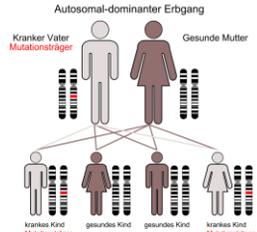
- **Bildgebung:**
 - Ausschluss anderer Ursachen der Demenz
 - Nachweis von atrophischen Veränderungen



- **Liquordiagnostik**
 - Ausschluss anderer Ursachen der Demenz
 - Bestimmung von Biomarkern

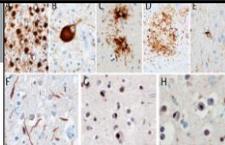
Diagnostik Genetische Untersuchung?

- Positive Familienanamnese bei 30 – 50%
- Autosomal dominantes Vererbungsmuster bei 10 – 23%



Bildquelle: Wikipedia

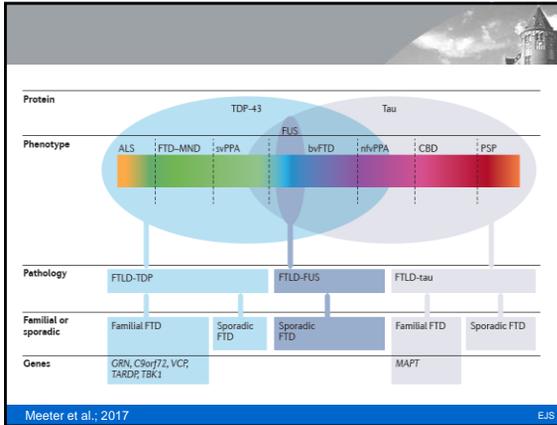
FTLD Pathologie und Genetik



- **Tauopathien:**
 - Tau-positive Einschlusskörperchen bei 40-50% In Neuronen, Oligodendrozyten und Astrozyten
 - V.a. durch Mutationen im **MAPT-Gen** (Chr. 17)
- **TDP-43-Proteinopathien:**
 - Ubiquitin-pos. Einschlusskörperchen (bis 70%)
 - Hauptkomp.: TAR-DNA-bindendes Protein₄₃
 - V.a. durch Mutationen im **C9orf72-Gen** (Chr. 9), **GRN-Gen** (Chr. 17) und **VCP-Gen** (Chr. 9)
- **Seltene Formen:**
 - Ubiquitin-pos., Tau und TDP-43-neg. Einschlüsse
 - FUS-Protein, z.T. Identität des abgelagerten Proteins unklar
 - Z.B. bei Mutationen im **CHMP2b-Gen** (Chr. 3)

Diagnostik Genetische Untersuchung?

- Positive Familienanamnese bei 30 – 50%
- Autosomal dominantes Vererbungsmuster bei 10 – 23%
- Trotz gleicher Mutation z.T. deutlich verschiedene Manifestationsalter, klinische Bilder und Verlaufsformen



bvFTD Konsensuskriterien (2011)

I. Neurodegenerative Erkrankung
 Progrediente Verhaltensauffälligkeiten und/oder kognitive Störung
 (in der Verhaltensbeobachtung oder Anamnese)

vereinfacht nach Rascovsky et al.; Brain; 2011

Konsensuskriterien Mögliche bvFTD

Persistierend oder rezidivierend (mind. 3/6):

- frühe Zeichen des enthemmten Verhaltens
- frühe Zeichen der Apathie oder der Trägheit
- früher Verlust von Empathie
- früh perseveratives, stereotypes oder zwanghaftes/ritualisiertes Verhalten
- Hyperoralität oder Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten
- Neuropsychologisches Profil: Dysexekutivsyndrom bei relativ erhaltenem episodischen Gedächtnis und visuospatialen Fähigkeiten

vereinfacht nach Rascovsky et al.; Brain; 2011

Konsensuskriterien Wahrscheinliche bvFTD

Alle folgenden Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

- Die Kriterien für eine mögliche bvFTD werden erfüllt
- **Signifikante funktionelle Verschlechterung**
(nach Angaben des Caregivers oder belegt durch die Clinical Dementia Rating Scale bzw. Functional Activities Questionnaire)
- **Bildgebung vereinbar mit bvFTLD**
 - frontale und/oder anteriore temporale Atrophie in cMRT oder CCT
 - frontal und/oder anterior temporal Hypoperfusion/Hypometabolismus in PET oder SPECT

vereinfacht nach Rascovsky et al.; Brain; 2011

Konsensuskriterien Gesicherte bvFTD

Die Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche bvFTD werden erfüllt

+ Histopathologischer Nachweis einer FTLD in Biopsie oder post-mortem
oder
 Nachweis einer bekannten **pathogenen Mutation**

vereinfacht nach Rascovsky et al.; Brain; 2011

PPA: Klassifikation

- Schritt: Klassifikation als PPA nach den Mesulam-Kriterien (Mesulam; 2001)**

Vereinfacht:

 - Sprachstörung ist führendes Syndrom und Hauptursache der gestörten ADL
 - Keine spezifische Ursache der Sprachstörung, keine im Vordergrund stehenden anderen kognitiven Störungen oder Verhaltensauffälligkeiten
- Schritt: Klassifikation der PPA Variante**
 - nonfluente/agrammat. Variante
 - semantische Variante
 - Logopenische Variante
 - klinisch
 - durch Bildgebung unterstützte Diagnose
 - pathologisch gesichert

nach Gorno-Tempini et al.; Neurology; 2011

Nonfluente/agrammatische Variante

I. Klinische Diagnose

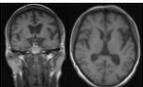
Kernkriterien (1/2)

- Agrammatismus
- Angestrenzte, stockende Sprache, (phonematische) Paraphasien, gestörte Prosodie

Zusatzkriterien (2/3)

- Gestörtes Verständnis komplexer Sätze
- Erhaltenes Sprachverständnis für einzelne Worte
- Erhaltenes Wissen um die Bedeutung von Worten

II. Durch Bildgebung unterstützte Diagnose



- Klinische Diagnose
- Atrophie, Hypoperfusion oder -metabolismus V.a. linksseitig im Bereich der posterioren fronto-insulären Region (cMRT, SPECT, PET)

III. Diagnose mit gesicherter Pathologie

Histopatholog. Nachweis einer spezif. neurodegenerat. Erkrankung/pathogenen Mutation

nach Gorno-Tempini et al.; Neurology; 2011

Semantische Variante

I. Klinische Diagnose

Kernkriterien (2/2)

- Benennstörung
- Gestörtes Sprachverständnis (auch für einzelne Worte)

Zusatzkriterien (3/4)

- Objektnagnose
- Oberflächendyslexie/ -dysgraphie
- Nachsprechen nicht gestört
- Sprachproduktion nicht gestört (flüssig, Synthax korrekt)

II. Durch Bildgebung unterstützte Diagnose



- Klinische Diagnose
- V.a. im Bereich des anterioren Temporallappens Atrophie, Hypoperfusion oder -metabolismus (cMRT, SPECT, PET) (meist linksseitig ausgeprägter)

III. Diagnose mit gesicherter Pathologie

Histopatholog. Nachweis einer spezif. neurodegenerat. Erkrankung/pathogenen Mutation

nach Gorno-Tempini et al.; Neurology; 2011

Logopenische Variante

I. Klinische Diagnose

Kernkriterien (2/2)

- Wortfindungs- und Benennstörung
- Nachsprechen erschwert

Zusatzkriterien (3/4)

- Paraphasien
- Sprachverständnis erhalten (auf Wortebene), kein Bedeutungsverlust
- Sprachmotorik ungestört
- kein ausgeprägter Agrammatismus

II. Durch Bildgebung unterstützte Diagnose

- Klinische Diagnose
- V.a. im Bereich der linken posterioren perisylvischen Region oder parietal Atrophie, Hypoperfusion oder -metabolismus (cMRT, SPECT, PET)

III. Diagnose mit gesicherter Pathologie

Histopatholog. Nachweis einer spezif. neurodegenerat. Erkrankung/pathogenen Mutation

nach Gorno-Tempini et al.; Neurology; 2011

Therapie der FTL

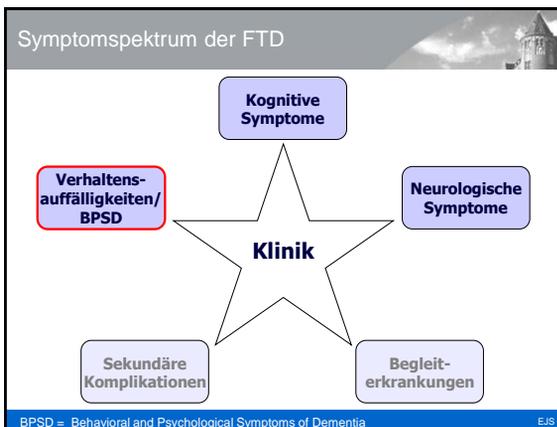
S3-Leitlinie „Demenz“

Es existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit fronto-temporaler Demenz.

Es kann keine Behandlungsempfehlung gegeben werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

S3-Leitlinie „Demenz“; 2016



FTD

Verhaltensauffälligkeiten/BPSD

- Stellen im Frühstadium oft die einzigen Symptome dar
- Wenig Verständnis im sozialen Umfeld → soziale Isolierung
- Demenz entspricht nicht den Vorstellungen von einer „typischen“ Demenz:
 - Widerspruch zwischen guten kognitiven Fähigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten
 - Zweifel an „Krankheit“
- Führen zu erheblicher Belastung der Angehörigen
 - Riedijk et al.; 2008: Studie über 2 Jahre mit 63 FTD-Patienten
 - de Vugt et al.; 2006: Belastung bei Angehörigen von FTD höher als bei AD-Angehörigen

nach Diehl et al.; 2004

FTD Therapie der BPSD

- Beteiligte Neurotransmittersysteme:
Serotonin, Dopamin (ACh, NA, Glu)
- Kein ausgeprägtes cholinerges Defizit
→ **AChI** nicht/kaum wirksam
- Wenige Studien, geringe Probandenzahlen

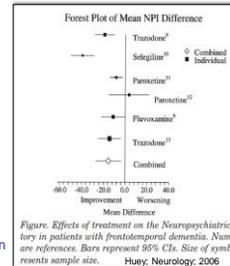
EJS

FTD: Therapie der BPSD SSRI

Pos. Effekte v.a. gezeigt für **SSRI**:

- **Trazodon**
- **Sertralin**
- **Paroxetin** [1, 2]

- Wirkung v.a. auf Verhaltensstörungen (Reizbarkeit, Unruhezustände, depressive Symptome/Antrieb, Essstörung, Hypersexualität)
- jedoch keine Wirkung auf die Kognition



[1] Huey ED, Neurology, 2006 [2] Kaye ED, 2010 [3] Moretti R, 2003

EJS

FTD: Therapie der BPSD Antipsychotika

Olanzapin [1]

- offene Studie über 2 J., 17 Pat., bis 10mg/d
- Verbesserung von **Wahn, motorischer Unruhe, Irritabilität, Weinen**

Risperidon, Aripiprazol, Quetiapin

- Einzelfallberichte (Übersicht: [2])

CAVE: NL-Überempfindlichkeit [3]
(EPMS häufiger, schwerwiegender, prolongiert)

[1] Moretti et al., 2003 [2] Kaye et al., 2010 [3] Pijnenburg et al., 2003

EJS

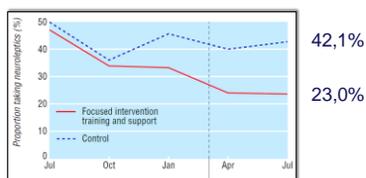
FTD Nicht-medikamentöse Interventionen

- Ausführliche Beratung und Betreuung der Angehörigen
- Logopädie, Ergotherapie, Physiotherapie (strukturgebende Maßnahmen)
- Allg. Maßnahmen:
Deeskalierendes Verhalten
Beschäftigung, Strukturierung des Tages- und Wochenablaufs
Schaffen von gleichbleibenden Tagesroutinen/Ritualen
Portionierung der Mahlzeiten, kleineres Besteck/Geschirr
Auf das Krankheitsbild abgestimmte Kommunikation (Präsentieren von Schlüsselreizen, kurze Formulierungen, non-verbale Unterstützung des Gesagten, ...)

EJS

Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial

Jane Fossey, Clive Ballard, Edmund Juszcak, Ian James, Nicola Alder, Robin Jacoby, Robert Howard BMJ 2006



EJS

Frontotemporale Lobärdegenerationen Aktuelles aus der Forschung



1 Biomarker

2 Genetik

3 Therapie

EJS

Was ist ein Biomarker?

Ein **Biomarker** ...

- ... ist ein biologisches Merkmal, das objektiv gemessen werden kann
- ... zeigt normale oder krankhafte Prozesse im Körper an
- ... kann eine diagnostische und/oder prognostische Aussagekraft haben
- ... ist z.B. der Blutdruck, der Blutzuckerwert oder das prostataspezifische Antigen (PSA)

EJS

Warum brauchen wir Biomarker der FTLD?

Mittlere Lebenserwartung ab Symptombeginn **10,5 J.** [1]
 Mittlere Lebenserwartung ab Diagnosestellung **5,9 J.** [1]
 (aber erhebliche Schwankungsbreite: 2 – 29 Jahre) [2]

Nach Symptombeginn mittlere Latenz von **4,6 Jahren** bis zur Diagnosestellung!

- Biomarker sollen helfen, die **Diagnose früher** zu stellen
- Biomarker sollen die **diagnostische Genauigkeit** erhöhen
- Biomarker sollen in der Zukunft die korrekten Patientengruppen für **spezifischere Therapien** identifizieren (ggfs. auch **prädiktiv**)

[1] Nunnemann et al., 2011, [2] Diehl-Schmid et al., 2006

EJS

Biomarker der FTLD

EJS

Biomarker der FTLD

EJS

Biomarker der FTLD

Neurofilament Light Chain (NfL)

- Strukturprotein des Zytoskeletts
- Biomarker der Neurodegeneration
- Konzentration im Liquor bei **bvFTD & nPPA > DAT**

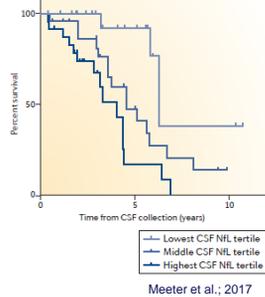
Nikaido et al., 2018

Zetterberg et al., 2019 Nikaido et al., 2018 Meeter et al., 2017

EJS

Biomarker der FTLD Neurofilament Light Chain (NfL)

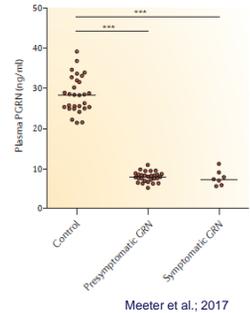
- Korreliert mit dem **Schweregrad**, der **Überlebensrate** und der **Hirnatrophie**
- Aber: hohe Konzentrationen auch bei z.B. PSP, CBS, ALS und vaskulärer Demenz



Zetterberg et al., 2019 Ninkado et al., 2018 Meeter et al., 2017 EJS

Biomarker der FTLD Progranulin

- Wachstumsfaktor
- Konzentration im Liquor reduziert bei **bvFTD** und **svPPA**
- Bei **GRN-Mutationsträgern** Abgrenzung von symptomatischen und asymptomatischen Patienten gegen Kontrollen mit einer **Sensitivität** von 96 – 100% und einer **Spezifität** von 93 – 100%



Zetterberg et al., 2019 Meeter et al., 2017 EJS

1 Biomarker

2 Genetik

3 Therapie

EJS

Diagnostik Genetische Untersuchung?

- Positive Familienanamnese bei 30 – 50%
- Autosomal dominantes Vererbungsmuster bei 10 – 23%
- Trotz gleicher Mutation z.T. deutlich verschiedene Manifestationsalter, klinische Bilder und Verlaufsformen
- Am häufigsten Mutationen in den Genen
 - **C9orf72**: Chromosom 9 open reading frame 72 (21%)
 - **GRN**: Progranulin (5 – 15%)
 - **MAPT**: Microtubule-associated protein tau (6,3%)

Sieben et al., Acta Neuropathol, 2012 (Review)

EJS

FTLD Dominant vererbte Gen-Mutationen

Gen	Chrom.	Klinische Phänotypen	Pathologie
C9orf72	9	bvFTD, FTD-ALS, nvPPA, CBS (selten svPPA)	TDP-43 Typ B ± A; Ubiquitin-pos., TDP43 neg. Einschlüsse
GRN	17	bvFTD > nvPPA, CBS (selten FTD-ALS oder PSP-ähnli. Syndr)	TDP-43 Typ A
MAPT	17	bvFTD > PSP, CBS, nvPPA, svPPA	FTLD-Tau
CHMP2B	3	bvFTD, FTDALS, CBS, PSP-ähnliche Syndrome	Ubiquitin- und p62-pos., TDP43 neg. Einschlüsse
VCP	9	FTD-ALS, bvFTD (selten PPA)	TDP-43 Typ D
TARDBP	1	bvFTD, nvPPA, svPPA, FTD-ALS	TDP-43 Einschlüsse
FUS	16	bvFTD	Ubiquitin-pos., TDP43 neg. Einschlüsse
SQSTM1	5	bvFTD, FTDALS, selten nvPPA (selten PSP)	TDP-43 Einschlüsse
TBK1	12	bvFTD, FTDALS, selten nvPPA, svPPA, CBS	TDP-43 Typ B
UBQLN2	X	bvFTD, FTDALS, PSP	Ubiquitin 2-Pathologie

Deleon J et al., 2018 (Review)

EJS

FTLD Prädiktive genetische Testung?

Pro	Kontra
50%ige Chance auf neg. Testergebnis	Bisher keine Prävention möglich
Befreiung von ständiger Unsicherheit	Psychische Auswirkungen
Bei pos. Testergebnis ggfs. Änderung der Lebensprioritäten	Mögliche negative Auswirkungen auf berufliche Situation, Versicherungsangelegenheiten, Partnerschaft, ...
Familienplanung	Unsicherheit bzgl. Zeitpunkt und Art der klinischen Manifestation
Frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Symptomen der Erkrankung	Krankheit soll nicht beeinflussen, wie man sein Leben lebt
Teilnahme an (Therapie-)Studien	Widerstand der Familie
...	...

EJS

1 Biomarker

2 Genetik

3 Therapie

EJS

S3-Leitlinie „Demenzen“

Es existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit fronto-temporaler Demenz.

Es kann keine Behandlungsempfehlung gegeben werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

Pos. Effekte auf neuropsychiatrische Symptome u.a. gezeigt

- ... für **SSRI** (Trazodon, Sertralin, Paroxetin)
- ... atyp. Antipsychotika (z.B. Olanzapin)
- ... (Valproat)

Huey ED; Neurology; 2006, Kaye ED; 2010, Moretti R; 2003

EJS

ClinicalTrials.gov

EJS

Die Phasen einer klinischen Prüfung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG-Studien)

Phase I

- Erforschung der Verträglichkeit des Wirkstoffs
- Erforschung von dessen Aufnahme im menschlichen Körper
- Erforschung der Wirkweise des Medikaments
- In der Regel gesunde Freiwillige

Phase II

- Erforschung, ob Präparat für die Behandlung bestimmter Krankheiten wirksam ist
- Optimierung der Dosierung
- Ermittlung kurzfristig auftretender Nebenwirkungen

Phase III

- Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit des Prüfpräparats
- Immer (mindestens) eine Kontrollgruppe (Placebo)

Phase IV

- Untersuchung des therapeutischen Einsatzes eines zugelassenen Medikaments in der breiten Anwendung

EJS

Charakterisierung einer Studie
Terminologie

Multizentrisch

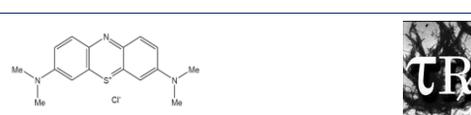
Placebo-kontrolliert

Doppelblind

Randomisiert

EJS

TRx-237-007



Methylen Blau = LMTM = Leucomethylothionium = LMTX® = Rember™

- Ehemals eingesetzt bei Harnwegsinfekten, Methaemoglobinämie, Malaria und Protozoeninfektionen in Aquarien
- Phase 3 Studie: Doppelblind, randomisiert, multizentrisch, Placebo-kontrolliert (akt. Placebo)

220 Probanden mit bvFTD
Beginn: 2013
Abgeschlossen: 2016
Ergebnis: negativ (primäre Endpunkte wurden nicht erreicht)

EJS

Abgeschlossene FTLD – Therapiestudien der letzten Jahre

Studie	Phase	Zielmolekül	Design	Ergebnis
LMTM (= TRx0237, „Methylen Blau“)	3	Tau Protein	220 Prob. mit bvFTD; akt. Placebo; doppelblind	Negativ
Nimodipin	1	Progranulin	8 Probanden mit GRN-Mutation; steigende Dosen; Bestimmung von Biomarkern in Plasma und Liquor	Negativ
Tolcapone	2B	Dopamin	28 Prob. mit bvFTD	Negativ
Davunetide (AL-108)	2	Tau Protein	12 Prob. mit bvFTD, CBS oder PSP, Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit	Noch nicht publiziert

EJS

Aktuelle FTLD – Therapiestudien Symptomatisch

Studie	Phase	Placebo	Zielgruppe, Zielgröße	Start/Ende
Oxytocin (intranasal)	2	+	bvFTD, Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit und Effekt auf BPSD	2018 - 2021
Lithium	2	+	bvFTD, Beurteilung des Effekts auf BPSD (v.a. Aggressivität und Agitiertheit)	2017 - 2019

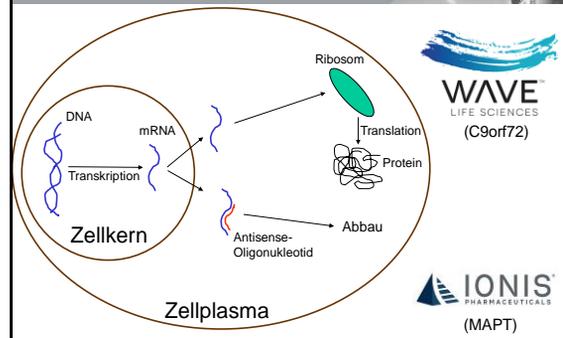
EJS

Aktuelle FTLD – Therapiestudien Kausal

Studie	Phase	Placebo	Zielmolekül	Zielgruppe, Zielgröße	Start/Ende
Lithium	2	+	Tau Protein	bvFTD, Beurteilung des Effekts auf BPSD (v.a. Aggressivität und Agitiertheit)	2017 - 2019
AL001	1	+	Progranulin	Gesunde Freiwillige oder GRN-Mutationsträger; Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit	2018 - 2020
AADvac1 (D)	1	-	Tau Protein	nvPPA; Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit und Immunogenität	2017 - 2020
BIIB092 (Gosuranemab)	1b	+	Tau Protein	Prob. mit 4 versch. Tauopathien (CBS, nvPPA, sympt. MAPT-Mut. oder TES); Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit und pharmakologischen Daten	2018 - 2020

EJS

Antisense-Oligonukleotide



EJS

Frontotemporale Demenz Netzwerkstudien

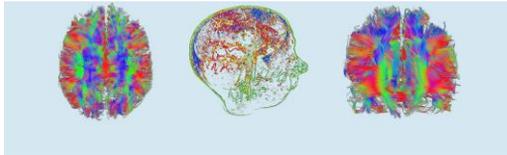


EJS

Netzwerkstudien

- Multizentrische Studien
- Erhöhung von Aussagekraft sowie Verallgemeinbarkeit der Ergebnisse
- Erleichtern und Beschleunigen zukünftiger Studien
- Überführung wissenschaftlicher Forschungsergebnisse in nutzbare Medikamente und Behandlungsmethoden

EJS

EJS

DZNE

- Deutschlandweit 12 Zentren
- Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent von den jeweiligen DZNE-Sitzländern finanziert
- mehrere internationale und nationale Kooperationen



EJS

DZNE

- Grundlagenforschung
- klinische Forschung
- Populationsstudien
- Versorgungsforschung

EJS

DZNE DESCRIBE-FTD

- Beobachtungsstudie
- Untersuchung 1x jährlich
- Dauer 3 bis 5 Stunden



EJS

DESCRIBE-FTD Studienziele

- Untersuchung klinischer, neuropsychologischer und bildgebender (MRT + PET) FTD-Merkmale
- Einblicke in Pathomechanismen der FTD: Untersuchung krankheitsspezifischer Merkmale im zeitlichen Verlauf
- Identifizierung neuer Mutationen und genetischer Risikofaktoren

EJS

DESCRIBE-FTD Studienziele

- Verbesserung der Differentialdiagnostik und Früherkennung von FTD-Subtypen
- Entwicklung sensibler und stabiler Monitoringparameter für den Krankheitsverlauf als Voraussetzung für zukünftige klinische Studien
- Aufbau einer "Trial-ready-Kohorte": FTD-Patienten mit bekannter Mutation

EJS

DESCRIBE-FTD Zieldiagnosen

- Verhaltensvariante der Frontotemporalen Demenz (bvFTD)
- Primär Progressive Aphasie (PPA)
- Nicht-flüssige Variante (nfvPPA)
- Semantische Variante (svPPA)
- Logopenische progressive Aphasie (LPA)
- bvFTD + ALS
- PPA + ALS

EJS

DESCRIBE-FTD Ablauf eines Studientermins

- Anamnese
- Neuropsychologische Testung
- Klinische neurologische Untersuchung
- Blutentnahme
- Kopf-Bildgebung (MRT)
- Ggf. zusätzliche Untersuchungen (z.B. Nervenwasseruntersuchung)

EJS

Konsortium zur Erforschung der Frontotemporalen Lobärdegeneration

Frontotemporal Lobar Degeneration

- Deutschlandweite Studie (12 Zentren)
- Förderung durch BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung)



EJS

Konsortium zur Erforschung der FTLD Ziele

- Frühdiagnose
- Verlaufsbeobachtung
- Entwicklung von effektiven und objektiven therapeutischen Strategien

EJS

Konsortium zur Erforschung der FTLD Ablauf eines Studientermins

- Klinische Anamnese (+ Fremdanamnese)
- Neurologische Untersuchung
- Neuropsychologische Testung
- Durchführung einer Bildgebung
- Blutentnahme
- Nervenwasseruntersuchung

EJS

Vielen Dank!



FTLD-Ambulanz der
Neuropsychiatrie
Charité, Campus Mitte

Terminvergabe:
Tel. 450 617 095 (Geduld!)

Studien:
Tel. 450 617 600

EJS