

## Primär progrediente Aphasie – eine aktuelle Übersicht

Basierend auf dem Referat vom 24. Oktober 2019 anlässlich des 4. Kongresses der Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies.

**Baumann Thomas**

Praxisgemeinschaft für Neurologie, Bern, Schweiz

### Primary progressive aphasia

“Primary progressive aphasia” (PPA) refers to neurodegenerative diseases of the speech network. There are three main forms: non-fluent PPA, semantic PPA and logopenic PPA. The aim of the current classification is to predict the underlying neuropathological diagnosis and the corresponding pathological protein.

**Keywords:** Primary progressive aphasia, neurodegeneration, TDP-43, Alzheimer's disease, tauopathy, semantic dementia, logopenic aphasia

### Einleitung

Bereits vor mehr als hundert Jahren wurden Aphasie und Atrophie in Verbindung gebracht [1]. Der Begriff «primär progrediente Aphasie» (PPA, engl. «primary progressive aphasia») entstand allerdings erst Anfang der 90er-Jahre des letzten Jahrhunderts [2]. Mit PPA werden heute neurodegenerative Erkrankungen des Sprachnetzwerks bezeichnet. Je nach Sprachstörungsmuster werden klinisch drei Subtypen unterschieden, die *nicht-flüssige*, die *semantische* und die *logopenische* Form. Ziel der aktuellen Klassifikation ist eine Vorhersage der zugrundeliegenden neuropathologischen Diagnose, respektive des pathologischen Proteins [3, 4]. Für eine PPA-Diagnose müssen Sprachschwierigkeiten das erste Krankheitszeichen darstellen und ein Ausmass aufweisen, das alltagsrelevant ist [3]. Neuere internationale Untersuchungen gehen davon aus, dass der Erkrankungsbeginn zwischen 40 und 80 Jahren liegt, und die Inzidenz zwischen 1.5 und 3/100'000 beträgt. Die Krankheitsdauer bis zum Tod variiert in der Literatur zwischen 3 und 17 Jahren, der Durchschnitt liegt bei 10 Jahren [5]. Unklar ist derzeit noch, warum einzelne fokale Atrophien wie z.B. die PPA stärker linkshemisphärische Strukturen betreffen, andere wie z.B. die primär progrediente Prosopagnosie stärker rechtshemisphärische Areale. Eine «Keimbildung» und Ausbreitung falsch gefalteter Proteine analog zu den Prionenerkrankungen ist die derzeit wichtigste Hypothese [8].

### Nicht-flüssige Form der PPA

Die Kernmerkmale der nicht-flüssigen Form sind eine stockende, agrammatische Sprache und eine erhöhte Sprachanstrengung. Fast die Hälfte aller Betroffenen entwickelt im Verlauf Verhaltenssymptome der frontotemporalen Demenz wie Apathie, Verlust an Empathie und Missachten sozialer Regeln. Auch die Entwicklung einer Depression ist häufig. Mit bildgebenden Verfahren (CT, MRT) lassen sich Differentialdiagnosen wie beispielsweise ein Konvexitätsmeningeom ausschliessen und eine neurodegenerative Ursache bestätigen. Sollte keine Ursache zur Darstellung kommen, kann, soweit verfügbar, eine funktionelle bildgebende Methode wie z.B. FDG-PET helfen, die neurodegenerative Genese zu belegen oder auszuschliessen. Typischerweise kommt die Pathologie (Atrophie, respektive Hypometabolismus) im Bereich des hinteren Anteils des fronto-insulären Kortex zur Darstellung. Neuropathologisch, bzw. autoptisch, liegt bei rund 65% der Patienten eine Tauopathie zugrunde: Corticobasale Degeneration, Pick'sche Krankheit oder progressive supranukleäre Blickparese [4]. Eine Alzheimer-Histopathologie wird bei etwa 10% der Betroffenen gefunden. Entsprechend kann eine nicht-flüssige Aphasie bei diesen Erkrankungen als Erst- oder Zusatzsymptom in Erscheinung treten.

### Semantische PPA

Die klinisch und neuropathologisch einheitlichste PPA-Variante ist die semantische. Ihre beiden obligaten Kernmerkmale sind ein reduziertes Einzelwortverständnis und ein beeinträchtigtes Benennen von Objekten. Die Spontansprache kann in einem frühen Stadium unauffällig sein, weshalb die Diagnose ohne eingehendere Sprachuntersuchung verpasst werden kann.

Die Erkrankten entwickeln im Verlauf ähnliche Verhaltensauffälligkeiten wie bei der frontotemporalen Demenz (Verhaltensvariante). Bildgebend typisch ist die linksseitige oder bilaterale Atrophie des vorderen Temporallappens. Im Gegensatz zur Alzheimer Krankheit ist der parietale Cortex nicht betroffen. Rund 80% der Patienten mit der semantischen Variante weisen autoptisch TDP (trans-

**Correspondence:**  
Dr. med. Thomas Baumann,  
Praxisgemeinschaft für  
Neurologie, Thunstrasse 95,  
CH-3006 Bern, thbaumann[at]hin.ch

active response DNA binding protein) -43-positive Einschlüsse auf [6]. TDP-43 wurde 1995 entdeckt und 2006 als Hauptbestandteil der ubiquitinierten Einschlüsse bei der amyotrophen Lateralsklerose und der frontotemporalen Lobärdegeneration identifiziert. Einen Liquor-Biomarker oder PET-Liganden für TDP-43 gibt es bisher nicht.

### Logopenische PPA

Zunehmend anerkannt ist ein drittes PPA-Syndrom, die logopenische PPA [2, 3]. Die Diagnose dieser Variante setzt erstens Wortfindungsstörungen in der Spontansprache und beim Benennen, zweitens ein gestörtes Nachsprechen (Phrasen,Sätze) voraus. Letzteres wird auf eine Beeinträchtigung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses zurückgeführt.

Bildgebend stützt die Darstellung eines/einer vorwiegend links posterioren perisylvischen oder parietalen Hypometabolismus/Atrophie die Diagnose. Neuropathologisch liegt in rund 75% der Fälle eine Alzheimer Krankheit zu Grunde.

### Atypische PPA

Darüber hinaus gibt es Patienten mit PPA, die nicht die Diagnosekriterien einer der drei beschriebenen Varianten erfüllen. Diese weisen autoptisch am häufigsten  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen und damit eine Alzheimer Pathologie auf [4]. In vivo lässt sich die Alzheimer Pathologie ( $\beta$ -Amyloid) mittels typischer Befunde im Liquor oder Amyloid-PET belegen.

Diagnostisches Vorgehen und Klassifikation sind in [Abbildung 1](#) zusammengefasst [7].

### Therapieansätze

Für Acetylcholinesterasehemmer oder Memantin gibt es bei der PPA keinen Wirksamkeitsnachweis. Bei der nichtflüssigen und der logopenischen PPA hingegen besteht

eine gewisse Evidenz für logopädische Ansätze und für die direkte transkranielle Magnetstimulation über dem linken gyrus frontalis inferior während der Durchführung spezifischer schriftlicher Aufgaben [9].

### Wichtigste Punkte

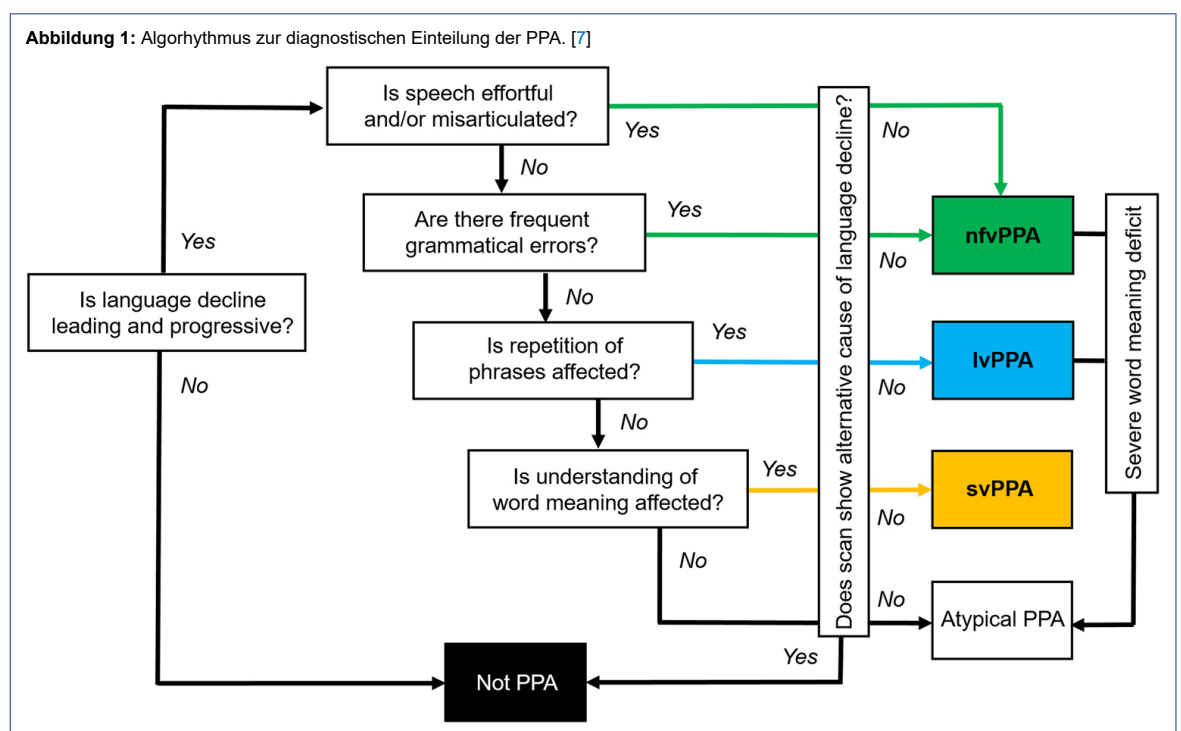
- Die PPA ist eine seltene Manifestation neurodegenerativer Hirnerkrankungen, die im Sprachsystem beginnen und sich von dort meist mit linkshemisphärischer Dominanz in anteriorer oder posteriorer Richtung ausbreiten.
- Prototypisch werden drei Formen unterschieden. Jede Variante ist mit einem bestimmten pathologischen Protein verknüpft, im Einzelfall ist eine korrekte Vorhersage aber schwierig.
- Die Kenntnis dieser Krankheitsbilder ist wichtig, um Betroffene einer adäquaten Diagnostik und Betreuung zuzuführen.

### Disclosure statement

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### Literatur

- 1 Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prager Medicinische Wochenschrift. 1892;17(16):165–7.
- 2 Mesulam MM, Weintraub S. Spectrum of primary progressive aphasia. Baillieres Clin Neurol. 1992;1(3):583–609. PubMed.
- 3 Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011;76(11):1006–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>. PubMed.
- 4 Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, et al. Prevalence of amyloid- $\beta$  pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. Ann Neurol. 2018;84(5):729–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25333>. PubMed.
- 5 Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. Brain. 2010;133(1):300–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp248>. PubMed.



- 6 Prasad A, Bharathi V, Sivalingam V, Girdhar A, Patel BK. Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2019;12:25. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2019.00025>. PubMed.
- 7 Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265(6):1474–90. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8762-6>. PubMed.
- 8 Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol*. 2011;70(4):532–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22615>. PubMed.
- 9 Tsapkini K, Webster KT, Fieck BN, Desmond JE, Onyike CU, Rapp B, et al. Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4(1):461–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2018.08.002>. PubMed.