

Universität Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. A.C. Ludolph

**DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT UND DER  
PERSÖNLICHE RAUM BEI DER VERHALTENSVARIANTE DER  
FRONTOTEMPORALEN DEMENZ**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Sarah Anderl-Straub

geboren in Lauingen a.d.Donau

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Otto

2. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Georg Grön

Tag der Promotion: 10.07.2015

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	III
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	1
1.1    SOZIALE KOGNITION.....	1
1.1.1    Faziale Emotionserkennung und die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit.	3
1.1.2    Der persönliche Raum.....	8
1.2    DIE FRONTOTEMPORALE LOBÄRDEGENERATION (FTLD).....	12
1.2.1    Das Erkrankungsspektrum der FTLD .....	12
1.2.2    Die behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) .....	15
1.2.3    Neuronale Korrelate der bvFTD.....	16
1.2.4    Soziale Kognitionsdefizite bei bvFTD .....	19
1.3    FRAGESTELLUNGEN .....	21
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	23
2.1    DAS KONSORTIUM ZUR ERFORSCHUNG DER FRONTOTEMPORALEN LOBÄRDEGENERATION.....	23
2.2    STICHPROBE .....	26
2.3    KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG .....	28
2.4    EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG.....	30
2.4.1    Die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit.....	30
2.4.2    Der persönliche Raum.....	32
2.5    ABLAUF DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNG .....	34
2.6    ANALYSE DER VERHALTENSDATEN .....	36
2.6.1    Die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit.....	36
2.6.2    Der persönliche Raum.....	37
2.7    ERHEBUNG UND ANALYSE DER BILDGEBUNGSDATEN.....	37
2.7.1    Visuelle Auswertung.....	38
2.7.2    Diffusionstensorbildung (DTI) .....	39
2.7.2.1    Grundlagen.....	39
2.7.2.2    Auswertung der DTI-Daten.....	40
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	42
3.1    KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE VARIABLEN.....	42
3.2    EXPERIMENTELLE DATEN.....	46
3.2.1    Experiment 1: Die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit bei Patienten mit frontotemporaler Demenz.....	46
3.2.2    Experiment 2: Der persönliche Raum bei Patienten mit Frontotemporaler Demenz .....	53
3.3    BILDGEBUNGSDATEN.....	55
3.3.1    Visuelle Auswertung.....	55
3.3.2    Diffusionstensorbildung .....	57
3.3.2.1    Experiment 1: Die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit bei Patienten mit frontotemporaler Demenz.....	58
3.3.2.2    Experiment 2: Der persönliche Raum bei Patienten mit frontotemporaler Demenz.....	59
3.4    DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT UND DER PERSÖNLICHE RAUM BEI PATIENTEN MIT FRONTOTEMPORALER DEMEZ IM VERGLEICH .....	60
<b>4. DISKUSSION</b> .....	61
4.1    EXPERIMENT 1: DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT .....	61

4.2	EXPERIMENT 2: DER PERSÖNLICHE RAUM .....	66
4.3	BEZIEHUNG ZWISCHEN VERTRAUENSWÜRDIGKEIT UND PERSÖNLICHEM RAUM.....	70
4.4	AUSWAHL DER STUDIENKOHORTE.....	72
4.5	EINSCHRÄNKUNGEN, SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK.....	73
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>78</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>80</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>100</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>102</b>

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAT	Aachener Aphasie Test
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
AC-PC	anteriore Kommissur-posteriore Kommissur
ACR	anteriore Corona Radiata
AD	Alzheimer Demenz
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
APOE	Apolipoprotein E
bvFTD	behavioral variant frontotemporal dementia: Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz
C9orf72	chromosome 9 open reading frame 72 (Gen)
CBD	corticobasale Degeneration
cCT	craniale Computertomografie
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD-PLUS	The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease battery-PLUS
CHMP2B	charged multivesicular body protein 2B (Gen)
cMRT	craniale Magnetresonanztomografie
DTI	diffusion tensor imaging: Diffusionstensorbildgebung
DWMH	deep white matter hyperintensity: Hyperintensität/Schädigung der weißen Substanz
FA	fraktionale Anisotropie
FDG-PET	Fluoro-Deoxy-Glucose Positronenemissionstomografie
FDR	false-discovery-rate
FLAIR	fluid attenuation inversion recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FrSBe-c	frontal systems behavior scale - companion
FTD	frontotemporale Demenz
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
FTLD nc	frontotemporale Lobärdegeneration unklassifiziert
FTLD-FUS	frontotemporale Lobärdegeneration mit Tumor-assoziiertem Protein " <i>fused in sacroma</i> "-Pathologie

FTLD-Tau	frontotemporale Lobärdegeneration mit hyperphosphoriliertem Tau
FTLD-TDP	frontotemporale Lobärdegeneration mit tau-negativen, Ubiquitin und TDP-43-positiven Einschlüssen
FUS	fused in sacroma (Gen)
GDS	Geriatric Depression Scale
GRN	Granulin (Gen)
H5PT-R	Hamasch 5-Punkte-Test-Revised
IC	Capsula interna
ILF	inferior-longitudinaler Faszikulus
L	linkshemisphärisch
lvPPA	logopenic variant primary progressive aphasia: logopenische Variante einer primär progredienten Aphasie
MAPT	microtubule-associated protein tau (Gen)
MCI	mild cognitive impairment: leichte kognitive Beeinträchtigung
MMST	Mini Mental Status Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomografie
nfvPPA	nonfluent variant primary progressive aphasia: nicht-flüssige Variante einer primär progredienten Aphasie
OFC	orbitofrontaler Cortex
OND	other neurological diseases: andere neurologische Erkrankungen
PCA	principal component analysis
PFC	präfrontaler Cortex
PPA	primär progrediente Aphasie
PPA nc	primäre progrediente Aphasie unklassifiziert
PSP	progressive supranuclear palsy: progressive supranukleäre Blickparese
PTSD	posttraumatic stress disorder: Posttraumatische Belastungsstörung
PVH	periventricular hyperintensity: periventrikuläre Hyperintensität

R	rechtshemisphärisch
ROI	region of interest
rsMRI	Resting state MRT
SD	semantische Demenz
SPECT	single photon emission computed tomography: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie
svPPA	semantic variant primary progressive aphasia: semantische Variante einer primär progredienten Aphasie
TDP-43	43 kDA transactive response DNA binding protein (Protein)
TE	echo time: Echozeit
TIFT	Tensor Imaging and Fiber Tracking Software
TMEM106B	transmembrane protein 106B (Gen)
ToM	Theory of Mind
TR	repetition time: Wiederholungszeit
TREM2	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (Gen)
T1 MPRAGE	Magnetization prepared rapid gradient echo imaging
T2*	T2*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz
VBM	voxelbasierte Morphometrie
VCP-1	valosin containing protein 1 (Gen)
VMPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
VL	Versuchsleiterin
VP	Versuchsperson
WBSS	whole brain-based spatial statistics
WMS-Revised	Wechsler Memory Scale - Revised

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 SOZIALE KOGNITION

Der Begriff der sozialen Kognition, in den späten 1960er Jahren aus der Tradition der Sozial- und kognitiven Psychologie (Fiske & Taylor 2013) entstanden, bezeichnet die mentalen Vorgänge, welche unsere Wahrnehmung und unser Verhalten im sozialen Kontext, also in Abhängigkeit von anderen Personen, steuern (Adolphs 1999). Sind sozial relevante Stimuli präsent, beeinflussen eben diese kognitiven Prozesse unsere Entscheidungsfindung, Aufmerksamkeit, Motivation und Emotion, um unser Verhalten zu modulieren (Adolphs 2001). Die soziale Kognition umfasst eine Vielzahl mentaler Prozesse. Dazu zählen u.a. Empathie, also die Befähigung und Bereitschaft, Mitgefühl zu empfinden; Mentalisierung, definiert als das Vermögen, das eigene und das Verhalten anderer als Ausdruck von Gefühlen, Gedanken oder Sehnsüchten zu verstehen und zu interpretieren (Katznelson 2014); Die Fähigkeit zum Perspektivenwechsel (*Theory of Mind*), die Kompetenz zur Internalisierung von Normen (Moralität), die Entwicklung von Schemata und Stereotypen sowie soziales Lernen. Die Untersuchung sozialer Kognitionsprozesse gewinnt gerade im Bereich der Neurowissenschaften bis heute an Bedeutung. Dabei waren es zuerst Studien an Patienten mit Frontalhirnschädigung, welche Aufschluss über die neuronalen Grundlagen sozialer Beeinträchtigungen gaben (Adolphs 1999). Traurige Bekanntheit hat der Vorarbeiter Phineas P. Gage erlangt, der 1848 nach einem ungewöhnlichen Arbeitsunfall in die Geschichte der Medizin einging: Ein drei Zentimeter dickes und 109 cm langes Eisenrohr bohrte sich durch den Schädel des damals 25-Jährigen, als es während seiner Arbeit als Schienenverleger zu einer unvorhergesehenen Explosion kam. Phineas P. Gage überlebte den Unfall, jedoch mit eindrücklichen Persönlichkeitsveränderungen und -auffälligkeiten. Fast 150 Jahre später gelang es Damasio und Kollegen (1994), Gage's Frontalhirnschädigungen, welche vor allem den ventromedialen (VMPFC) und orbitofrontalen präfrontalen Cortex (OFC) betrafen, mithilfe seines Schädels und moderner Bildgebungstechniken zu rekonstruieren. Heute ist klar, dass diese Areale eine wichtige Rolle in Emotion, Persönlichkeit und (Sozial)Verhalten

spielen (Kringelbach & Rolls 2004, Adolphs 1999). Der ventromediale präfrontale Cortex ist an der Verknüpfung perzeptueller Repräsentationen von Stimuli mit deren emotionaler und sozialer Bedeutung beteiligt; ferner zeigen Patienten mit VMPFC-Schädigungen Beeinträchtigungen beim Planen und Organisieren, sind weniger empathisch gegenüber anderen und halten sich nicht an soziale Konventionen (Adolphs 1999). Schädigungen des orbitofrontalen Cortex führen zu Defiziten, zwischen sozial angemessenem und nicht angemessenem Verhalten zu unterscheiden, ferner fehlt die Einsicht in eigenes taktloses Benehmen (Beer et al. 2003). Auch das Erkennen von Emotionen aus Mimik oder Stimme kann beeinträchtigt sein (Hornak et al. 2003). Der OFC erhält zahlreiche reziproke Projektionen aus beinahe allen Teilen des anterioren cingulären Cortex (ACC), einer in Nachbarschaft des Rostrums des Corpus Callosum gelegenen Region, welche neben motorischen Funktionen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung, Empathie und sozialen Interaktionen innehat (Lavin et al. 2013). So können Patienten mit ACC-Läsionen affektverflacht, apathisch oder impulsiv sein, aber auch disinhibiert und unfähig, adäquat sozial zu urteilen (Devinsky et al. 1995). Soziale Kognitionsprozesse finden jedoch in noch weit mehr neuronalen Strukturen statt: Erwähnt seien hier als essentieller Bestandteil die Amygdala, aber auch der rechte somatosensorische Cortex, die Insula, visuelle Assoziationsareale im Temporallappen sowie Strukturen in Hypothalamus, Thalamus und Hirnstamm (Adolphs 1999).

Sozial kognitive Konzepte wie die *Theory of Mind* sind in unzähligen neurowissenschaftlichen Arbeiten beleuchtet und erforscht worden. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei spezielle Aspekte sozialer Kognition betrachtet, für die die Datenlage weitaus dünner ist: Die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit und der persönliche Raum. Als erstes soll nun in die faziale Emotionserkennung und die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit eingeführt werden.

### 1.1.1 FAZIALE EMOTIONSERKENNUNG UND DIE BEURTEILUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT

*“You ’ll never get a second chance to make a first impression”*

(Harris & Garris 2008, S. 174)

Die Fähigkeit, Gesichtsausdrücke zu erkennen, ist essentieller Bestandteil non-verbaler Kommunikation und somit auch sozial-kognitiver Prozesse (Blair et al. 1999). Mit ihnen werden Emotionen ausgedrückt, welche in ihrer motivationalen und regulatorischen Funktion unser soziales Verhalten maßgeblich mitbestimmen. Es werden sechs Basis-Emotionen unterschieden, welche aus der Mimik einer Person, unabhängig vom jeweiligen kulturellen Hintergrund (Russel 1994), meist zuverlässig erkannt werden: Freude/Glück, Überraschung, Angst, Ärger, Ekel und Traurigkeit (Ekman 1992). Bereits im Alter von wenigen Monaten sind Kinder in der Lage, zwischen glücklichen, traurigen oder überraschten Gesichtern zu unterscheiden (Herba & Phillips 2004). Am Ende der Lebensspanne scheinen Menschen Defizite beim Erkennen von Gesichtsausdrücken zu entwickeln (Ruffman et al. 2008), außerdem ändern sich hier die neuronalen Aktivierungsmuster während der fazialen Emotionsverarbeitung: Bei älteren Menschen sind frontale Hirnareale stärker beteiligt als bei jüngeren Erwachsenen, was auf einen Kompensationsmechanismus aufgrund einer abnehmenden Leistungsfähigkeit limbischer Strukturen hindeuten könnte (Gunning-Dixon et al. 2003). Grundsätzlich gibt es eine Reihe von Hinweisen, dass der basalen Gesichtserkennung und der Beurteilung fazialer Emotionen die Aktivität unterschiedlicher, spezialisierter Hirnregionen zugrunde liegt. So gibt es Patienten mit Prosopagnosie, welche beim Erkennen von Emotionen aus Gesichtsausdrücken keine Schwierigkeiten haben (Humphreys et al. 1993). Funktionelle Bildgebungs-Studien zeigten, dass strukturelle Aspekte der Gesichtsverarbeitung ventrale okzipitotemporale Areale, insbesondere den Gyrus fusiformis, aktivieren, während emotionale Merkmale mithilfe eines Netzwerks limbischer Strukturen einschließlich Amygdala, Insula und orbitofrontalem Cortex verarbeitet werden (Fernandez-Duque & Black 2005). Bis heute konnten eine Vielzahl kortikaler und subkortikaler Strukturen lokalisiert werden, welche an Emotionserkennungsprozessen beteiligt sind: Neben den oben genannten sind

beispielsweise auch der okzipitale Cortex, der dorsolaterale präfrontale Cortex, die Basalganglien und der rechte parietale Cortex von Bedeutung.

Die Spezifität der Gesichtsverarbeitung ließ die Frage aufkommen, ob auch unterschiedliche Emotionen in unterschiedlichen Hirnregionen verarbeitet werden. Eine Meta-Analyse von 105 Bildgebungs-Studien, welche neuronale Aktivität mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersuchten, ergab für glückliche Gesichtsausdrücke eine vermehrte Aktivierung der Amygdala (bilateral), des linken Gyrus fusiformis und des rechten cingulären Cortex (Fusar-Poli et al. 2009). Sprengelmeyer und Kollegen (1998) fanden mittels fMRT-Studie emotionsspezifische Aktivierungen für Ekel, Angst und Ärger in sich nicht-überlappenden Hirnarealen: Das Erkennen von Ekel war mit einer Aktivierung in den Basalganglien rechtsseitig und in der anterioren Insula linksseitig verbunden; Furcht ließ sich im linken Frontallappen und rechten Gyrus fusiformis lokalisieren; Ärger war mit einer Aktivierung im linken inferioren Frontallappen und im posterioren Anteil des linken Temporallappens gepaart. Eine Region im linken inferioren frontalen Cortex (Brodmann Areal 47) reagierte in allen drei Bedingungen. Andere funktionelle Studien berichten konsistent über eine vermehrte Aktivierung der Amygdala bei der Präsentation angstvoller Ausdrücke, Ärger hingegen sei mit dem orbitofrontalen und anterior cingulären Cortex verbunden (Blair et al. 1999).

Unabhängig, ob Emotionen in separaten oder sich überschneidenden Arealen verarbeitet werden, für adäquate und intakte Wahrnehmungs- und Verhaltensprozesse sind nicht nur spezifische Areale der grauen Substanz, sondern auch deren Kommunikation untereinander mittels der Projektionen in der weißen Substanz des Gehirns essentiell (Philippi et al. 2009). Im Bereich der Emotionserkennung scheint hierbei sowohl dem inferior-longitudinalen Faszikulus (ILF), welcher den okzipitalen Cortex mit dem anterioren Temporallappen und der Amygdala verbindet, als auch dem inferioren fronto-okzipitalen Faszikulus, welcher vom okzipitalen bis hin zum orbitofrontalen Cortex verläuft, eine besondere Bedeutung zuzukommen (Catani et al. 2002).

Bereits Charles Darwin hat den evolutionär adaptiven Wert von Emotionsausdrücken für die soziale Kommunikation hervorgehoben (Darwin 1872). Dabei geben Gesichtsausdrücke nicht nur die Möglichkeit, den affektiven Zustand unseres Gegenübers zu erkennen („state“), sondern auch

zustandsübergreifende spezifische Personeneigenschaften (*trait*) zu deuten (Montepare & Dobish 2003). So kann gemäß der sogenannten „Emotions-Übeneralisierungshypothese“ ein glücklicher Gesichtsausdruck Annäherungstendenzen hervorrufen, da er nicht nur als momentaner positiver affektiver Status, sondern auch als Hinweis auf Vertrauenswürdigkeit und Freundlichkeit der Person allgemein aufgefasst werden kann. Ebenso besagt die Theorie, dass ein wütender Ausdruck Vermeidungstendenzen erzeugt (Zebrowitz & Montepare 2013). Neben dem Einfluss des Emotionsausdrucks auf die Wahrnehmung von überdauernden Personeneigenschaften sind es auch grundsätzliche, strukturelle Gesichtsmerkmale, welche diese Impressionen modulieren (Zebrowitz & Montepare 2008). Montepare und Dobish (2003) fanden in manchen neutralen Gesichtsausdrücken eher Tendenzen in Richtung negativer Affekte wie Wut, welche kaum den Eindruck von Geselligkeit erzeugen, während sie in anderen genau das Gegenteil sahen. Willis und Todorov (2006) ließen fünf Personenmerkmale (Sympathie, Vertrauenswürdigkeit, Kompetenz, Aggressivität und Attraktivität) anhand emotional neutraler Gesichter einschätzen und fanden, dass eine Stimulus-Präsentation von 100 ms ausreicht, um ein Urteil abzugeben. Mehr Zeit änderte die Bewertung nicht.

Jeder Mensch beurteilt Gesichter automatisch auf vielen verschiedenen Merkmalsdimensionen, und diese korrelieren oftmals hoch untereinander (Todorov 2008, Oosterhof & Todorov 2008). Die Autoren entwickelten 2008 ein 2D-Modell interpersonellen Kontakts, welches besagt, dass speziell im Erstkontakt und dann, wenn keine Kontextinformationen vorliegen, eine automatische Bewertung des Gegenübers im Wesentlichen auf zwei (unabhängigen) Dimensionen erfolgt: Vertrauenswürdigkeit und Dominanz. Im Rahmen der Modellentwicklung identifizierten die Autoren zunächst die am häufigsten genannten Merkmale, die spontan aus affektiv neutral gehaltenen Gesichtern gedeutet werden, ließen Gesichter von mit den Vorergebnissen unvertrauten Probanden nach diesen Merkmalen schätzen und speisten diese in eine Hauptkomponentenanalyse (*Principal component analysis*, PCA) ein. Die daraus resultierenden ersten beiden Hauptkomponenten erklärten 80% der Varianz der Beurteilungen: Faktor 1 konnte dabei als Valenzdimension interpretiert werden, da alle positiven Merkmale (z.B. Zufriedenheit, Attraktivität, Verantwortungsbewusstsein) positiv und alle negativen Merkmale negativ auf diese Komponente luden. Faktor 2 korrelierte am meisten

mit Dominanz, Vertrauen oder Aggressivität und wurde als Macht- oder Dominanzdimension interpretiert. Todorov und Kollegen (2008) konnten zeigen, dass diese beiden Dimensionen näherungsweise in der Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit und Dominanz beschrieben werden können. Für die Annahme, dass die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit einer generellen Valenzbewertung von Gesichtern gleichkommt, spricht z.B., dass diese hoch mit anderen Merkmals-Beurteilungen korreliert und äußerst konsistent über unterschiedliche Personen ist (Mattavelli et al. 2012); tatsächlich ist es schwer, überhaupt ein Merkmal zu finden, das nicht mit diesem zusammenhängt. Die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit ermöglicht Schlussfolgerungen über die Positivität/Negativität des Gegenübers und bildet somit eine wichtige Grundlage für soziale Interaktionen. Diese Valenzbewertung bestimmt, ob wir uns einer Person nähern oder sie lieber vermeiden (Chen & Bargh 1999). Die konkreten fazialen Informationen, welche für diese Evaluation genutzt werden, wurden ebenfalls von Oosterhof und Todorov (2008) identifiziert: Überblickt man das ganze Vertrauenswürdigkeitsspektrum vom negativen zum positiven Extrem dieser Dimension, erscheinen die Gesichtsausdrücke nicht durchgehend neutral, sondern verdichten sich an den Endpunkten jeweils zur emotionalen Qualität „wütend“ („*angry*“) bzw. glücklich („*happy*“). Anders ist dies auf der Dimension Dominanz: Sie hängt nach den Analysen der oben genannten Autoren kaum mit emotionalen Gesichtsmerkmalen zusammen; die Gesichter variieren hier von „feminin“ und „*baby-faced*“ zu maskulin und reif.

Das Modell zusammenfassend ist also festzuhalten, dass bei sozialen Interaktionen, in welchen aus den äußeren Umständen keine Hinweisreize abzuleiten sind, die auf mögliche Intentionen des Gegenübers hinweisen könnten, Gesichtszüge zum einen danach bewertet werden, wie sehr sie als „wütend“ oder „glücklich“ interpretiert werden, um so auf mögliche Absichten des Interaktionspartners schließen zu können. Zum anderen ist natürlich ebenfalls entscheidend, einzuschätzen, ob die andere Person diese Absichten auch umsetzen kann. Dies geschieht über die Beurteilung der Dominanz der Person, also seiner physischen Stärke (operationalisiert über die Femininität/Maskulinität der Gesichtszüge).

Bei der Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit wird auf neuronaler Ebene der Amygdala eine wichtige Rolle zugesprochen. Untersuchungen an Patienten mit

Amygdala-Läsion zeigten, dass diese nicht-vertrauenswürdige Gesichter vertrauenswürdiger bewerten als gesunde Personen (Adolphs et al. 1998). Engell und Kollegen (2007) ließen gesunde Personen Gesichter beurteilen und fanden via fMRT einen Aktivierungsanstieg in der Amygdala, wenn der empfundene Grad an Vertrauenswürdigkeit sank; andere Studien hingegen zeigten U-förmige Reaktionen dieser Struktur mit vermehrter Aktivierung an den beiden Extremen der Vertrauenswürdigkeitsdimension (Todorov & Engell 2008). Die unterschiedlichen Aktivierungsmuster über die empfundenen Vertrauenswürdigkeitsintensitäten führen zu unterschiedlichen Interpretationen über die Rolle der Amygdala bei sozialen Bewertungsprozessen: Eine lineare Reaktion spricht dafür, dass der Mandelkern durch erregende und potentiell bedrohliche Signale aktiviert wird (Gläscher & Adolphs 2003) und daher bei der Bewertung von Reizen mit negativer Valenz eine Rolle spielt (Todorov & Engell 2008). Ein U-förmiges Antwortmuster hingegen deutet eher auf eine Aktivierung durch generell auffällige und hervorstechende soziale Reize, egal ob mit positiver oder negativer Valenz (Said et al. 2008).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es jedem gesunden Menschen möglich ist, aus dem Gesicht des Gegenübers neben momentanen affektiven Zuständen auch zustandsübergreifende Persönlichkeitseigenschaften zu lesen. Dazu zählt auch die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit, welche neben der Einschätzung von Merkmalen wie Sympathie, Kompetenz oder Attraktivität, besonders schnell erfolgt; Studien zeigen, dass eine Stimuluspräsentation von 100 ms ausreicht, um sich einen solchen Eindruck zu verschaffen. Oosterhof und Todorov (2008) entwickelten hierzu ein 2D-Modell der Gesichtsbewertung, indem sie die zwei orthogonalen Dimensionen Valenz und Dominanz identifizierten, welche suffizient die Gesichtsbewertung einer Person beschreiben. Sie konnten zeigen, dass die beiden Dimensionen in etwa der Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit und Dominanz entsprechen und dass die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit stark mit glücklichen und wütenden Gesichtsausdrücken korreliert.

### 1.1.2 DER PERSÖNLICHE RAUM

*“People like to keep certain distances between themselves and other people or things. And this invisible bubble of space that constitutes each person’s ‘territory’ is one of the key dimensions of modern society.”*

(Hall 1990a, S.220)

Nicht nur das Verständnis des Gegenübers durch die adäquate Deutung fazialer Merkmale und Emotionen spielt eine wichtige Rolle bei sozialen Interaktionen. Auch dem persönlichen Raum („*personal space*“) kommt eine besondere Bedeutung zu. Er ist essentieller Bestandteil nonverbaler Kommunikation und definiert als derjenige Bereich um den menschlichen Körper, in welchen andere nicht eindringen können, ohne Unbehagen auszulösen (Hayduk 1983). Einige Autoren präferieren den Ausdruck „interpersonelle Distanz“, da dieser noch mehr die Involviertheit von Interaktionen zwischen Individuen hervorhebt (Aziraj & Čeranić 2013). In der vorliegenden Arbeit sollen beide Begriffe synonym verwendet werden.

Edward T. Hall, amerikanischer Anthropologe und Ethnologe, prägte im 20. Jahrhundert den Begriff der Proxemik (Raumverhalten), welcher die Beobachtungen und Theorien des Gebrauchs von Raum und Distanz als essentiellen Bestandteil menschlicher Kommunikation und Kultur beschreibt (Hall 1990b). In diesem Rahmen definierte er auf Grundlage von Beobachtungen erwachsener, gesunder und mittelständischer Amerikaner vier Distanzzonen des sozialen Miteinanders: Als „Intimdistanz“ beschrieb er den Bereich bis 45 cm um den eigenen Körper, die „persönliche Distanz“ bezeichnete einen Abstand von 45 bis 120 cm, die „soziale Distanz“ den Bereich von 120 bis 365 cm und als „öffentliche Distanz“ wurden all jene Abstände eingeordnet, welche darüber liegen. Die jeweils gewählte Entfernung hängt dann von der Beziehung der interagierenden Individuen, ihren Gefühlen und momentanen Handlungen ab. Ob die definierten Entfernungen überhaupt zutreffen, ist kulturabhängig: Was für den einen Kulturkreis z.B. im Bereich persönlicher Distanz liegt, kann in einer anderen Kultur schon als öffentliche Distanz gelten. Die angegebenen Abstandsmaße sind deswegen als nicht absolut zu sehen und sollen eher beispielhaft und als ungefähre Angabe für den westlichen Kulturkreis gelten.

Die Größe des persönlichen Raums variiert von Person zu Person und ist neben seiner Kulturabhängigkeit von einer Vielzahl weiterer Faktoren wie Alter, Persönlichkeit, Örtlichkeit oder der Interaktion bzw. Vertrautheit mit dem Gegenüber beeinflusst (Vranic 2003).

Ab den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde der persönliche Raum des Menschen mittels zweier unterschiedlicher Vorgehensweisen wissenschaftlich untersucht: Projektive Verfahren beinhalteten die Manipulation von Miniaturfiguren, Silhouetten oder Paper-Bleistift-Zeichnungen, *real-life* Verfahren basieren auf Stopp-Distanz-Prozeduren, in welchen der Proband auf den Versuchsleiter solange zugeht (oder umgekehrt), bis die angenehmste Distanz erreicht ist, bevor sich der Proband aufgrund der Nähe zu seinem Gegenüber unbehaglich (einschließlich hohem *Arousal*) fühlen würde (Hayduk 1983). Für die *real-life* Verfahren sind die methodologischen Vorgehensweisen vielfältig: So kann man sich z.B. sitzend oder stehend im Raum platzieren, Augenkontakt halten oder nicht, einen neutralen oder emotionalen Gesichtsausdruck verwenden, sich frontal oder von der Seite nähern; die Vergleichbarkeit der jeweiligen Ergebnisse ist eingeschränkt.

Egal ob in der überfüllten U-Bahn, bei großen Konzerten oder sonstigen öffentlichen Menschenansammlungen – im Alltag wird man immer wieder mit Verletzungen des persönlichen Raums konfrontiert. Diese können aber reduziert werden: So zeigten z.B. Tajadura-Jiménez und Kollegen (2011), dass die Repräsentation des persönlichen Raums verändert wird, wenn man über Kopfhörer Musik hört, welche gute Laune verursacht; Menschen können dann näher als sonst kommen, ohne dass man sich unbehaglich fühlt. Auch in anderem Kontext kann sich der persönliche Raum ändern, so z.B. im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen: Psychotische Patienten haben ein größeres Bedürfnis nach persönlichem Raum als Gesunde (Horowitz et al. 1964), ebenso an Schizophrenie Erkrankte, wobei es hier unerheblich ist, ob es sich um einen paranoiden oder residualen Subtyp handelt (Deuš & Jokić-Begić 2006). Nechamkin und Kollegen (2003) zeigten, dass sich mit der Schwere der Negativsymptomatik bei Schizophreniepatienten – Apathie, kognitive Defizite, Depression etc. – die Distanzen zu vertrauten Personen erhöhten, während sich Abstände zu neutralen Personen verringerten. Auch posttraumatische Belastungsstörungen (*posttraumatic stress disorder*, PTSD) gehen mit einem

vergrößerten persönlichen Raum einher (Brown & Yantis 1996). Eine Untersuchung von 82 Personen mit Angst- oder psychotischen Störungen zeigte, dass der persönliche Raum bei Angstpatienten signifikant größer war als bei psychotischen Patienten (Aziraj & Čeranić 2013).

Entwicklungspsychologische Untersuchungen verweisen auf fehlende stabile Raumpositionierungen bei Kindern, die jünger als fünf Jahre alt sind; der persönliche Raum wächst mit höherem Alter (Vranic 2003) und gleicht sich in der Pubertät dem Maß von Erwachsenen an (Evans & Howard 1973). Auch in dieser Personengruppe verändern äußere Einflüsse und pathologische Prozesse das Raumbedürfnis: So benötigen Kinder, die physisch missbraucht wurden, mehr Raum als andere Gleichaltrige (Vranic 2003). Auch bei autistischen Kindern zeigt sich die Regulierung des persönlichen Raums beeinträchtigt (Gessaroli et al. 2013).

Im Feld der kognitiven Neurowissenschaften werden soziale Aspekte menschlichen Verhaltens wie Empathie, *Theory of Mind* oder nonverbale Kommunikation im Zusammenhang mit den sogenannten Spiegelneuronen diskutiert (Lloyd 2009). Diese visuo-motorischen Zellen im prämotorischen Cortex reagieren sowohl, wenn eine zielgerichtete Handlung ausgeführt wird, als auch, wenn diese bei anderen beobachtet wird (Rizzolatti & Craighero 2004). Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass Menschen diejenige räumliche Distanz einnehmen, von der sie glauben, dass sie von ihrem Gegenüber präferiert würde (Hayduk 1983).

Grundsätzlich beginnt die neuronale Verarbeitung interpersoneller sozialer Interaktionen mit dem sensorischen Input und der Erkennung von Körper und Gesicht (einschließlich der Aktivierung des fusiformen Gesichtsareals, welches z.B. durch Inputs aus der Amygdala moduliert wird). Die Repräsentation des Raums selbst wird in parietalen und frontalen Regionen einschließlich des intraparietalen Sulcus, des inferioren Parietallappens und Teilen des prämotorischen Cortex repräsentiert (Brozzoli et al. 2014, Holt et al. 2014).

Neben frontalen und parietalen Hirnarealen spielt hier – wie bei der Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit – auch die Amygdala eine zentrale Rolle. Kennedy und Kollegen (2009) untersuchten eine 42-jährige Patientin mit bilateraler Amygdala-Läsion mittels Stopp-Distanz-Methode und konnten beobachten, dass diese selbst beim Eindringen des Versuchsleiters in ihre „Intimdistanz“ kein Unbehagen

empfand. Ihre selbst gewählte Distanz des maximalen Wohlbefindens war ebenfalls auffällig, da signifikant geringer als die geringste Distanz aller sonst untersuchten Personen. Auf kognitiver Ebene verstand die Patientin sowohl Aufgabenstellung als auch Konzept des persönlichen Raums. Die Amygdala, das macht dieses Untersuchungsergebnis deutlich, scheint für die starken emotionalen Reaktionen unerlässlich zu sein, welche normalerweise auf Verletzungen des persönlichen Raums folgen und reguliert wohl somit die interpersonelle Distanz zwischen Personen.

Zusammenfassend ist damit festzuhalten, dass der persönliche Raum – definiert als derjenige Bereich um den Körper, in welchen andere nicht eindringen können, ohne Unbehagen auszulösen – einen essentiellen Bestandteil nonverbaler Kommunikation darstellt. Auf neuronaler Ebene könnten z.B. die sogenannten Spiegelneurone im prämotorischen Cortex, aber auch die Amygdala eine entscheidende Rolle bei der Wahl der eigenen räumlichen Distanz zum jeweiligen Gegenüber spielen.

Der persönliche Raum ist von einer Vielzahl von Faktoren beeinflussbar, dazu zählt die jeweilige Kultur ebenso wie z.B. das Alter einer Person. Daneben sind es aber auch pathologische Veränderungen im Gehirn, welche den persönlichen Raum, ebenso wie andere sozial kognitive Prozesse, verändern können. Eine Erkrankung, bei welcher dies in besonderem Maße der Fall ist, ist die sogenannte frontotemporale Lobärdegeneration. Aufgrund der hier stattfindenden pathologischen Prozesse in zerebralen Strukturen, welche essentiell für soziale Kognition sind, wird diese Erkrankung von einer Vielzahl emotionaler und sozialer Auffälligkeiten begleitet, weswegen sie für die Untersuchung sozialer Kognition von besonderem Interesse ist. Im nächsten Abschnitt soll detailliert in die frontotemporale Lobärdegeneration eingeführt werden.

## 1.2 DIE FRONTOTEMPORALE LOBÄRDEGENERATION (FTLD)

### 1.2.1 DAS ERKRANKUNGSSPEKTRUM DER FTLD

Die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) umfasst eine klinisch, genetisch und pathologisch heterogene Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, welche durch eine primär im Bereich des frontalen und/oder temporalen Cortex einsetzende zerebrale Atrophie gekennzeichnet ist (Riedl et al. 2014, Sieben et al. 2012). Die prototypischen Syndrome des Erkrankungsspektrums bilden die frontotemporalen Demenzen (FTD), welche sich durch progrediente Veränderungen in Verhalten und Sprache äußern (Rabinovici & Miller 2010).

Bereits 1892 hatte der Prager Neurologe Arnold Pick einen Zusammenhang zwischen frontaler und linkstemporaler Hirnatrophie und dem Auftreten von Persönlichkeitsänderungen und Sprachstörungen beschrieben (Pick 1892), weswegen die Erkrankung ursprünglich als „Pick-Krankheit“ benannt wurde (Bozeat et al. 2000). Später wurden drei prototypische klinische Syndrome der FTLD unterschieden, welche 1998 in den Konsensus-Kriterien von Neary et al. (1998) erstmals festgehalten wurden: Die frontotemporale Demenz mit im Vordergrund stehenden Verhaltensalterationen, die progrediente nicht-flüssige Aphasie mit vorwiegenden Defiziten der expressiven Sprache und die semantische Demenz mit Beeinträchtigungen des Objektwissens und Sprachverständnisses. Gemeinsame Merkmale aller dieser Syndrome sind ein überwiegender Beginn der Erkrankung vor dem 65. Lebensjahr sowie ein schleichender Beginn und eine allmähliche Progredienz der Symptomatik (Neary et al. 1998). Mit Fortschreiten der Erkrankung können durchaus Überschneidungen der klinischen Syndrome beobachtet werden, in fortgeschrittenen Stadien ist die genaue klinische Zuordnung zunehmend schwierig bis unmöglich (Sieben et al. 2012).

Auch wenn progrediente Verhaltensalterationen und Sprachstörungen die prototypischen Syndrome der FTLD-Erkrankungen darstellen, so ist nach heutigem Wissensstand klar, dass auch extrapyramidalmotorische Beeinträchtigungen vorliegen können. Daher werden die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die corticobasale Degeneration (CBD) nun ebenfalls zum FTLD-Spektrum gezählt (Josephs 2008). Ferner besteht eine

klinische, radiologische, pathologische und genetische Überlappung zwischen der frontotemporalen Demenz und der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) (Phukan et al. 2007).

Histopathologisch können die meisten FTLD-Fälle heute in Abhängigkeit von spezifischen Einschlusskörpern in zwei Kategorien eingeteilt werden: FTLD mit hyperphosphoryliertem Tau als neurofibrilläre Tangles (FTLD-Tau) oder FTLD mit tau-negativen, Ubiquitin und TDP-43-positiven Einschlüssen (FTLD-TDP) (Rabinovici & Miller 2010, Aswathy et al. 2010). Eine dritte, seltenere Gruppe bildet die FTLD-FUS-Pathologie (Tumor-assoziiertes Protein *fused in sarcoma*) (Kwiatkowski et al. 2009). Die Erkrankung kann familiär oder sporadisch auftreten (Aswathy et al. 2010), wobei bis zu 40% der Patienten eine positive Familienanamnese haben (Pickering-Brown 2007). Mutationen des Mikrotubuli bindenden Tau-Gens (MAPT), von Progranulin (GRN), des Valosin-beinhaltenden Proteins (VCP)-1, Veränderungen des Chromatin-modifizierenden 2 B (CHMP2B) und des offenen Leserasters 72 auf Chromosom 9 (C9orf72) erklären über 80% der familiären FTLD-Fälle mit streng autosomal dominanter Familiengeschichte (Galimberti & Scarpini 2012, Riedl et al. 2014).

Um dem in den letzten Jahren stetig wachsenden Wissensstand über die Erkrankung Rechnung zu tragen, wurden 2011 revidierte Richtlinien zur Diagnostik der prototypischen FTLD-Syndrome entwickelt: Rascovsky und Kollegen (2011) präsentierten neue Richtlinien für die frontotemporale Demenz, welche nun als Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (*behavioral variant frontotemporal dementia*, bvFTD) bezeichnet wird, Gorno-Tempini und Kollegen (Gorno-Tempini et al. 2011) für die primär progredienten Aphasien (*primary progressive aphasia*, PPA). Die Kriterien zur Diagnostik der bvFTD ermöglichen nun die Subklassifikation in „mögliche bvFTD“ bei Erfüllung der klinischen Merkmale der Erkrankung, in „wahrscheinliche bvFTD“ bei zusätzlichem Vorliegen passender Bildgebungsbefunde (frontale und/oder anterior temporale Atrophie in der cranialen Magnetresonanztomografie (cMRT) oder Computertomografie (cCT), frontale und/oder anterior temporale Hypoperfusion oder Hypometabolismus in der Positronenemissionstomografie (PET) oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT)) und in „bvFTD mit definitiver FTLD-Pathologie“ bei Vorliegen eines histopathologischen Nachweises

auf FTLD mittels Biopsie bzw. post-mortem oder der Anwesenheit einer bekannten pathogenen Mutation (Rascovsky et al. 2011).

Die primär progredienten Aphasien werden heute in drei Subformen gegliedert: Die häufigste Form bildet dabei die nicht-flüssige/agrammatische Variante der PPA (*nonfluent variant primary progressive aphasia*, nfvPPA). Als Symptome zeigen sich z.B. ein Agrammatismus in der expressiven Sprache, Sprechapraxie oder ein beeinträchtigtes Verständnis syntaktisch komplexer Sätze bei erhaltenem Einzelwortverständnis und Objektwissen. Das zweite Syndrom aus diesem Formenkreis wird als semantische Variante der PPA bezeichnet (*semantic variant primary progressive aphasia*, svPPA) und war früher als semantische Demenz (SD) im Sprachgebrauch (Neary et al. 1998). Die Patienten zeigen keine größeren sprechmotorischen Einschränkungen, verlieren aber zunehmend das Wissen um die Bedeutung von Dingen. Kernsymptome sind eine beeinträchtigte Benennleistung und ein erschwertes Einzelwortverständnis, zudem zeigen sich Probleme beim Objektwissen sowie eine Oberflächendyslexie oder –dysgraphie bei gut erhaltenem Nachsprechen und intakter Sprachproduktion (Grammatik und Sprechmotorik) (Gorno-Tempini et al. 2011). Als dritte progrediente Sprachstörung wurde die logopenische Variante der PPA beschrieben (*logopenic variant primary progressive aphasia*, lvPPA) (Gorno-Tempini et al. 2004). Die Kernsymptome dieses Syndroms bilden Wortfindungsstörungen und Defizite beim Nachsprechen von Sätzen und Phrasen. Zusätzlich können phonologische Fehler in der Spontansprache bei erhaltenem Einzelwortverständnis und Objektwissen auftreten. Sprechmotorik und Grammatik sind ebenfalls unbeeinträchtigt. Dieses Syndrom wird häufig von einer Alzheimer-Pathologie begleitet (Mesulam et al. 2008, Teichmann et al. 2013).

Die frontotemporalen Lobärdegenerationen bezeichnen also eine klinisch, genetisch und pathologisch heterogene Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, die typischerweise – und aufgrund der Lokalisation der pathologischen Prozesse im Frontal- und Temporallappen – mit progredienten Verhaltens- und/oder Sprachstörungen einhergehen. Sozial kognitive Prozesse, wie sie in Abschnitt 1.1 beschrieben wurden, können in jedem der FTLD-Syndrome betroffen sein. In besonderem Maße zeigen sich hier jedoch bei einem bestimmten FTLD-Subtyp Auffälligkeiten: Der Verhaltensvariante der

Frontotemporalen Demenz. Diese soll daher im folgenden Abschnitt genauer vorgestellt werden.

### 1.2.2 DIE BEHAVIORALE VARIANTE DER FRONTOTEMPORALEN DEMENZ (BVFTD)

Die bvFTD beschreibt die häufigste Form der FTLD-Syndrome und präsentiert sich aufgrund der vornehmlich frontalen zerebralen Dysfunktion mit einem breiten Spektrum an progredienten Verhaltens- und Persönlichkeitsalterationen (Josephs 2008), begleitet von kognitiven Defiziten, die vor allem exekutive Funktionen betreffen - bei relativ gut erhaltener episodischer Gedächtnisleistung und visuell-räumlicher Fähigkeit (Diehl et al. 2005). Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei etwa 15 Patienten auf 100000 Personen, das Manifestationsalter liegt bei durchschnittlich 45-64 Jahren (Ratnavelli et al. 2002).

Die Variabilität der klinischen Präsentation der Erkrankung ist groß. Gerade in einem frühen Stadium sind es klar psychopathologische Symptome, welche im Vordergrund der Erkrankung stehen, weswegen Patienten mit bvFTD initial häufig fälschlicherweise psychiatrisch diagnostiziert werden (Woolley et al. 2011). Apathie einschließlich eines herabgesetzten Antriebs und Trägheit ist ebenso ein häufig zu beobachtendes Symptom wie Zeichen von Enthemmung mit vermehrt impulsivem und sozial unangemessenem Verhalten (Piguet et al. 2011a), wozu auch das fehlende Einhalten interpersoneller Distanz zählt. Dementsprechend werden die Patienten in einen apathischen und einen enthemmten Typus eingeteilt (Hodges 2001). Weitere klinische Merkmale der Erkrankung sind zum einen der zunehmende Verlust von Mitgefühl einschließlich eines verminderten Eingehens auf Bedürfnisse anderer sowie eines verminderten Interesses an sozialen Kontakten und Beziehungen, zum anderen wird das Sozialverhalten zunehmend oberflächlich und taktlos; mitunter findet sich auch eine Verrohung bis hin zu kriminellen Verhaltensweisen (Diehl-Schmid et al. 2013a). Die Patienten werden unflexibel und rigide, der Affekt verflacht (Diehl-Schmid et al. 2011). Bei über 80% der Patienten treten darüber hinaus im Verlauf der Erkrankung

Veränderungen des Essverhaltens auf; diese sollen im Zusammenhang mit degenerativen und dysregulativen Prozessen im Hypothalamus stehen (Piguet et al. 2011b). Ferner können repetitive oder stereotype Verhaltensweisen einschließlich des ständigen Wiederholens von Phrasen oder Geschichten auftreten, einige Patienten entwickeln einen ausgeprägten Drang, Dinge zu horten (Piguet et al. 2011a). Die Vielzahl an psychiatrischen Auffälligkeiten bedeutet eine hohe Belastung für betreuende Angehörige, zumal viele bvFTD-Patienten sich ihrer Erkrankung nicht bewusst sind und die Einsicht in die eigenen Defizite fehlt (Mendez & Shapira 2011).

### 1.2.3 NEURONALE KORRELATE DER BVFTD

Der variablen klinischen Präsentation der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz stehen verschiedene zugrundeliegende anatomische Läsionsmuster im Bereich des frontalen und anterioren temporalen Cortex gegenüber. So wird beispielsweise das Symptom der Apathie mit magnetresonanztomografischen Auffälligkeiten im Bereich des dorsalen anterioren cingulären Cortex und des rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex in Verbindung gebracht, während Enthemmungszeichen eher mit einer Atrophie des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex einhergehen (Massimo et al. 2009). Der orbitofrontale Cortex scheint bei beiden Symptomen betroffen zu sein (Peters et al. 2006); da einige Patienten im Laufe ihrer Erkrankung vom „enthemmten“ zum „apathischen“ Subtypus wechseln, könnte es durchaus sein, dass der Krankheitsprozess im orbitofrontalen Cortex klinisch mit Enthemmungszeichen beginnt und bei Ausbreitung in den anterioren cingulären Cortex in ein apathisches Syndrom übergeht (Massimo et al. 2009). Der orbitofrontale Cortex spielt allgemein eine wichtige Rolle bei der Prozessierung von Emotion, Persönlichkeit und (Sozial)Verhalten (Kringelbach & Rolls 2004) und ist bei der frontotemporalen Demenz bereits früh betroffen (Seeley et al. 2008). Zamboni und Kollegen (2008) hingegen fanden als Korrelat der Apathie Atrophiezeichen im Bereich des rechten dorsolateralen präfrontalen Cortex, während Enthemmungszeichen mit Atrophien

im rechten Nucleus accumbens, dem rechten superioren temporalen Sulcus und rechten mediotemporalen limbischen Strukturen einherging. Whitwell und Kollegen (2009a) untersuchten 66 Patienten mit der klinischen Diagnose einer bvFTD und identifizierten mittels Cluster-Analyse vier anatomische Subtypen der Erkrankung („frontal dominant“, „frontotemporal“, „temporofrontoparietal“, „temporal dominant“), welche sich auch in ihrem kognitiven Profil unterschieden. So waren die exekutiven Leistungen bei frontalem und frontotemporalem Subtyp stärker herabgesetzt als bei den anderen beiden Subtypen. Der temporale Subtyp zeigte die größten Beeinträchtigungen beim Benennen und in Gedächtnisaufgaben. Die Schwere der Verhaltensalterationen unterschied sich in der untersuchten Kohorte nicht, jedoch zeigten die unterschiedlichen Subtypen unterschiedliche Verhaltenssymptome: während das am häufigsten beobachtete Symptom bei den temporofrontoparietalen, frontotemporalen und frontalen Subtypen die Apathie war, zeigte sich bei den Patienten mit temporaler Atrophie am häufigsten eine Änderung von Appetit und Essverhalten. Eine kürzlich erschienene Arbeit von Brettschneider und Kollegen (2014), in welcher post mortem die Gehirne von bvFTD-Patienten mit TDP-43-Pathologie untersucht wurden, zeigte erstmals die regionalen Verbreitungsmuster der neuronalen pathologischen Prozesse. Die Erkrankung beginnt in den orbitalen Gyri, dem Gyrus rectus und der Amygdala (Stadium I), zieht in Stadium II weiter in den mittleren frontalen und anterioren cingulären Gyrus sowie anteriomediale temporale Areale, in Stadium III zeigt sich eine Beteiligung des Motorcortex, bulbärer somatomotorischer Neurone sowie des Vorderhorns im Rückenmark und das finale Stadium IV der Erkrankung wird durch TDP-43-Läsionen im visuellen Cortex charakterisiert.

In den letzten Jahren konnten zunehmend auch Schädigungen der weißen Substanz nachgewiesen werden (Lu et al. 2014). Diese axonalen Beeinträchtigungen scheinen eng mit dem neuronalen Zelluntergang der grauen Substanz assoziiert und betreffen vor allem Fasertrakte, welche in frontale und temporale Hirnareale projizieren (Zhang et al. 2009). Bei der Untersuchung der weißen Substanz kommt der Diffusionstensorbildgebung (*Diffusion tensor imaging*, DTI) besondere Bedeutung zu. Diese Magnetresonanzmethode misst die Gerichtetheit der Diffusionsbewegung von Wassermolekülen entlang der Faserbündel (Fraktionale Anisotropie, FA) und ermöglicht somit die Darstellung struktureller Konnektivität, indem sie Informationen über mikrostrukturelle

Veränderungen der weißen Substanz des Gehirns bereitstellt (Müller & Kassubek 2013).

Matsuo und Kollegen (2008) untersuchten FTD-Patienten mittels dieser Technik und fanden im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduzierte FA-Werte im Genu des Corpus Callosum, während sich keine Unterschiede in den bilateralen Pyramidenbahnen zeigten. Konventionelle Magnetresonanzstudien zeigten zuvor, dass Atrophiezeichen im Genu des Corpus Callosum charakteristisch für FTD seien (Yamauchi et al. 2000). Betrachtet man bvFTD und PPA getrennt voneinander, so zeigen sich bei bvFTD Veränderungen der weißen Substanz in den Frontallappen einschließlich des anterioren Corpus Callosum, Cingulum und des superioren longitudinalen Faszikulus. Zwischen bvFTD und nfvPPA differenzieren Veränderungen im anterioren Corpus Callosum und im linken superioren longitudinalen Faszikulus am besten (Agosta et al. 2012). Whitwell und Kollegen (2009b) fanden ebenfalls unterschiedliche Schädigungsmuster der weißen Substanz in den unterschiedlichen FTLD-Syndromen, wobei sich auch hier bei bvFTD typische Veränderungen im Genu des Corpus Callosum, zudem im anterioren superioren longitudinalen Faszikulus und dem anterioren Cingulum zeigten.

Durch das Genu des Corpus Callosum ziehen die Forceps minor – Faserbündel, welche in die medialen und lateralen präfrontalen Hirnregionen verlaufen. Hornberger et al. (2011) fanden eine negative Korrelation zwischen FA-Werten in den Forceps minor und der Fehlerrate in einer Aufgabe zur Erfassung der Inhibitionsleistung. Zusammen mit ermittelten Atrophiewerten in ventromedialen orbitofrontalen, medialen frontalen und anterioren temporalen Regionen, in welche die oben genannten Faserbündel projizieren, ergaben sich so Hinweise auf inhibitorische Funktionen dieser Netzwerke. Einen weiteren Zusammenhang zwischen der Unversehrtheit von neuronalen Faserbündeln und Verhaltensvariablen zeigten Lu et al. (2014) auf: Sie untersuchten bvFTD- und Alzheimerpatienten sowie gesunde Kontrollpersonen und fanden signifikante Schädigungszeichen im Genu des Corpus Callosum allein bei bvFTD. Diese korrelierten mit dem Grad an emotionaler Verflachung/Abnahme emotionaler Wärme und Empathievermögen.

Die Bedeutung der Schädigung weißer Substanz für die Pathophysiologie der frontotemporalen Demenz wird auch in einer Untersuchung mit gesunden

Genträgern (GRN, MAPT) deutlich (Dopper et al. 2013): Präsymptomatische Träger zeigten signifikant reduzierte FA-Werte in verschiedenen frontalen Fasertrakten verglichen mit gesunden Nicht-Genträgern (Faszikulus uncinatus, superiore und inferiore longitudinale Faszikuli, superiore Corona radiata, Capsula externa, anteriore und posteriore Anteile der Capsula interna, Forceps minor, anteriore Corona radiata, Corpus Callosum).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz mit spezifischen neuronalen Läsionsmustern einhergeht, die sich sowohl im Bereich der grauen als auch der weißen Substanz frontaler Hirnareale lokalisieren lassen. Sie sind für die Vielzahl von Persönlichkeits- und Verhaltensalterationen verantwortlich, welche in entscheidendem Maße auch sozial kognitive Prozesse betreffen (Bertoux et al. 2012). Die diesbezügliche Studienlage soll im Folgenden beleuchtet werden.

#### 1.2.4 SOZIALE KOGNITIONSDEFIZITE BEI BVFTD

Es gibt eine Vielzahl von Studien, welche soziale Kognitionsdefizite bei bvFTD untersuchen: Beeinträchtigungen fanden sich dabei in den Bereichen Empathie, *Theory of Mind* oder Emotionserkennung, selbst bei Patienten, die ansonsten kognitiv noch unauffällig waren (z.B. Torralva et al. 2007, Kipps et al. 2009). In einem frühen Stadium der Erkrankung ermöglicht die Untersuchung dieser höheren kognitiven Leistungen gar eine bessere Differenzierung zwischen der Alzheimer-Erkrankung und bvFTD als herkömmliche kognitive Verfahren (Buhl et al. 2013). Eslinger und Kollegen (2011) untersuchten die Empathiefähigkeit bei bvFTD-Patienten und fanden – befragte man die Angehörigen der Betroffenen – signifikante Beeinträchtigungen in diesem Bereich. Interessanterweise unterschieden sich die Ergebnisse zwischen bvFTD-Patienten und Kontrollen nicht, wenn man die Selbst-Beurteilungen verglich. Dies ist konsistent mit der in vielen Studien bestätigten fehlenden oder eingeschränkten Krankheitseinsicht dieser Patientengruppe.

Eine Untersuchung von Gregory und Kollegen (2002) mit bvFTD und AD-Patienten mittels vier unterschiedlich komplexer Tests auf die Fähigkeit zur Perspektivenübernahme zeigte für die bvFTD-Patienten in allen *Theory of Mind*-Aufgaben schlechtere Leistungen als für Alzheimer-Patienten, unabhängig vom Status exekutiver Leistungen, welcher bei einigen bvFTD-Patienten sogar unauffällig war. Defizite im Bereich sozialer Kognition können sich auch in der Nicht-Einhaltung sozialer Konventionen einschließlich vermehrter Taktlosigkeit, Verlust von Umgangsformen und Anstand oder unangemessenem physischem Kontakt (Mendez et al. 2008) äußern. Diehl-Schmid und Kollegen (2013a) zeigten in einer Gruppe aus 50 FTD- und 30 AD-Patienten antisoziales und kriminelles Verhalten bei über 50% der FTD-Patienten, in der Alzheimergruppe waren nur 12% auffällig. Erfasst wurden die Erregung öffentlichen Ärgernisses, Diebstähle, vorsätzliche Beschädigung von Eigentum anderer, Einbruch und Körperverletzung. Keiner der Patienten zeigte vor seiner Erkrankung ähnliches Verhalten. Dabei zeigte sich eine vermehrte Sorglosigkeit und ein Fehlen von Schuldbewusstsein gegenüber dem eigenen Fehlverhalten, passend zu einem in Frontal- und Temporallappen lokalisierten neuromoralischen Netzwerk (Mendez 2009).

Wie bereits in Abschnitt 1.1.1 erläutert, bildet das Erkennen affektiver Zustände und Emotionen einen wichtigen Bestandteil intakten sozialen Verhaltens. Patienten mit frontotemporaler Demenz zeigen ausgeprägte Beeinträchtigungen beim Erkennen sowohl fazialer als auch vokaler emotionaler Signale (Keane et al. 2002), was eine wichtige Rolle für die Entstehung von Defiziten sozialer Fähigkeiten spielen könnte. Diehl-Schmid und Kollegen (2007) untersuchten 25 Patienten mit beginnender frontotemporaler Demenz mittels des *Ekman 60 Faces* Tests und fanden signifikante Beeinträchtigungen beim Erkennen der sechs Basisemotionen (Freude/Glück, Traurigkeit, Angst, Ekel, Überraschung, Wut). Wie Diehl-Schmid und Kollegen fanden Snowden et al. (2008) Beeinträchtigungen in allen Basisemotionen, allerdings gibt es auch Daten, die für im Vordergrund stehende Defizite beim Erkennen negativer Emotionen sprechen (Fernandez-Duque & Black 2005). Patienten mit bvFTD haben Probleme, Sarkasmus als solchen zu erkennen, was ebenfalls im Zusammenhang mit der Unfähigkeit, negative Emotionen richtig zu deuten, gesehen werden könnte (Kipps et al. 2009).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz mit einer Vielzahl sozial kognitiver Defizite einhergeht, zu denen auch das Unvermögen zählt, Emotionen aus der Mimik des Gegenübers richtig zu deuten.

### **1.3 FRAGESTELLUNGEN**

Einigen Bereichen sozialer Kognition wurde im Rahmen der Erforschung der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz große Aufmerksamkeit zuteil, jedoch gibt es auch Facetten sozial kognitiver Prozesse, die bisher erstaunlicherweise noch nicht untersucht worden sind. So wurden zwar Studien zur fazialen Emotionserkennung, nicht aber zur Rekognition zustandsübergreifender Personenmerkmale durchgeführt, obwohl gerade hier Informationen aus dem Gesicht des Gegenübers eine maßgebliche Rolle spielen. Auch gibt es bisher keine Studien, die systematisch die Defizite der Patienten im Bereich interpersoneller Distanz beleuchten, obwohl ein Teil der Patienten im Sozialkontakt enthemmt ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, genau diese beiden hoch alltagsrelevanten Aspekte sozialer Kognition zu untersuchen: Die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit einer fremden Person sowie die Größe des persönlichen Raums als des Bereiches um den menschlichen Körper, in welchen andere nicht eindringen können, ohne Unbehagen auszulösen (Hayduk 1983). Wie in Abschnitt 1.1.1 berichtet, erfolgt nach dem Modell von Todorov et al. (2008) im Sozialkontakt eine automatische Bewertung des Gegenübers nicht nur in Bezug auf seine Vertrauenswürdigkeit, sondern auch in Bezug auf seine wahrgenommene Dominanz. Auf die Untersuchung dieser Größe wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, da sie nach oben genannten Autoren kaum mit emotionalen Gesichtsmerkmalen zusammenhängt. Sie wird über die Femininität/Maskulinität von Gesichtszügen bewertet (Oosterhof & Todorov 2008). In einem ersten Experiment wurde untersucht, inwieweit es den Patienten gelingt, die Vertrauenswürdigkeit einer ihnen fremden Person richtig einzuschätzen. Es wurde erwartet, dass die Patienten keine Schwierigkeiten beim Erkennen von

Gesichtern an sich haben, jedoch spezifisch eingeschränkt sind beim Erkennen von Vertrauenswürdigkeit. Da, wie in Abschnitt 1.1.1 ausgeführt, das Ausmaß an Vertrauenswürdigkeit maßgeblich über die Mimik eines Menschen bewertet wird und bvFTD-Patienten wohl vor allem beim Erkennen negativer Emotionen beeinträchtigt sind (z.B. Fernandez-Duque & Black 2005), sollten die größten Defizite beim Erkennen wenig vertrauenswürdiger Personen sichtbar werden.

Das zweite Experiment beschäftigte sich mit dem persönlichen Raum und der interpersonellen Distanz bei bvFTD-Patienten. Wie in Abschnitt 1.2.2 berichtet, werden die Patienten in einen apathischen und einen enthemmten Typus eingeteilt (Hodges 2001). Letztere präsentieren sich im Sozialkontakt enthemmt, können soziale Konventionen nicht mehr einhalten oder verlieren das Gespür für Nähe und Distanz. Die Hypothese war, dass sich die Varianzen der von den bvFTD-Patienten eingenommenen Abstände zur Versuchsleiterin signifikant unterscheiden, d.h. dass sie entweder einen zu geringen oder aber einen zu großen Abstand zu ihrem Gegenüber einnehmen im Vergleich zu Gesunden. Es wurde erwartet, dass dieses abhängig vom klinischen Subtyp ist, also abhängig davon, ob der Patient als enthemmt oder apathisch einzuordnen war. Denjenigen Patienten, welche einen überdurchschnittlich kleinen persönlichen Raum haben, sollte das Eindringen in die eigene „Intimdistanz“ (0-45 cm) (zumindest) weniger unangenehm sein als gesunden Kontrollpersonen.

Ergänzend wurden die strukturellen MR-Daten der Patienten- und Kontrollgruppe analysiert, um mögliche neuronale Korrelate etwaiger Auffälligkeiten aufzudecken. Dabei wurden sowohl Veränderungen der grauen als auch der weißen Substanz in frontalen Hirnarealen bei bvFTD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erwartet.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 DAS KONSORTIUM ZUR ERFORSCHUNG DER FRONTOTEMPORALEN LOBÄRDEGENERATION

Rekrutierung und Untersuchung der Patienten erfolgten im Rahmen des 2011 ins Leben gerufenen Konsortiums zur Erforschung der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD-Netzwerk, Otto et al. 2011). Dieses hat das Ziel, Parameter zu entwickeln und zu evaluieren, welche sowohl eine Frühdiagnose als auch eine Verlaufsbeobachtung von Patienten mit FTLD erlauben. Diese sollen als Ausgangspunkt dienen, um letztendlich effektive und objektive Zielgrößen für künftige therapeutische Strategien zu entwickeln ([www.ftld.de](http://www.ftld.de)). Hierfür werden die in die Studie eingeschlossenen Personen über einen Zeitraum von 3 Jahren beobachtet und einmal jährlich ausführlich untersucht. Zwischen dem 5. April 2011 und 30. April 2014 wurden 636 Freiwillige in die Studie eingeschlossen: Ein Online-Monitoring wurde für 597 Probanden durchgeführt, in den Studienzentren selbst wurden 509 Teilnehmer geprüft und letztendlich 503 Probanden für eine erste Auswertung verifiziert. Die so entstandene Kohorte bestand aus 123 Patienten mit bvFTD, 26 mit CBD, 35 mit PSP, 35 mit nvPPA, 26 svPPA, 17 lvPPA, 23 mit bisher nicht klassifizierter PPA (PPA nc), 28 ALS+bvFTD, einer mit ALS+PPA, 12 mit bisher nicht klassifizierter FTLD (FTLD nc), und 177 Kontrollpersonen: 16 ALS, 44 Alzheimer (AD), 69 OND (andere neurologische Erkrankungen) und 48 gesunde Kontrollpersonen (einschließlich 43 Teilnehmern ohne neurologische Symptome aus der gleichen Altersgruppe oder nicht-blutsverwandte Angehörige sowie fünf asymptomatische Personen mit hohem genetischen Risiko).

Alle Patienten, welche mit Verdacht auf ein FTLD-Syndrom in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten initial die „Arbeitsdiagnose FTLD“. Nach Zusammenschau aller Befunde, welche im Rahmen des Studienprotokolls erhoben wurden, wurde die Diagnose entweder bestätigt oder verworfen (dann Gruppenwechsel hin zu „Kontrolle“). Eine Zusammenstellung demografischer und klinischer Daten aller Probanden ist in Tabelle 1 zu finden.

Zwölf Studienzentren in ganz Deutschland beteiligen sich an diesem Konsortium und rekrutieren Patienten und gesunde Probanden: Das Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik Berlin, die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, die Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die Neurologische Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes, das Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig, die Neurologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, die Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Rostock, die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg und, federführend, die Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Ulm.

Das Studienprotokoll umfasst neben einer ausführlichen Eigen- und Fremdanamnese eine körperliche und neurologische Untersuchung, Laborscreening, ein cMRT und/oder Fluoro-Deoxy-Glucose PET (FDG-PET), eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung, ein genetisches Screening zur Detektierung von *C9orf72*-, *GRN*-, *MAPT*-Mutationen, sowie Polymorphismen in *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2)*, *transmembrane protein 106B (TMEM106B)*, *C9orf72*, *MAPT*, und *Apolipoprotein E (APOE)*. Es werden demografische Angaben, Symptome, die Krankheitsgeschichte und Begleitmedikamente erfasst, sowie – bei positiver Familienanamnese – ein Familienstammbaum erstellt. Alle Untersuchungsbestandteile werden innerhalb von vier Wochen erhoben.

*Tabelle 1:* Demografische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer im deutschen FTLD-Konsortium. FTLD-Patienten: bvFTD=Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz, CBD=corticobasale Degeneration, PSP=progressive supranukleäre Blickparese, nfvPPA=nicht-flüssige Variante einer primär progredienten Aphasie, svPPA=semantische Variante einer primär progredienten Aphasie, lvPPA=logopenische Variante einer primär progredienten Aphasie, PPA nc=primär progrediente Aphasie unklassifiziert, ALS+bvFTD=Amyotrophe Lateralsklerose+bvFTD, ALS+PPA, FTLD nc=frontotemporale Lobärdegeneration unklassifiziert. FTLD-Kontrollen: ALS, AD=Alzheimer, OND=andere neurologische Erkrankungen. MMST=Mini Mental Status Test, FTLD-CDR=FTLD-Clinical Dementia Rating, FrSBe-c=Frontal Systems Behavior Scale-companion.

	n (total) Geschl. (w/m)	Alter bei Studien- einschluss (Jahre)	Bildung (Jahre)	Dauer seit Erst- symptom (Jahre)	MMST	FTLD CDR	FrSBe-c Häufigkeit (Gesamt- wert)	FrSBe-c Belastung (Gesamt- wert)
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
<b>FTLD-Patienten</b>								
<b>bvFTD</b>	123 51/72	61 (33-92)	13 (0-21)	3 (0-20)	26 (1-30)	7 (0.5-24)	72 (27-105)	62 (25-99)
<b>CBS</b>	26 10/16	67 (51-79)	12 (5-20)	2 (0-9)	23 (16-28)	4.5 (0-14)	63 (27-77)	57.5 (25-74)
<b>PSP</b>	35 15/20	68 (55-85)	11 (8-19)	3 (0-16)	26 (18-29)	8 (0.5-21)	65 (29-92)	48.5 (25-101)
<b>nfvPPA</b>	35 15/20	70 (51-78)	12 (4-21)	2 (0-8)	25 (9-30)	3.8 (0.5-18)	43 (26-85)	24 (24-74)
<b>svPPA</b>	26 12/14	65 (44-75)	15 (11-24)	4 (1-10)	21 (0-30)	7.5 (1.5-21)	60 (34-102)	48 (24-83)
<b>lvPPA</b>	17 10/7	65 (48-73)	13 (8-20)	2 (0-8)	25 (10-28)	5 (1-18)	52.5 (35-71)	37 (24-50)
<b>PPA nc</b>	23 18/5	65 (48-79)	12 (8-20)	2 (0-6)	24 (0-30)	5.5 (1.5-23)	56 (24-103)	47 (24-67)
<b>ALS+ bvFTD</b>	28 15/13	66 (40-79)	12 (8-20)	1 (0-26)	25 (11-30)	6 (0.5-23)	59 (24-89)	47 (24-57)
<b>ALS+ PPA</b>	1 1/0	68	13	2	26	- -	85	76
<b>FTLD nc</b>	12 4/8	68 (46-83)	13 (10-19)	2 (0-3)	27 (9-28)	3 (2-10.5)	59 (34-76)	43 (26-63)
<b>FTLD-Kontrollen</b>								
<b>ALS</b>	16 7/9	66 (53-85)	12 (10-16)	1 (0-4)	28 (25-30)	1 (0-4.5)	40 (30-42)	31 (24-36)
<b>AD</b>	44 28/16	69 (33-82)	13 (6-23)	3 (0-11)	22 (0-28)	6.5 (0.5-24)	50.5 (26-105)	33 (24-86)
<b>OND</b>	69 26/43	61 (41-87)	13 (8-20)	3 (0-32)	28 (19-30)	1 (0-24)	47 (24-101)	44.5 (24-88)
<b>Gesunde</b>								
	48 26/22	70 (33-87)	14 (8-21)	- -	29 (27-30)	0 (0-1.5)	31.5 (24-56)	24 (24-43)

## 2.2 STICHPROBE

Alle Probanden wurden in der Abteilung für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert, da aufgrund des Versuchsaufbaus von Experiment 2 (siehe Abschnitt 2.4.2) für alle Teilnehmer der gleiche Untersuchungsraum gewährleistet sein musste. Von den 123 sich im Konsortium befindenden bvFTD-Patienten waren 26 aus dem Ulmer Studienzentrum. 18 Patienten waren für die hiesige Untersuchung geeignet, während acht Patienten kognitiv bereits so schwer beeinträchtigt waren, dass eine Untersuchung sozial kognitiver Leistungen aufgrund eines eingeschränkten Instruktionsverständnisses nicht mehr möglich war. Keiner der Teilnehmer hatte psychiatrische oder zusätzliche neurologische Vordiagnosen. Dem gegenüber standen 16 neurologisch und psychiatrisch unauffällige Kontrollprobanden.

Die Einschlusskriterien für die Patientengruppe basierten wie im gesamten FTLD-Konsortium auf den revidierten diagnostischen Leitlinien für die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz von Rascovsky et al. (2011). Alle Patienten erfüllten die Kriterien für eine „wahrscheinliche bvFTD“, die Diagnose war demnach nicht nur klinisch gestellt, sondern durch FDG-PET- und/oder cMRT-Befunde gestützt. Die Erkrankungsdauer belief sich auf durchschnittlich drei Jahre. Alle Teilnehmer wurden nach dem Protokoll des deutschen FTLD-Konsortiums untersucht.

Klinische und demografische Charakteristika beider für die vorliegende Arbeit rekrutierten Teilnehmergruppen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Untersuchungsgruppen waren bezüglich Alter, Geschlecht und Händigkeit aneinander angepasst, um die Vergleichbarkeit der Stichproben zu gewährleisten. Lediglich im Bereich der Ausbildungsjahre zeigte die Kontrollgruppe einen signifikant höheren Bildungsgrad. Ein Ausschluss schwerer kognitiver Defizite entsprechend einer Demenz erfolgte mithilfe des *Mini Mental Status Tests* (MMST): Die Patienten erreichten hier durchschnittlich einen Wert von 24.8 Punkten und lagen damit lediglich im Bereich leichter kognitiver Beeinträchtigungen. Zusätzlich wurde eine spezielle Form des *Clinical Dementia Ratings* (CDR) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein semi-strukturiertes Interview zur Einschätzung globaler und funktioneller Einschränkungen in sechs Kategorien: Gedächtnis, Orientierungsvermögen, Urteilsvermögen und Problemlösung, Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie

Körperpflege. Zur Beurteilung von FTLD-Patienten erweiterten Knopman und Kollegen (2008) den CDR um die Domänen Verhalten und Persönlichkeit sowie Sprache. In der klassischen Version lag der Durchschnittswert der Kohorte bei CDR Score=5, was lediglich leichten bis mäßigen kognitiven Beeinträchtigungen entspricht (O'Bryant et al. 2008). Keine der Teilnehmergruppen zeigte eine depressive Symptomatik (ermittelt durch die *Geriatric Depression Scale*, GDS). Alle Probanden waren normalsichtig bzw. korrigiert-normalsichtig und motorisch nicht eingeschränkt. Sie nahmen freiwillig an dem Experiment teil und gaben vorher eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Untersuchung wurde im Vorfeld von der zuständigen Ethik-Kommission genehmigt.

*Tabelle 2:* Demografische und klinische Charakteristika der Patienten- und Kontrollgruppe. MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; FTLD-CDR=FTLD-Clinical Dementia Rating; GDS=Geriatric Depression Scale; p für die Variablen „Geschlecht“ und „Händigkeit“: Signifikanz nach Chi-Quadrat-Test. p für „Alter in Jahren“, „Ausbildungsjahre“, „Zeitraum seit Erstsymptomatik in Jahren“, „Mini Mental Status“, „FTLD-CDR“ und „GDS“: Mann-Whitney-U-Test. \*signifikant für  $p < 0.05$ , \*\*signifikant für  $p < 0.01$ .

	Patienten (n=18)			Kontrollpersonen (n=16)			p
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max	
Alter in Jahren	63.1	9.9	46-76	61.5	11.7	45-78	0.782
Geschlecht	8 weiblich, 10 männlich			9 weiblich, 7 männlich			0.732
Händigkeit	Alle Rechtshänder			Alle Rechtshänder			0.732
Ausbildungsjahre	12.9	2.9	8-20	14.9	2.6	9-18	0.018*
Zeitraum seit Erstsymptomatik in Jahren	2.8	2.9	1-11	--	--	--	0.365
Mini Mental Status (MMST)	24.8	3.9	18-30	28.6	1.6	25-30	0.002**
FTLD-CDR	7.0	4.6	1-18	0.2	0.3	0-1	0.000***
GDS	3.9	3.2	0-12	3.7	3.7	0-10	0.657

## 2.3 KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Alle Probanden wurden nach dem Protokoll des FTLD-Konsortiums (siehe Abschnitt 2.1) untersucht. Dieses enthielt sowohl etablierte neuropsychologische Verfahren zur Diagnostik dementieller Erkrankungen als auch experimentelle Tests zur Erfassung verschiedener Defizite bei Frontalhirnschädigungen. Die *CERAD-PLUS*-Batterie (*The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease battery*, Welsh et al. 1994) stellte das Kernstück der neuropsychologischen Untersuchung dar: Die gut validierte und weit verbreitete Testbatterie zur Quantifizierung der kognitiven Manifestationen der AD und *mild cognitive impairment* (MCI) (Hildebrandt et al. 2009, Sotaniemi et al. 2012) erfasst die *verbale Flüssigkeit* („Tiere“), die Benennleistung (*Boston Naming Test*), die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit zur Einschätzung des Schweregrads einer Demenz (*Mini Mental Status Test*, MMST), das episodische Gedächtnis (mittels *Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen, Figuren Abzeichnen, Abrufen*) und enthält zusätzlich die Tests *Trail Making Test A+B* und *Phonematische Flüssigkeit* (S-Wörter).

Zur Erfassung des Kurzzeitgedächtnisses und der Arbeitsgedächtniskapazität wurden aus der *Wechsler Memory Scale* (WMS-Revised, Härting et al. 2000) die Untertests „*Zahlen*“- und „*Blockspanne*“ verwendet. Für die sprachlichen Fähigkeiten wurden mehrere Verfahren angewendet: Zur Einschätzung der Spontansprache beschrieben die Studienteilnehmer das „*Cookie Theft*“-Bild (Goodglass et al. 2001), das Sprachverständnis wurde mithilfe des *Token Tests* (Orgass et al. 1982) und die Schriftsprache mittels des Untertests „*Schriftsprache*“ aus dem *Aachener Aphasie Test* (AAT, Huber et al. 1983) eingeschätzt. Vervollständigt wurde die Untersuchung der Sprachkompetenz mittels des „*Repeat & Point Tests*“ (Hodges et al. 2008), welcher sowohl Aussagen zum Sprachverständnis als auch zur Sprachproduktion macht.

Zur Erfassung verschiedener Frontalhirnleistungen enthielt die hier verwendete Testbatterie zudem den „*Stroop Test*“ (Einschätzung der Interferenzanfälligkeit, adaptiert aus der European HD Registry Study), den „*Hamasch 5-Punkte-Test*“ zur Quantifizierung der nonverbalen Denkflüssigkeit (H5PT-R, Haid et al. 2002), den „*Test zum Kognitiven Schätzen*“ (Brand et al. 2003), das „*Applaus-Zeichen*“

(Dubois et al. 2005) sowie den „Augen-ToM-Test“ (deutsche Fassung von Bölte 2005, Original von Baron-Cohen et al. 2001) für die Fähigkeit zur Perspektivenübernahme (*Theory of Mind, ToM*).

Als globale *Rating*-Skala diente das FTLD-spezifische *Clinical Dementia Rating* (FTLD-CDR, Knopman et al. 2008), als Angehörigen-Fragebogen wurde *The Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe-c, Grace & Malloy 2001) eingesetzt. Dieser Fragebogen wurde zur Einstufung von Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Apathie, Disinhibition und Exekutivfunktionen konzipiert (Stout et al. 2003). Wir verwendeten eine Kurzversion mit 24 Items. Neben der Häufigkeit bestimmter Verhaltensauffälligkeiten erfasst dieser Bogen auch das Ausmaß der Belastung für die Angehörigen. Die hier verwendeten Verfahren sind in Tabelle 3 noch einmal zusammengefasst.

*Tabelle 3:* Neuropsychologisches Untersuchungsprotokoll des deutschen FTLD-Konsortiums. Alle Probanden, sowohl Patienten als auch gesunde Kontrollpersonen, wurden mittels dieser Testbatterie untersucht. FTLD-CDR=FTLD-Clinical Dementia Rating.

<b>Studienprotokoll Neuropsychologie</b>	
The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD-PLUS) battery	Welsh et al. 1994
Zahlen- und Blockspanne	Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Härting et al. 2000
Bildbeschreibung ("Cookie Theft")	Goodglass et al. 2001
Token Test	Orgass et al. 1982
Schriftsprache (Untertest des Aachener Aphasie Test)	Huber et al. 1983
Repeat & Point Test	Hodges et al. 2008
Stroop Test	Adaption aus der European HD Registry Study
Hamasch 5-Punkte-Test (H5PT-R)	Haid et al. 2002
Test zum Kognitiven Schätzen	Brand et al. 2003
Applaus-Zeichen	Dubois et al. 2005
„Reading the mind in the eyes“-Test	Bölte 2005
FTLD-CDR	Knopman et al. 2008
The Frontal Systems Behavior Scale	Grace & Malloy 2001

## 2.4 EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

### 2.4.1 DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT

Das erste Experiment sollte die Fähigkeit der Patienten prüfen, die Vertrauenswürdigkeit von Personen einzuschätzen. Als Stimulus-Material dienten 40 kaukasische Gesichter in Frontalansicht, welche mit Hilfe der sogenannten PsychoMorph Software von Tiddeman und Kollegen (2001) erstellt und validiert worden waren. Sie sind Teil einer aus 100 Bildern bestehenden Gesichtermatrix, die in Abbildung 1 dargestellt ist. Zur Erstellung dieser Matrix hatten die Autoren in einem ersten Schritt Fotografien von 500 männlichen sowie 500 weiblichen Gesichtern aus dem Internet gesammelt. Die Aufnahmen hatten in Pose, Alter (junges Erwachsenenalter bis Senium) und Ausdruck variiert, um so viele unterschiedliche Merkmale wie möglich zu erfassen. Verwendet worden waren ausschließlich der Allgemeinheit unbekannte Personen, um mögliche Einflüsse von Vertrautheit mit einem Gesicht auszuschließen. Die insgesamt 1000 Fotografien waren dann von unabhängigen Personen nach Vertrauenswürdigkeit beurteilt worden. Die daraus resultierenden 10% der als am meisten sowie die 10% der als am wenigsten vertrauenswürdig bewerteten Fotografien beider Geschlechter waren nachfolgend über oben genannte Software zu vier prototypischen Gesichtern (weiblich und sehr wenig vertrauenswürdig, weiblich und sehr vertrauenswürdig, männlich und sehr wenig vertrauenswürdig, männlich und sehr vertrauenswürdig) gemittelt worden (diese sind in Abbildung 1 rot umrahmt). In einem zweiten Schritt waren diese Prototypen wiederum als Eckpunkte zur Generierung eines 8-stufigen Vertrauenswürdigkeits-Kontinuums mittels „*Morphing*“ herangezogen worden. Die Gesichter an den jeweiligen Extremen des Kontinuums, also in den Zeilen 1 und 10 bzw. in den Spalten 1 und 10, sind Darstellungen, welche durch Überspitzung der Merkmalsprofile der Gesichter der Zeilen 2 und 9 bzw. der Spalten 2 und 9 entstanden waren. Am Ende des Prozederes stand eine Bildermatrix, deren Gesichter in jeweils 10 Abstufungen auf den Dimensionen Vertrauenswürdigkeit und Geschlecht variierten.

Zur Durchführung der hier verwendeten Aufgabe wählten wir aus der Gesichtermatrix pro Bedingung 40 Bilder aus, die nach Vertrauenswürdigkeit bzw.

Geschlecht beurteilt werden sollten. Letztere Aufgabenstellung diente als Kontrollaufgabe, um die Güte der basalen kognitiven Gesichtsverarbeitung zu quantifizieren. Die Auswahl von 40 Stimuli erfolgte unter Berücksichtigung des gesamten Bilderspektrums und enthielt in der Vertrauenswürdigkeitsbedingung alle zehn Vertrauenswürdigkeitsabstufungen bei Einbezug von vier Geschlechtsabstufungen, was ausreichend war, da die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit unabhängig des Geschlechts einer Person erfolgt (siehe Abschnitt 1.1.1). In der Kontrollaufgabe war die Verteilung umgekehrt (vier Vertrauenswürdigkeitsabstufungen bei Erfassung des gesamten zehnstufigen Geschlechtsspektrums). Dies sollte die Aufgabendauer auf ein für die Patienten tragbares Maß reduzieren.

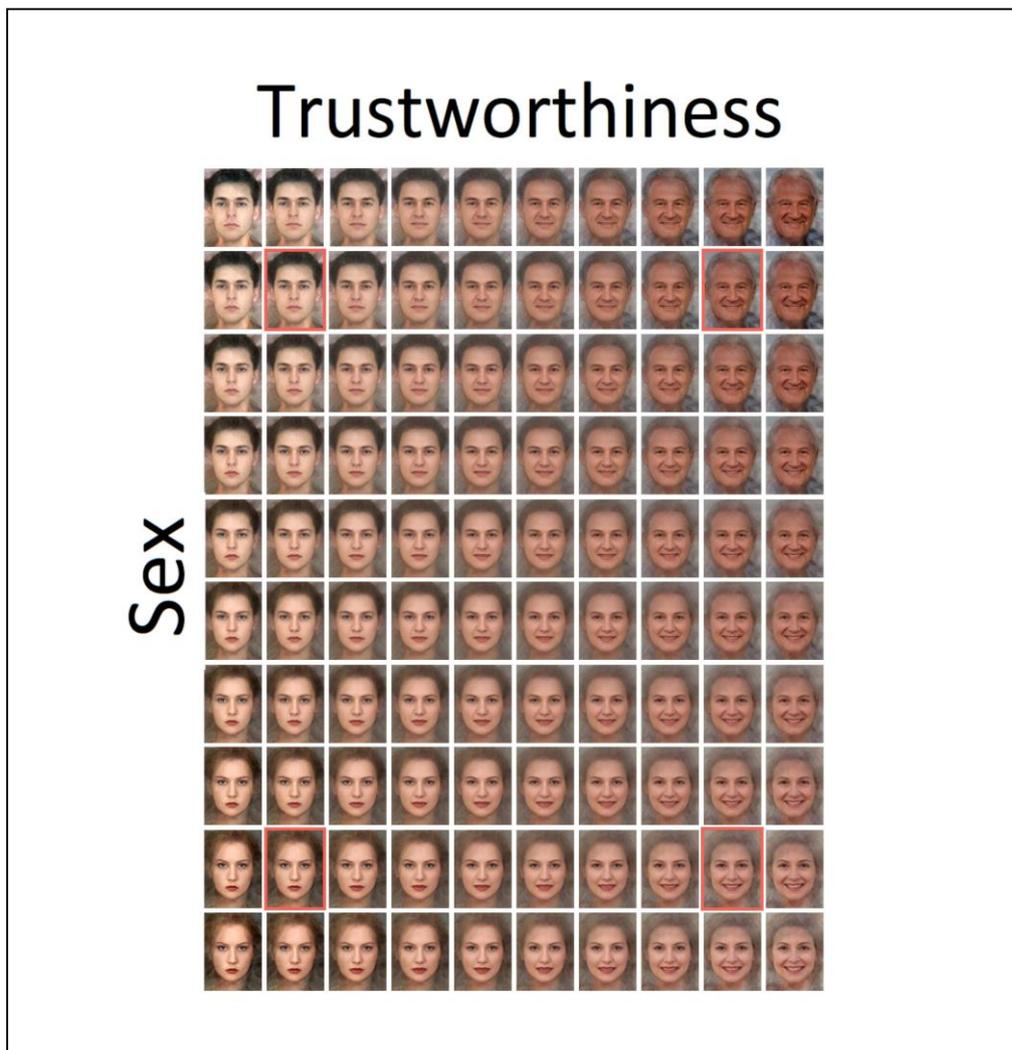


Abbildung 1: Stimulusmatrix (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Reiner Sprengelmeyer). Die Vertrauenswürdigkeitsdimension („Trustworthiness“) ist auf der X-Achse abgebildet, das Geschlecht („Sex“) auf der Y-Achse.

## 2.4.2 DER PERSÖNLICHE RAUM

Die Untersuchung des persönlichen Raums der Probanden wurde mittels der Stopp-Distanz-Methode durchgeführt. Um für alle Probanden die gleichen Bedingungen zu gewährleisten, wurde die Messung mit den Studienteilnehmern stets im gleichen Raum an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. Fehlendes Mobiliar und Fenster verhinderten einen möglichen Einfluss räumlicher Orientierungspunkte für die Wahl der präferierten Distanz. Um den Einfluss der Versuchsleiterin (VL) auf die Distanz konstant zu halten, wurde zum einen darauf geachtet, dass alle Versuchspersonen (VP) mit dieser gleich wenig vertraut waren; zum anderen war ihr äußeres Erscheinungsbild bei allen Probanden gleich gehalten (Arztkittel, schwarze Hose, kein Schmuck/Make Up). Gemessen wurden die jeweiligen Entfernungen von Kinn zu Kinn mithilfe eines digitalen Laser-Entfernungsmessers (Bosch, Modell DLE 70 professional, Messbereich 0.05 – 70m, Messgenauigkeit  $\pm 1.5$  mm).

Das Experiment bestand aus zwei Teilen. Zuerst wurden die Studienteilnehmer gebeten, auf einer fünf-stufigen Likert-Skala (Abbildung 2) anzugeben, wie unangenehm sie das Eindringen in ihre „Intimdistanz“ (<45 cm) empfinden (siehe Abbildung 3). Hierfür stellten sich die Probanden zuerst auf eine auf dem Boden befindliche Markierungslinie. Die Versuchsleiterin positionierte sich dann frontal so nah zur Versuchsperson, dass sich die Zehenspitzen beider berührten und fragte nach dem Grad der (Un)angenehmheit. Die Kinn-zu-Kinn-Distanz bei Berühren der Zehenspitzen liegt bei ca. 15-20 cm und gewährleistete somit immer einen Abstand im Bereich der Intimdistanz.

<b>0</b> <i>sehr angenehm</i>	<b>1</b> <i>(eher) angenehm</i>	<b>2</b> <i>schwer zu sagen/ weder angenehm noch unangenehm</i>	<b>3</b> <i>(eher) unangenehm</i>	<b>4</b> <i>sehr unangenehm</i>
----------------------------------	--	--	--	--

Abbildung 2: Fünf-stufige Likert-Skala zur Erfassung des Grads der empfundenen (Un)angenehmheit bei Eindringen in die soziale „Intimdistanz“.

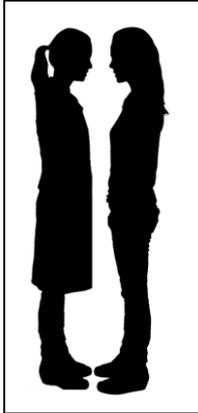


Abbildung 3: „Intimdistanz“ zwischen Versuchsleiterin und Proband, welche bei gesunden, sich fremden Personen normalerweise als unangenehm empfunden wird.

Der zweite Teil diente der Erfassung der präferierten Distanz der Probanden und bestand aus vier Untersuchungsbedingungen: *VL in Bewegung – Start dicht beieinander*, *VL in Bewegung – Start auseinander*, *VP in Bewegung – Start dicht beieinander*, *VP in Bewegung – Start auseinander* (Abbildung 4). Jede Bedingung wurde viermal ausgeführt, so dass alle Versuchspersonen insgesamt 16 Durchgänge durchliefen; dieser Versuchsaufbau entsprach dem Design von Kennedy und Kollegen (2009) bei der Untersuchung der Patientin mit kompletter bilateraler Amygdala-Läsion (siehe auch Abschnitt 1.1.2). Alle Durchgänge fanden mit Augenkontakt statt. Auf die Implementierung von Durchgängen ohne Augenkontakt wurde verzichtet, da Kennedy und Kollegen keinen weiteren Informationsgewinn durch diese Bedingung fanden. Im Gegensatz zu dem bei diesen Autoren verwendeten Untersuchungsaufbau wurden in der vorliegenden Arbeit allerdings die unterschiedlichen Versuchsbedingungen in zufälliger Aufeinanderfolge durchgeführt, um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden.

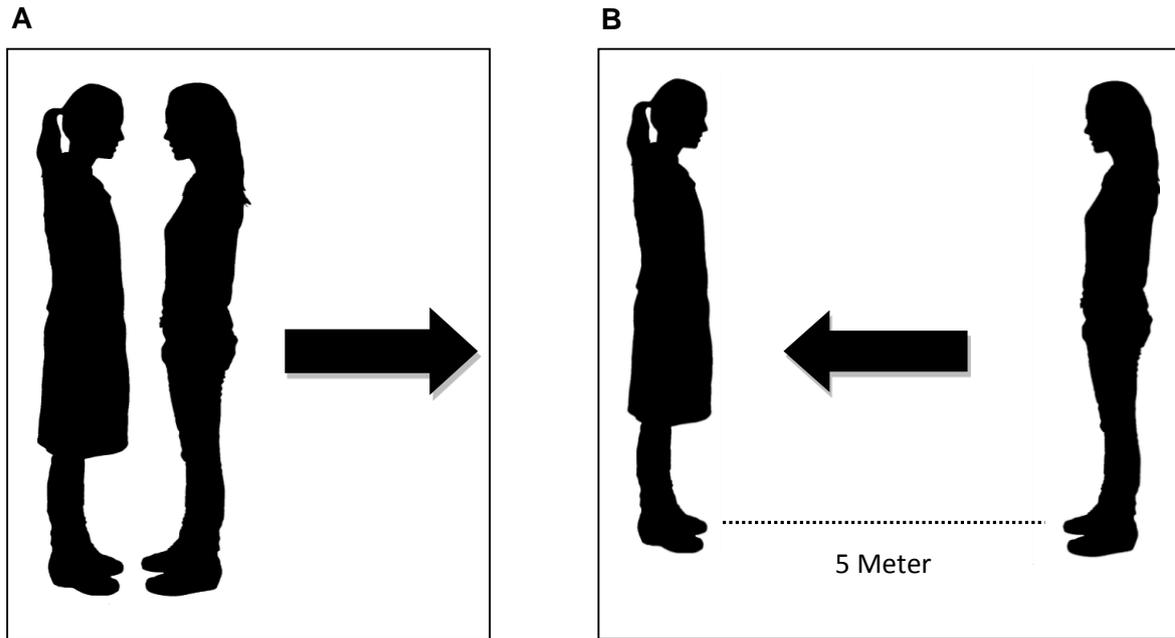


Abbildung 4: A. *Start dicht beieinander*, Beginn Fußspitze an Fußspitze. Je nach Durchgang bewegte sich dann entweder die Versuchsleiterin oder der Proband unter Blickkontakt rückwärts von seinem Gegenüber weg, bis die als am Angenehmsten empfundene Distanz erreicht war. B. *Start auseinander*, die Akteure stellen sich zuerst in fünf Meter Entfernung voneinander auf. Je nach Bedingung bewegte sich dann entweder die Versuchsleiterin oder der Proband auf sein Gegenüber zu. War der Proband der aktive Part, stoppte er bei seiner als am Angenehmsten empfundenen Distanz. War die Versuchsleiterin der aktive Part, signalisierte der Proband durch Zuruf („Stopp!“) den richtigen Abstand.

## 2.5 ABLAUF DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNG

Zu Beginn wurden sowohl die bvFTD-Patienten als auch die gesunden Kontrollprobanden im Rahmen des FTLD-Konsortiums nach in Abschnitt 2.1 vorgestelltem Protokoll klinisch (von einem Facharzt für Neurologie mit FTLD-Expertise) und neuropsychologisch (von der Versuchsleiterin) untersucht. Nach Prüfung der Erfüllung der Einschlusskriterien wurden alle geeigneten Studienteilnehmer um die Einwilligung zur Studienteilnahme gebeten und über die allgemeine Aufgabenstellung informiert, das Sozialverhalten genauer untersuchen zu wollen.

Als erstes wurde die Vertrauenswürdigkeitsaufgabe durchgeführt. Die Stimuli wurden – für alle Probanden gleich – computergestützt präsentiert. Zu Beginn der Aufgabe wurden die Teilnehmer schriftlich instruiert, dass sie Gesichter auf einer 7-stufigen Skala auf ihre Vertrauenswürdigkeit einschätzen sollten. Dabei war ein niedriger Zahlenwert mit einem geringen, ein hoher Zahlenwert mit einem hohen Grad an Vertrauenswürdigkeit verbunden. In einem zweiten Teil sollten sie dann das Geschlecht der Gesichter beurteilen. Die Frage lautete jeweils „wie weiblich ist diese Person?“. Dabei war ein niedriger Zahlenwert mit wenig, ein hoher Zahlenwert mit mehr weiblichen Zügen verbunden.

Vor der eigentlichen Aufgabe wurden den Probanden acht Übungsbeispiele präsentiert, um sie mit der Aufgabe vertraut zu machen. Diese wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die kritischen Stimuli wurden dann in randomisierter Reihenfolge jeweils so lange auf dem Computerbildschirm präsentiert, bis eine verbale Antwort gegeben wurde; es wurde jedoch darauf hingewiesen, die Einschätzung „so intuitiv wie möglich“ zu tätigen.

Danach erfolgte die Untersuchung des persönlichen Raums. Zu Beginn lasen alle Versuchspersonen eine allgemeine Instruktion zur Aufgabe, dass sie in mehreren Durchgängen die für sie jeweils angenehmste Distanz zur Versuchsleiterin einnehmen sollten. Danach wurden die Studienteilnehmer erst einmal gebeten, auf einer fünf-stufigen Likert-Skala (Abbildung 2) anzugeben, wie unangenehm sie das Eindringen in ihre „Intimdistanz“ (<45 cm) empfinden (siehe auch Abschnitt 2.4.2). Die Untersuchung der individuellen interpersonellen Distanz jedes Probanden begann dann – je nach Bedingung – mit der gleichen Positionierung im Raum: „*Start dicht beieinander*“ wurde Fußspitze an Fußspitze begonnen; war die VL in Bewegung, ging sie langsam solange rückwärts vom Probanden weg, bis dieser „Stopp“ sagte. Eine sofortige Korrektur war möglich, wenn die angenehmste Distanz nicht vollständig erreicht war. War die Versuchsperson der aktive Part, bewegte sie sich solange rückwärts von der VL weg, bis sie sich am wohlsten fühlte und blieb dann stehen. „*Start auseinander*“ begann mit fünf Meter Abstand der Akteure, welcher am Boden mittels einer Linie angezeigt war. Der aktive Teilnehmer – Proband oder Versuchsleiterin – lief dann in natürlichem Gang auf sein Gegenüber zu, bis die subjektiv angenehmste Distanz erreicht war. Am Ende eines jeden Durchgangs wurde per Nachfrage die eingenommene Distanz als die

Angenehmste bestätigt und dann per Laser-Messgerät der Kinn-zu-Kinn-Abstand zum Gegenüber festgehalten.

Nach Beendigung der Experimente wurde eine 35-minütige MRT-Messung durchgeführt. Insgesamt dauerte die Untersuchung für jeden Studienteilnehmer ca. vier Stunden.

## **2.6 ANALYSE DER VERHALTENS DATEN**

Die statistische Analyse der Verhaltensdaten erfolgte mithilfe der SAS-Software (for Mixed Models, Second Edition. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und des Statistikprogramms SPSS 21.0 (SPSS GmbH Software, Munich). Aufgrund der geringen Stichprobengröße und des explorativen Charakters der Studie wurde nicht für multiple Vergleiche korrigiert.

### **2.6.1 DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT**

Die Güte der Einschätzungen von Vertrauenswürdigkeit und Geschlecht wurden analog der Arbeit von Mattavelli et al. (2012), welche ebenfalls das von Tiddeman und Kollegen (2001) entwickelte Stimulusmaterial verwendeten, mittels Korrelationsanalysen nach Pearson quantifiziert (die Variablen sind normalverteilt): Jedem Bild in der Stimulusmatrix ist, wie in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, ein bestimmter Wert an Vertrauenswürdigkeit und Geschlecht zugeordnet. Diese wurden dann mit den von den Studienteilnehmern tatsächlich angegebenen Werten korreliert. Nachfolgende Mittelwertsvergleiche zwischen den Probandengruppen wurden mit t-Tests umgesetzt. Die Unterteilung der Patientendaten erfolgte mittels einer k-means-Cluster-Analyse.

## 2.6.2 DER PERSÖNLICHE RAUM

Um zu prüfen, ob sich die Varianzen bei Patienten und Kontrollen unterscheiden, wurde ein lineares gemischtes Regressionsmodell verwendet. Dies war erforderlich, da pro Proband vier verschiedene Bedingungen mit jeweils vier Wiederholungen und damit hierarchische Daten vorlagen. Als mögliche Einflussfaktoren auf die Zielgröße Distanz in das Modell einbezogen wurden die beiden Gruppen (Patienten vs. Kontrollen), die vier Untersuchungsbedingungen (*VL in Bewegung – Start dicht beieinander*, *VL in Bewegung – Start auseinander*, *VP in Bewegung – Start dicht beieinander*, *VP in Bewegung – Start auseinander*) sowie der Subtyp der Erkrankung (enthemmt vs. nicht-enthemmt). In einem ersten Schritt wurden die zufälligen Effekte der einzelnen Patienten und Kontrollen berechnet, in einem zweiten Schritt erfolgte die Untersuchung des Effekts der Teilnehmergruppe auf die zufälligen Effekte mithilfe eines Tests von Levene auf Varianzgleichheit.

Für den Vergleich der durchschnittlichen Distanzen in den unterschiedlichen Bedingungen und Gruppen wurden zusätzlich t-Tests gerechnet. Berechnungen im Rahmen des auf einer fünf-stufigen Likertskala angegebenen Grads der subjektiven Unangenehmheit erfolgte mittels nonparametrischer Verfahren (ordinales Skalenniveau): Mögliche Zusammenhänge z.B. zwischen der selbstgewählten durchschnittlich eingenommenen Distanz und dem Grad der subjektiv empfundenen Unangenehmheit in der Intimdistanz wurden mittels Rangkorrelation nach Spearman untersucht, Gruppenvergleiche der Likert-Werte erfolgten unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

## 2.7 ERHEBUNG UND ANALYSE DER BILDGEBUNGSDATEN

Verhaltensdaten konnten von 18 bvFTD-Patienten und 16 gesunden Kontrollpersonen erhoben werden. 13 Personen aus erstgenannter Gruppe wurden mittels 3.0 Tesla-MRT (Allegra, Siemens Medical, Erlangen) und standardisiertem Protokoll am Universitätsklinikum Ulm untersucht, welches

folgende MRT-Sequenzen beinhaltete: T2\*-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz (T2\*), 3D T1 MPRAGE (*Magnetization prepared rapid gradient echo imaging*), rsMRI (*resting state MRT*). Diese Sequenzen blieben für die vorliegende Arbeit unberücksichtigt. Für die Auswertung relevant waren die 3D FLAIR (*fluid attenuation inversion recovery*)-Sequenz sowie die Diffusionstensorbildgebung (*diffusion tensor imaging, DTI*). Das DTI-Protokoll beinhaltete 31 Gradientenrichtungen (GD), mit  $b=1000 \text{ s/mm}^2$  und einem  $b=0$  Gradienten (80 Schichten, Auflösung: 112x128 Pixel), Schichtdicke 2.0 mm, Pixelgröße 2.0 mm x 2.0 mm). Die Echozeit (TE) und die Wiederholungszeit (TR) betragen 88 ms und 11000 ms. Sechs Patienten erhielten die MRT-Untersuchung extern, in der gesunden Kontrollgruppe waren vier Personen nicht zu einer MR-Untersuchung bereit.

### 2.7.1 Visuelle Auswertung

In einem ersten Schritt erfolgte anhand der 3D FLAIR-Sequenz eine visuelle Beurteilung des MR-Befunds einschließlich der Atrophiegrade und Marklagerläsionen. Die hier verwendeten *Rating*-Skalen sind so konzipiert, dass ein geschultes Auge auch ohne spezifische Ausbildung in der Beurteilung von MR-Tomographien die Einschätzung vornehmen kann. Die hier vorgestellten Ergebnisse sind ausschließlich unter Supervision eines Radiologen erfolgt.

Für die visuelle Beurteilung konnten von den 18 bvFTD-Daten 16 verwendet werden; zwei Datensätze konnten aufgrund zu schlechter Qualität nicht in die Analyse einbezogen werden. Der Atrophiegrad in frontalen und temporalen Arealen wurde anhand einer von Kipps und Kollegen 2007 speziell für die Diagnostik der frontotemporalen Demenz konzipierten visuellen Beurteilungsskala eingeschätzt. Anhand zweier Schnittführungen erlaubt diese die Einordnung der frontalen, anterior temporalen und posterior temporalen zerebralen Atrophie auf einer Skala von null bis vier, wobei null ein normales Neurocranium, vier eine maximale Atrophie der jeweiligen kortikalen Region bedeutet. Marklagerläsionen wurden nach der Methode von Fazekas et al. (1987) beurteilt. Unter

Punktevergabe von null bis drei können so sowohl periventrikuläre Hyperintensitäten (PVH) als auch *Deep white matter*-Hyperintensitäten (DWMH) bewertet werden. Die Beurteilung des Grads der Hippocampusatrophie erfolgte nach der Methode von Scheltens et al. (1995), welche vorschlugen, den medialen Temporallappen auf einer Skala von null bis vier mithilfe der Weite der Fissura choroidea, des Temporalhorns sowie der hippocampalen Formation einzuschätzen.

### 2.7.2 Diffusionstensorbildgebung (DTI)

Im nächsten Schritt erfolgte die Auswertung der Diffusionstensorbildgebung (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI). Hierfür wurden ausschließlich Datensätze verwendet, welche in Ulm erhoben wurden (13 Patienten, 14 gesunde Kontrollpersonen). Die Bilder von drei Patienten und zwei Kontrollpersonen mussten aufgrund geringer Qualität (Bewegungsartefakte) unberücksichtigt bleiben. Letztendlich konnten die Daten von 10 bvFTD-Patienten und 12 gesunden Kontrollpersonen in die Analyse eingeschlossen werden.

#### 2.7.2.1 GRUNDLAGEN

Die Diffusionstensorbildgebung ermöglicht die Darstellung struktureller Integrität, indem sie Informationen über mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz des Gehirns bereitstellt (Müller & Kassubek 2013); sie ermöglicht dabei eine Charakterisierung der dreidimensionalen Diffusion von Wasser als Funktion seiner räumlichen Lage im Gehirn (Alexander et al. 2007).

Die Wasserdiffusion in der weißen Substanz des Gehirns erfolgt nicht gleichmäßig in alle Richtungen (isotrop), sondern anisotrop: Sie ist abhängig von der Anwesenheit und Orientierung von Barrieren wie Zellmembranen und

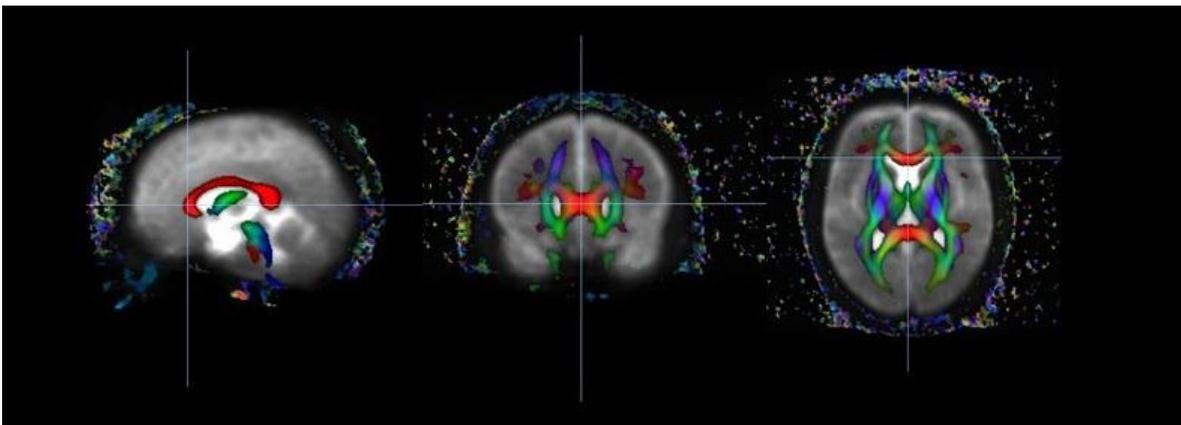
Myelinscheiden und somit nicht richtungsunabhängig; die anisotrope Diffusion wird also von der Geometrie der Faserverbindungen bestimmt und ist in ihrem Ausmaß primär mit der Intaktheit der Membranen der zahlreichen Axone verbunden, da diese die Hauptbarriere für eine entlang der Faserrichtung verlaufende Diffusion sind (Beaulieu 2002). Der Grad der Gerichtetheit der Diffusion sowie die räumliche Richtung, in die sich Wassermoleküle bewegen, wird als fraktionale Anisotropie (FA) bezeichnet.

Die Diffusion ist sensitiv für pathophysiologische Prozesse, welche diese Strukturen verändern (Sotak 2002), was die DTI-Messung in der Frage struktureller zerebraler Veränderungen bei neurodegenerativen Erkrankungen zu einer nützlichen Methode macht (Acosta-Cabronero & Nestor 2014). Mahoney und Kollegen (2015) haben bvFTD-Patienten mittels Diffusionstensorbildgebung untersucht. Dabei war für sie der Verlauf der Erkrankung im Fokus ihrer Arbeit; sie konnten zeigen, dass DTI-Aufnahmen ein hilfreiches Instrument zur Messung des Krankheitsverlaufs darstellen.

#### 2.7.2.2 AUSWERTUNG DER DTI-DATEN

Für die Bildnachbearbeitung und die statistischen Vergleiche der FA-Karten (beispielhafte FA-Karten sind in Abbildung 5 dargestellt) der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen DTI-Datensätze wurde die Analyse-Software TIFT (*Tensor Imaging and Fiber Tracking*, Müller et al. 2007) herangezogen. Hierfür wurden die Datensätze zuerst nach Artefakten geprüft, schlechte Gradientenrichtungen entfernt (Müller et al. 2012) und Landmarken gesetzt (im Bereich der anterioren-posterioren Kommissur sowie sechs weitere). Die räumliche Normalisierung der Daten erfolgte auf den Montreal Neurological Institute (MNI) stereotaktischen Standardraum (Brett et al. 2002). Es wurde ein FA- und ein  $B_0$ -Template generiert, auf die in einem iterativen Prozess die DTI-Daten nicht-affin normalisiert wurden. Gewebe wurde als graue Substanz definiert, wenn das zugehörige Voxel FA-Werte unter 0.2 aufwies (Kunimatsu et al. 2004).

Zuerst wurde ein voxelweiser Gruppenvergleich der normalisierten FA-Karten der Patientengruppe mit denen der Kontrollgruppe durchgeführt (*whole brain-based spatial statistics*, WBSS). Dabei wurde der Student's t-Test angewendet. Ein möglicher Zusammenhang zwischen fraktionaler Anisotropie und Leistungen in den beiden Aufgaben wurde sowohl voxel-basiert als auch *Region-of-interest* (ROI)-basiert mittels Korrelationsanalysen (Rangkorrelation nach Spearman) berechnet. Mittels des false-discovery-rate (FDR) Algorithmus (Genovese et al. 2002) wurde jeweils für multiple Vergleiche korrigiert mit  $p < 0.05$  und mittels eines Clusterprozesses für eine weitere Reduktion von Typ I- und Typ II-Fehlern mit einer Mindest-Cluster-Größe von 256 Voxeln (Müller et al. 2013). Eine Glättung erfolgte mittels eines Gaußschen Kernels mit einer Halbwertsbreite von 8.0 mm.



*Abbildung 5:* Fraktionale Anisotropie-(FA-) Karten in x-, y- und z-Richtung. Die Helligkeit jedes Pixels gibt den Grad der Gerichtetheit der Faserverbindungen an; umso gerichteter die Wasserdiffusion, desto heller das Pixel. Die unterschiedlichen Farben kodieren unterschiedliche Richtungen: Rot definiert links-rechts, grün posterior-anterior, blau inferior-superior.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 KLINISCHE UND NEUROPSYCHOLOGISCHE VARIABLEN

Für die Untersuchung der Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und des persönlichen Raums bei bvFTD wurden 18 Patienten rekrutiert, welche kognitiv lediglich leicht beeinträchtigt waren. So sollte ein vollständiges Instruktionsverständnis für die Durchführung der Aufgaben gewährleistet werden (siehe Abschnitt 2.2). Klinisch waren die Patienten klar durch Wesensänderungen und Verhaltensauffälligkeiten charakterisiert: Gemessen an den Diagnosekriterien von Rascovsky et al. (2011) zeigten 10 Patienten eine „frühzeitige Enthemmung“ im Sinne sozial unangemessenen Verhaltens, Verlust von Umgangsformen/Anstand oder impulsiver, unüberlegter und achtloser Handlungen. Bei sechs dieser Studienteilnehmer mit Enthemmungszeichen wurde klinisch und mithilfe fremdanamnestischer Angaben eine verminderte interpersonelle Distanz beschrieben („Duzen“ des Arztes/der Versuchsleiterin, häufiges Ansprechen fremder Personen, Suche nach Körperkontakt zu diesen etc.). Dreizehn Patienten zeigten eine „frühzeitige Apathie oder Passivität“, also fehlenden Antrieb oder Trägheit; neun zeigten einen „frühzeitigen Verlust von Mitgefühl oder Einfühlungsvermögen“ (vermindertes Eingehen auf Bedürfnisse oder Gefühle anderer, vermindertes Interesse an sozialen Kontakten und Beziehungen, Abnahme persönlicher Wärme); „frühzeitig perseveratives, stereotypes oder zwanghaftes/ritualisiertes Verhalten“ boten sechs Patienten (einfache repetitive Bewegungen, zwanghaftes oder ritualisiertes komplexes Verhalten oder sprachliche Stereotypen). Bei acht Patienten war das Essverhalten alteriert im Sinne veränderter Vorlieben von Speisen, Essattacken, vermehrten Konsums von Alkohol oder Zigaretten oder in den Mund nehmens bzw. Verzehens von nicht essbarem Material.

Wie ebenfalls in Abschnitt 2.2 beschrieben, kam in der vorliegenden Arbeit der von Knopman et al. (2008) entwickelte FTLD-CDR zur Anwendung. Während die bvFTD-Patienten im „klassischen“ CDR lediglich leichte kognitive Defizite aufwiesen, waren die Werte der Dimension „Verhalten und Persönlichkeit“ weit auffälliger: Sieben der 18 hier untersuchten Patienten wurden hier – auf einer Skala von 0-3 – mit einem Wert von 2 charakterisiert, was mäßige Veränderungen

im Verhalten bedeutet, welche zwischenmenschliche Beziehungen und Interaktionen bereits in signifikantem Maße beeinträchtigen. Im Durchschnitt lag der Wert bei 1.3 (leichte, aber definitive Veränderungen in Verhalten, Empathie, Angemessenheit bestimmter Handlungen).

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung bei Patienten und gesunden Probanden sind in Form gruppenspezifischer Kennwerte in den Tabellen 4 und 5 aufgeführt, Gruppenvergleiche wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Tabelle 4 zeigt die Leistungen in der CERAD-PLUS-Batterie; hier schnitten die Patienten in allen enthaltenen Subtests erwartungsgemäß signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollpersonen.

In Tabelle 5 sind die weiteren kognitiven Verfahren aufgelistet. „*Token Test*“, „*Schriftsprache*“ (AAT) und der „*Repeat & Point Test*“ untersuchten mögliche sprachliche Auffälligkeiten; die Patienten offenbarten hier im Bereich des Sprachverständnisses („*Token Test*“, „*Repeat & Point*“-Untertest „*Point*“) diskrete, aber doch signifikante Defizite im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses („*Blockspanne*“) unterschieden sich die Gruppen nicht. Hochsignifikante Differenzen zeigten sich in denjenigen Aufgaben, welche exekutive Leistungen erfassten: Dem „*H5PT-R*“ zur Erfassung der nonverbalen Denkflüssigkeit, dem „*Test zum Kognitiven Schätzen*“ sowie dem „*Augen-ToM-Test*“ zur Quantifizierung der fazialen Emotionserkennung und Perspektivübernahme. In Zusammenschau mit den Ergebnissen aus der CERAD-PLUS-Batterie ist in der Patientengruppe passend zur Diagnose einer bvFTD eine Betonung exekutiver Defizite zu beobachten.

Das Ausmaß der Verhaltensalterationen in der Patientengruppe wurde mit Hilfe der Angehörigenversion der *Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe-c, Grace & Malloy 2001) erfasst. Die aus 42 Items bestehende Kurzversion des Fragebogens lässt Aussagen über exekutive Dysfunktionen, Disinhibition und Apathie zu und berücksichtigt neben der Verhaltensalterationen an sich auch das Ausmaß der Belastung für die Angehörigen (Tabelle 6).

*Tabelle 4:* Statistischer Vergleich der Ergebnisse in der CERAD-PLUS Testbatterie zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; p: Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test, \*signifikant für  $p < 0.05$ , \*\*signifikant für  $p < 0.01$ , \*\*\*signifikant für  $p < 0.001$ . Verbale Flüssigkeit: Anzahl korrekt wiedergegebener Tiere nach 1 Min; BNT: Kurzform mit 15 Items; Wortliste Lernen: Maximal 30 Items; Wortliste Abrufen: Maximal 10 Items; TMT: Benötigte Zeit in Sekunden, TMT A Höchstdauer 180 Sekunden, TMT B Höchstdauer 300 Sekunden; Phonematische Flüssigkeit: Anzahl korrekt wiedergegebener Wörter nach 1 Min.

CERAD-PLUS	Patienten (n=18)			Kontrollpersonen (n=16)			p
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max	
Verbale Flüssigkeit (Tiere)	11.8	8.5	4-37	25	6.4	13-34	0.000***
Boston Naming Test (BNT)	12.9	2.9	4-15	14.7	0.6	13-15	0.012*
Wortliste Lernen (Anzahl Richtige Total)	14.8	5.2	5-24	22.8	3.2	16-26	0.000***
Figuren Abzeichnen	9.9	1.4	7-11	10.8	0.6	9-11	0.035*
Wortliste Abrufen (Anzahl Richtige Total)	4.2	2.6	0-8	8.2	1.4	6-10	0.000***
Wortliste wiedererkennen (%)	89.2	13	50-100	97.5	5.5	80-100	0.006**
Figuren Abrufen	5.5	3.9	0-11	10.6	0.8	8-11	0.001**
Trailmaking Test A (TMT A)	66.5	20.7	35-111	40.4	12.6	28-75	0.000***
Trailmaking Test B (TMT B)	170	84.9	67-300	98.3	52.9	52-226	0.011*
Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	6.6	5.3	0-17	15.7	5.7	8-26	0.000***

*Tabelle 5:* Statistischer Vergleich der Ergebnisse in der weiteren neuropsychologischen Untersuchung zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; p: Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test, \*signifikant für  $p < 0.05$ , \*\*signifikant für  $p < 0.01$ , \*\*\*signifikant für  $p < 0.001$ . Blockspanne vorwärts und rückwärts: Untertest aus der Wechsler Memory Scale-revised (WMS-R); Token Test: Anzahl der alterskorrigierten Fehler; Schriftsprache: Lese- und (Recht)Schreibvermögen, Untertest des Aachener Aphasia Tests (AAT); H5PT-R: Prozentzahl der korrekt gezeichneten Muster; Test zum Kognitiven Schätzen: Höchstpunktzahl=16; Augen-ToM-Test: Höchstpunktzahl=24.

	Patienten (n=18)			Kontrollpersonen (n=16)			p
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max	
Blockspanne vorwärts	6.1	2.3	2-10	7.5	1.8	5-11	0.065
Blockspanne rückwärts	3.9	2.2	0-7	5.6	1.7	3-9	0.057
Token Test	5.1	9.5	0-28	0	0	0	0.031*
Schriftsprache (AAT)	86.9	8.0	59-90	89.8	0.4	89-90	0.198
Repeat & Point Test (Repeat)	9.4	2.2	1-10	9.8	0.4	9-10	0.436
Repeat & Point Test (Point)	8.7	1.5	5-10	9.9	0.3	9-10	0.004*
Stroop Test (Farbe benennen): Anzahl korrekt	55.9	22.6	16-99	65.7	16.0	31-86	0.186
Stroop Test (Farbe benennen): Anzahl Fehler	0.94	2.1	0-7	0.2	0.6	0-2	0.172
Stroop Test (Farbe benennen): Anzahl selbstkorr. Fehler	0.7	1.6	0-6	0.4	0.7	0-2	0.876
Stroop Test (Wörter lesen): Anzahl korrekt	66.3	27.3	23-100	87.2	12.7	62-100	0.040*
Stroop Test (Wörter lesen): Anzahl Fehler	0.6	1.5	0-5	0	0	0	0.128
Stroop Test (Wörter lesen): Anzahl selbstkorr. Fehler	0.2	0.6	0-2	0	0	0	0.222
Stroop Test (Interferenzbedingung): Anzahl korrekt	22.3	16.4	0-47	37.1	13.3	9-61	0.025*
Stroop Test (Interferenzbedingung): Anzahl Fehler	2.9	6.2	0-25	0.5	0.9	0-3	0.297
Stroop Test (Interferenzbedingung): Anzahl selbstkorr. Fehler	0.5	0.8	0-2	0.8	1.1	0-3	0.306
H5PT-R (%)	61.7	30.5	15-100	95.1	4.7	85-100	0.000***
Test zum Kognitiven Schätzen	9.4	3.0	6-14	12.3	2.3	7-15	0.009**
Augen-ToM-Test	9.9	3.6	4-15	17.3	3.3	12-23	0.000***

*Tabelle 6:* Ergebnisse der Angehörigenbefragung mittels der 24 Items umfassenden Kurzversion der Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe-c) zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten in der Patientengruppe. „Häufigkeit“ gibt an, wie regelmäßig bestimmte Verhaltensauffälligkeiten vorliegen („fast nie“, „selten“, „manchmal“, „häufig“, „fast immer“). „Beeinträchtigung“ quantifiziert das Ausmaß an Belastung für die Angehörigen („gar nicht“, „etwas“, „mäßig“, „ziemlich“, „außerordentlich belastend“). Die Einteilung der Schweregrade in den vier dadurch erfassten Dimensionen („Gesamtscore“, „exekutive Dysfunktion“, „Enthemmung“, „Apathie“) erfolgte in Quartilen, bisher liegt keine Literatur zur Interpretation des Verfahrens vor. Gesamtscore (RW=0-120): 0-30 unauffälliger Befund, bis RW=60 leichte Beeinträchtigung, bis RW=90 mittelschwere Beeinträchtigung, RW>90 schwere Beeinträchtigung. Exekutive Dysfunktion, Enthemmung und Apathie (RW=0-40): RW=0-10 unauffälliger Befund, bis RW=20 leichte Beeinträchtigung, bis RW=30 mittelschwere Beeinträchtigung, RW>30 schwere Beeinträchtigung. MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung.

FrSBe-c	Häufigkeit			Beeinträchtigung		
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max
<b>Gesamtscore (RW=0-120)</b>	73.9	19.5	27-100	60.7	16.6	31-87
<b>Exekutive Dysfunktion (RW=0-40)</b>	26.7	8.0	8-39	21.8	6.0	12-31
<b>Enthemmung (RW=0-40)</b>	19.4	7.6	8-31	16.1	6.7	9-30
<b>Apathie (RW=0-40)</b>	27.5	7.4	11-40	22.4	7.5	10-36

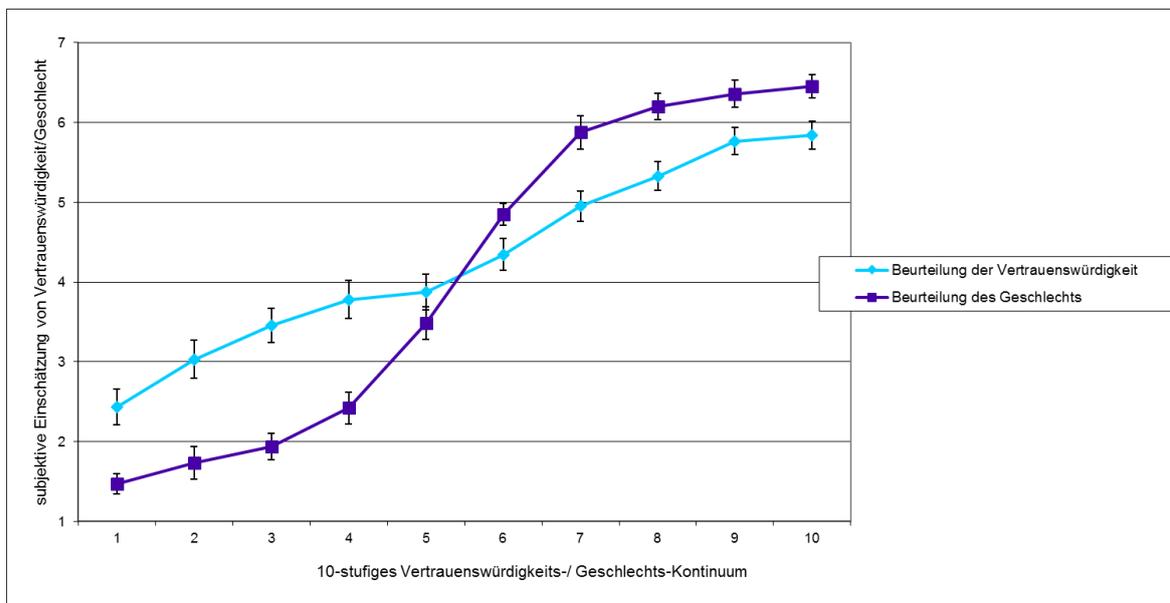
## 3.2 EXPERIMENTELLE DATEN

### 3.2.1 EXPERIMENT 1: DIE EINSCHÄTZUNG VON

#### VERTRAUENSWÜRDIGKEIT BEI PATIENTEN MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ

Aufgrund der neuropathologischen Prozesse in frontalen Hirnarealen bei bvFTD und den damit verbundenen Beeinträchtigungen im Bereich sozial kognitiver Prozesse in dieser Patientengruppe sollte die Güte der Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit zwischen Experimental- und Kontrollgruppe deutlich divergieren, während es keine Unterschiede in der Kontrollaufgabe zur basalen Gesichtsverarbeitung geben sollte. Für die gesunden Probanden wurde ein ähnliches Ergebnis wie bei Mattavelli et al. (2012) erwartet, welche mit dem gleichen Stimulus-Material wie in der vorliegenden Studie arbeiteten und Korrelationen zwischen tatsächlichen und von den Probanden subjektiv geschätzten Vertrauenswürdigkeits- und Geschlechtswerten von  $r > 0.8$  fanden.

Tatsächlich zeigte die Kontrollgruppe in beiden Bedingungen das erwartete Antwortmuster (Abbildung 6). Die Korrelation zwischen vorgegebenen und von den Probanden tatsächlich angegebenen Werten war auf beiden Dimensionen stets  $>0.8$  (die Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit korrelierte durchschnittlich  $r=0.94$  ( $SD=0.04$ ), die Einschätzung des Geschlechts:  $r=0.96$  ( $SD=0.01$ )).



*Abbildung 6:* Verlauf der Einschätzung der Dimensionen Vertrauenswürdigkeit und Geschlecht in der Kontrollgruppe. X-Achse: Das 10-stufige Vertrauenswürdigkeits- / Geschlechts-Kontinuum des (in Abschnitt 2.4.1 dargestellten) Bildmaterials variierte von eins bis zehn; je höher der Zahlenwert, desto vertrauenswürdiger / weiblicher war die Person. Y-Achse: Die subjektive Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit / des Geschlechts erfolgte auf einer sieben-stufigen Likert-Skala (1=sehr wenig vertrauenswürdig / weiblich bis zu 7=sehr vertrauenswürdig / weiblich).

Auch die Patientengruppe bearbeitete die Kontrollaufgabe zur Einschätzung des Geschlechts adäquat. Die Korrelation zwischen erwarteten und tatsächlichen Werten lag – wie auch in der Arbeit von Mattavelli et al. (2012) und der hier untersuchten Kontrollgruppe – bei  $r>0.8$  und somit im durchschnittlichen Bereich (Abbildung 7). Lediglich bei fünf Abstufungen der Dimension lag das Leistungsniveau etwas unter dem der Kontrollgruppe (Tabelle 7).

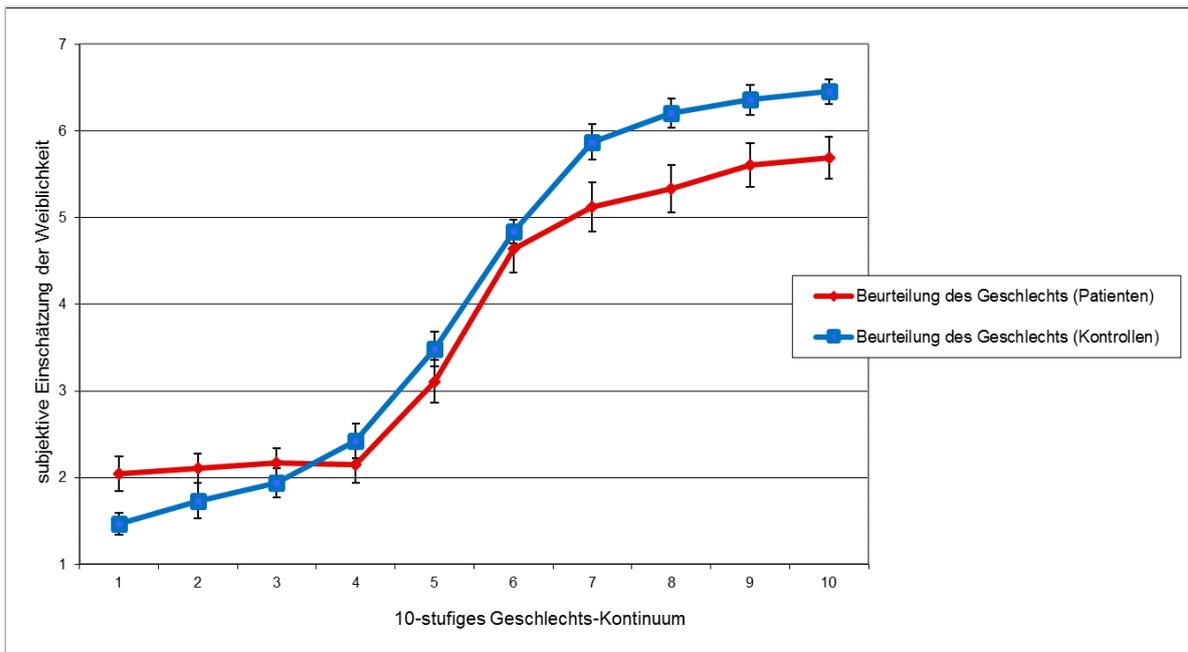


Abbildung 7: Einschätzung des Geschlechts in beiden Gruppen. X-Achse: Das 10-stufige Geschlechts-Kontinuum des (in Abschnitt 2.4.1 dargestellten) Bildmaterials variierte von eins bis zehn; je höher der Zahlenwert, desto weiblicher war die Person. Y-Achse: Die subjektive Einschätzung des Geschlechts erfolgte auf einer sieben-stufigen Likert-Skala (1=sehr wenig weiblich bis zu 7=sehr weiblich).

Tabelle 7: Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im Bereich der 10stufigen Kontrolldimension „Geschlecht“ (t-Test bei unabhängigen Stichproben, \*:  $p < 0.05$ ). MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung.

Geschlecht	Patienten			Kontrollen			p
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max	
Grad 1	2.04	0.21	1-4	1.47	0.13	1-3	0.03*
Grad 2-6	keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen						
Grad 7	5.12	0.29	3-7	5.87	0.21	4-7	0.05*
Grad 8	5.33	0.28	3-7	6.20	0.17	5-7	0.02*
Grad 9	5.61	1.10	4-7	6.36	0.17	5-7	0.03*
Grad 10	5.69	0.25	4-7	6.45	0.15	5-7	0.02*

Erhebliche Schwierigkeiten hatten die Patienten dagegen in der Aufgabe zur Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit. Während in der Kontrollgruppe die erwartete und tatsächliche Vertrauenswürdigkeit mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0.94$  stark assoziiert war, fand sich in der Patientengruppe mit  $r=0.56$  ein deutlich reduzierterer Zusammenhang (Abbildung 8). Für die einzelnen Abstufungen an Vertrauenswürdigkeit zeigten sich an beiden

Enden der Vertrauenswürdigkeits-Dimension signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 8): Die bvFTD-Gruppe schätzte nicht-vertrauenswürdige Gesichter durchschnittlich viel zu vertrauenswürdig ein, während sie gegenüber vertrauenswürdigen Gesichtern viel zu misstrauisch waren.

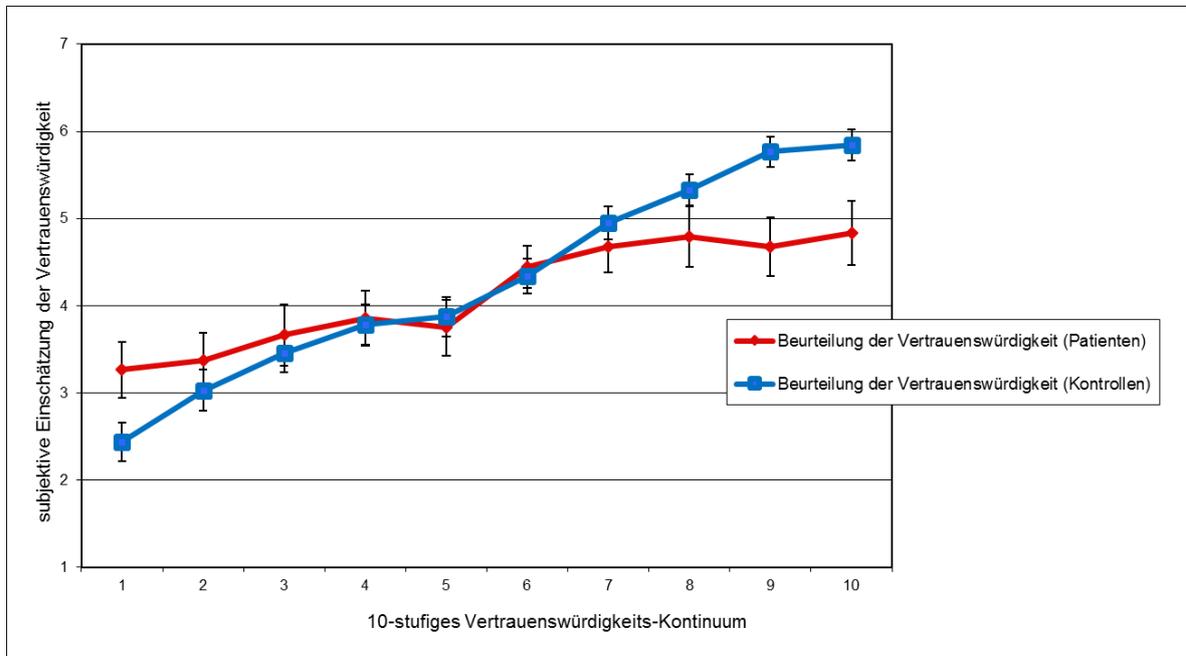


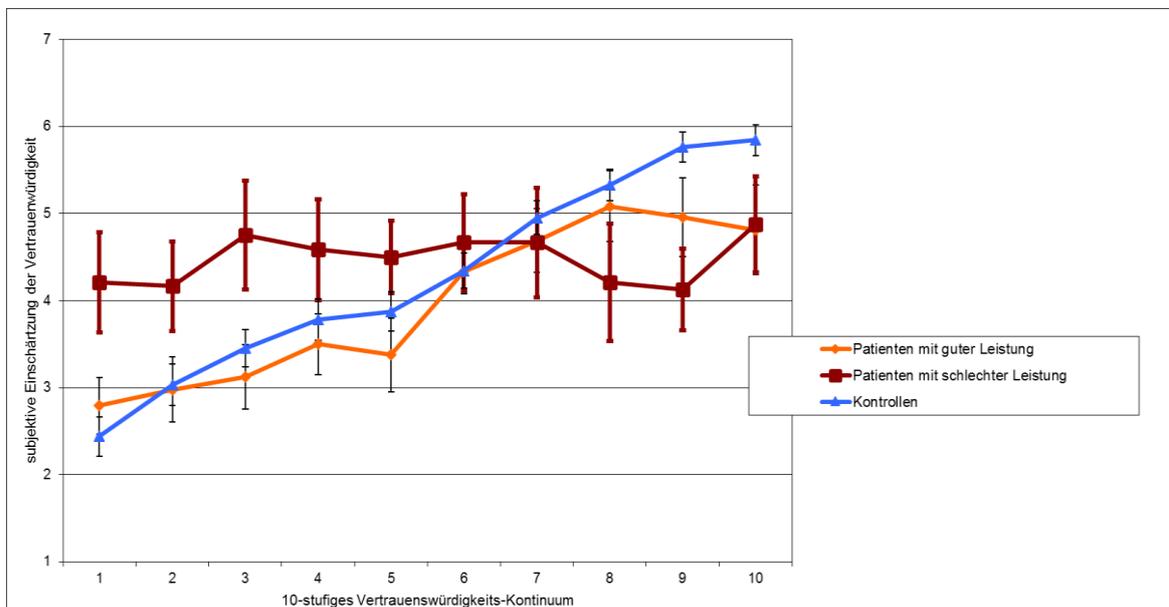
Abbildung 8: Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit in beiden Gruppen. X-Achse: Das 10-stufige Vertrauenswürdigkeits-Kontinuum des (in Abschnitt 2.4.1 dargestellten) Bildmaterials variierte von eins bis zehn; je höher der Zahlenwert, desto vertrauenswürdiger war die Person. Y-Achse: Die subjektive Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit erfolgte auf einer sieben-stufigen Likert-Skala (1=sehr wenig vertrauenswürdig bis zu 7=sehr vertrauenswürdig).

Tabelle 8: Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen im Bereich der 10-stufigen Dimension „Vertrauenswürdigkeit“ (t-Test bei unabhängigen Stichproben, \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p = 0.01$ ). MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung.

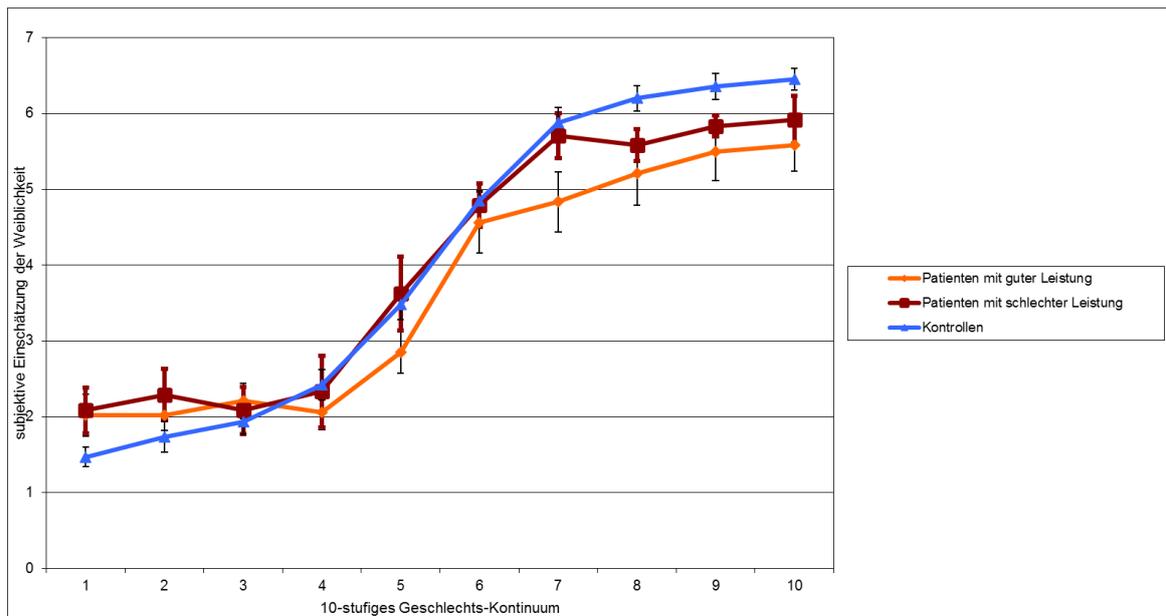
	Patienten			Kontrollen			p
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max	
Grad 1	3.26	0.32	1-5.75	2.44	0.22	1-4	0.04*
Grad 2-8	keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen						
Grad 9	4.68	0.34	3-7	5.77	0.17	4-7	0.01**
Grad 10	4.83	0.38	3-7	5.84	0.17	4-7	0.027*

Bereits bei visueller Durchsicht der Daten zur Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit wurde ersichtlich, dass ein Teil der Patienten die Aufgabe

relativ gut gelöst hatte, während die anderen große Schwierigkeiten beim Beurteilen von Vertrauenswürdigkeit offenbarten. Eine *k-means-Cluster-Analyse* bestätigte dies, so dass zwei Patienten-Untergruppen definiert werden konnten. Eine Untergruppe verhielt sich in der Aufgabe ähnlich der Kontrollgruppe (Korrelation der Patientengruppe mit guter Leistung:  $r= 0.82$ , Unterschied zur Kontrollgruppe aber signifikant:  $p=0.002$ ), während die zweite Untergruppe keine Korrelation zwischen erwarteter und tatsächlicher Bewertung zeigte ( $r=0.05$ , Abbildung 9). Am negativen Ende des Vertrauenswürdigkeitskontinuums zeigten sich zwischen den Patienten mit guter Leistung und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede, während die Patienten mit schlechter Leistung große Schwierigkeiten beim Einschätzen nicht-vertrauenswürdiger Gesichter hatten. Sehr vertrauenswürdige Gesichter hingegen schätzten beide Patientengruppen besser. Der Unterschied zur Kontrollgruppe war dennoch in beiden Patientengruppen signifikant. Die Kontrollaufgabe bearbeiteten alle Probanden adäquat (Abbildung 10).



**Abbildung 9:** Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit in den via k-means-Clusteranalyse ermittelten zwei Patientengruppen und der Kontrollgruppe. X-Achse: Das 10-stufige Vertrauenswürdigkeits-Kontinuum des (in Abschnitt 2.4.1 dargestellten) Bildmaterials variierte von eins bis zehn; je höher der Zahlenwert, desto vertrauenswürdiger war die Person. Y-Achse: Die subjektive Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit erfolgte auf einer sieben-stufigen Likert-Skala (1=sehr wenig vertrauenswürdig bis zu 7=sehr vertrauenswürdig).



*Abbildung 10:* Einschätzung der Weiblichkeit in den via k-means-Clusteranalyse ermittelten zwei Patientengruppen und der Kontrollgruppe. X-Achse: Das 10-stufige Geschlechts-Kontinuum des (in Abschnitt 2.4.1 dargestellten) Bildmaterials variierte von eins bis zehn; je höher der Zahlenwert, desto weiblicher war die Person. Y-Achse: Die subjektive Einschätzung des Geschlechts erfolgte auf einer sieben-stufigen Likert-Skala (1=sehr wenig weiblich bis zu 7=sehr weiblich).

Um zu prüfen, ob sich die Patienten mit guter und schlechter Leistung in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe klinisch und neuropsychologisch voneinander unterscheiden lassen, wurden die Ergebnisse der beiden Untergruppen in den kognitiven Verfahren (CERAD-PLUS) sowie in der globalen Rating-Skala FTLD-CDR und dem Angehörigen-Fragebogen FrSBe-c zur Einstufung von Verhaltensauffälligkeiten miteinander verglichen. Es zeigt sich, dass es in den Patientengruppen weder signifikante Unterschiede in der klinischen Präsentation der Erkrankung noch in der neuropsychologischen Untersuchung gab (Tabelle 9).

*Tabelle 9: Statistischer Vergleich der CERAD-PLUS Testbatterie sowie der klinischen Rating-Skala FTLD-Clinical Dementia Rating (FTLD-CDR) und des Angehörigenfragebogens Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe-c) zur Erfassung von Verhaltensauffälligkeiten zwischen Patienten mit guter und schlechter Leistung in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; p: Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test, \*signifikant für  $p < 0.05$ , \*\*signifikant für  $p < 0.01$ , \*\*\*signifikant für  $p < 0.001$ . Verbale Flüssigkeit: Anzahl korrekt wiedergegebener Tiere nach 1 Min; BNT: Kurzform mit 15 Items; Wortliste Lernen: Maximal 30 Items; Wortliste Abrufen: Maximal 10 Items; TMT: Benötigte Zeit in Sekunden, TMT A Höchstdauer 180 Sekunden, TMT B Höchstdauer 300 Sekunden; Phonematische Flüssigkeit: Anzahl korrekt wiedergegebener Wörter nach 1 Min.*

CERAD-PLUS	Patienten mit guter Leistung (n=12)			Patienten mit schlechter Leistung (n=6)			p
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max	
Verbale Flüssigkeit (Tiere)	12.3	9.8	4-37	10.8	5.6	5-19	0.962
Boston Naming Test (BNT)	13.1	3.2	4-15	12.5	2.7	8-15	0.464
Wortliste Lernen (Anzahl Richtige Total)	14.4	5.7	5-24	15.7	4.6	7-20	0.605
Figuren Abzeichnen	9.8	1.6	7-11	10.3	0.8	9-11	0.650
Wortliste Abrufen (Anzahl Richtige Total)	4.33	2.7	0-8	3.8	2.6	1-7	0.668
Wortliste wiedererkennen (%)	92.1	9.6	75-100	83.3	17.5	50-95	0.167
Figuren Abrufen	6.2	3.7	2-11	4.2	4.3	0-11	0.298
Trailmaking Test A (TMT A)	59.5	15.0	35-88	80.6	24.9	56-111	0.111
Trailmaking Test B (TMT B)	166.4	97.3	67-300	178.8	52.1	134-240	0.571
Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	6.3	4.4	0-14	7.0	7.2	0-17	0.888
<b>Mini Mental Status (MMST)</b>	25.1	4.0	18-30	24.3	3.9	18-30	0.741
<b>FTLD-CDR</b>	7.0	5.3	1-18	7.0	3.1	4-12	0.778
<b>FrSBe-c Gesamtscore Häufigkeit</b>	74.8	21.6	27-100	71.25	13.6	56-87	0.544
<b>FrSBe-c Gesamtscore Beeinträchtigung</b>	64.0	16.8	31-87	51.5	13.9	41-72	0.191

Die Fähigkeit, Gemütszustände aus dem Gesicht des Gegenübers abzulesen, wird im FTLD-Konsortium für alle FTLD-Patienten mithilfe des *Augen-ToM-Tests* geprüft. Da auch die Vertrauenswürdigkeit einer Person maßgeblich über dessen Mimik bewertet wird, wurde eine positive Korrelation zwischen der Leistung im *Augen-ToM-Test* und der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe für die bvFTD-Patienten erwartet. Tatsächlich zeigte sich ein mittlerer positiver Zusammenhang zwischen den Werten ( $r=0.4$ ,  $p=0.036$ ). Des Weiteren stellte sich die Frage, ob das Ausmaß an Verhaltensauffälligkeiten mit der Leistung in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe zusammenhängt. Eine entsprechende Korrelationsanalyse ergab darauf keinen Hinweis ( $p=0.579$ ).

### 3.2.2 EXPERIMENT 2: DER PERSÖNLICHE RAUM BEI PATIENTEN MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ

Die Einhaltung eines je nach Beziehung zum Gegenüber variierenden adäquaten räumlichen Abstands ist essentieller Bestandteil nonverbaler Kommunikation im sozialen Miteinander. Es wurde erwartet, dass die Gruppe der bvFTD-Patienten Schwierigkeiten hat, den angemessenen Abstand zur Versuchsleiterin einzunehmen, d.h. dass sie entweder einen zu geringen oder einen zu großen Abstand wählen. Es wurde weiterhin erwartet, dass die Größe des Abstands vom klinischen Subtyp der Erkrankung abhängt, also davon, ob der Patient enthemmt ist oder nicht. Enthemmte Patienten sollten außerdem das Eindringen in ihre „Intimdistanz“ (0-45 cm) als weniger unangenehm empfinden als andere Personen.

Die gesunde Kontrollgruppe empfand im Durchschnitt eine Entfernung von 691.7 mm als am angenehmsten, die Patienten hingegen nahmen eine Distanz von 1104.3 mm ein (durchschnittliche Entfernungen je Bedingung siehe Tabelle 10). Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen für die Gruppe der Patienten. Die Kontrollprobanden wählten unabhängig der Versuchsbedingung vergleichbare Distanzen (Tabelle 11).

*Tabelle 10:* Durchschnittliche Distanzen (MW=Mittelwert) der beiden Experimentalgruppen einschließlich Standardabweichungen (SD) und Messbereiche.

Versuchsbedingung	Patienten			Kontrollpersonen		
	MW	SD	Min-Max	MW	SD	Min-Max
VP in Bewegung– Start dicht beieinander	1450.5	962.3	250.5-3591.8	739.0	319.0	395.5-1752.3
VP in Bewegung– Start auseinander	860.5	565.6	238.3-2366.5	678.3	317.4	279.5-1422.5
VL in Bewegung– Start dicht beieinander	1128.8	844.7	259.5-3571.5	677.8	233.9	399.0-1261.3
VL in Bewegung– Start auseinander	977.4	753.1	197.3-2797.5	671.6	237.3	377.3-1236.25

*Tabelle 11:* Auflistung der unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen für Patienten und gesunde Kontrollpersonen und signifikante Unterschiede zwischen diesen; p: Signifikanz nach t-Test für gepaarte Stichproben, \*signifikant für  $p < 0.05$ , \*\*signifikant für  $p < 0.01$ .

Versuchsanordnung	Patienten p	Kontrollen p
<i>VP in Bewegung – Start dicht beieinander vs. VP in Bewegung – Start auseinander</i>	0.002**	0.223
<i>VL in Bewegung – Start dicht beieinander vs. VL in Bewegung – Start auseinander</i>	0.419	0.799
<i>VL in Bewegung – Start dicht beieinander vs. VP in Bewegung – Start dicht beieinander</i>	0.001**	0.112
<i>VL in Bewegung – Start auseinander vs. VP in Bewegung – Start auseinander</i>	0.240	0.786
<i>VL in Bewegung – Start dicht beieinander vs. VP in Bewegung – Start auseinander</i>	0.113	0.990
<i>VL in Bewegung – Start auseinander vs. VP in Bewegung – Start dicht beieinander</i>	0.016*	0.168

Eine genauere Betrachtung der Daten ergab, dass die bvFTD-Gruppe nicht grundsätzlich eine größere Distanz als angenehmer empfand; tatsächlich schienen die Werte dieser Gruppe mehr zu streuen als in der gesunden Kontrollgruppe. Während sich die gesunden Kontrollprobanden um den Mittelwert von ca. 70 cm stabilisierten, zeigten sich enorme Abweichungen in der als am angenehmsten empfundenen Distanz in der Patientengruppe. Die Frage wurde mithilfe eines linearen gemischten Regressionsmodells beantwortet. Es zeigte sich, dass sowohl die Probandengruppe ( $p=0.01$ ) als auch die Situation ( $p < 0.01$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße Distanz hatten. Mithilfe des Levene Tests konnten hoch-signifikant unterschiedliche Varianzen zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p < 0.01$ ). Eine weitere Analyse unter Berücksichtigung der mithilfe der fremdanamnestischen Angaben und der Verhaltensbeobachtung eingeschätzten Minderung interpersoneller Distanz im Alltag ( $n=6$  Patienten mit verminderter interpersoneller Distanz) ergab keinen signifikanten Einfluss dieser Variable auf die Zielgröße.

Vor Beginn der eigentlichen Distanzmessung wurden alle Probanden gebeten, in einer Situation der maximalen Nähe (Fußspitze an Fußspitze mit der Versuchsleiterin) auf einer fünf-stufigen Skala den Grad der subjektiv empfundenen „Angenehmheit“ anzugeben. Tatsächlich verspürte die Patientengruppe das Einnehmen einer „Intimdistanz“ zu ihnen als weniger unangenehm (Median=1, Spannweite 0-4) als die Kontrollgruppe (Median=3,

Spannweite 1-4,  $p < 0.01$ ). Zwischen der selbstgewählten, durchschnittlich eingenommenen Distanz und dem Grad an „Angenehmheit“ fand sich kein signifikanter Zusammenhang, jedoch fand sich eine Tendenz im Bereich der Streuung der Distanzwerte ( $p = 0.435$ ,  $p = 0.06$ ). Zudem zeigte sich, dass die Belastung der Angehörigen in Bezug auf die Verhaltensdisinhibition des Patienten umso höher war (Vergleich der Dimension „Belastung Disinhibition“ des FrSBe-c mit der subjektiv empfundenen „Angenehmheit“ bei Intimdistanz;  $r_s = -0.5$ ,  $p = 0.06$ ), je weniger unangenehm Patienten das Eindringen in die Intimdistanz empfanden. Die Einteilung der Patienten in die Gruppen „interpersonelle Distanz im Alltag vermindert“ ( $n = 6$ ) und „interpersonelle Distanz im Alltag nicht vermindert“ ( $n = 13$ ) spiegelte sich auch signifikant in der Einschätzung des Grads der „Angenehmheit“ wider: Diejenigen Patienten, welche im Alltag als distanzgemindert galten, empfanden das Eindringen in die „Intimdistanz“ als eher angenehm (Median=1, Spannweite 0-2), während die andere Gruppe eher unangenehm berührt war (Median=2, Spannweite 0-2,  $p = 0.04$ ).

### 3.3 BILDGEBUNGSDATEN

#### 3.3.1 VISUELLE AUSWERTUNG

Die Auswertung der MR-Daten erfolgte zunächst visuell anhand von drei verschiedenen *Rating*-Skalen (Kipps et al. 2007, Fazekas et al. 1987, Scheltens et al. 1995). In fünf Stufen wurden hier die Atrophiegrade frontaler und temporaler Hirnregionen sowie das Ausmaß von Marklagerläsionen bewertet; in vier Abstufungen erfolgte eine Einschätzung des Atrophiegrads der Hippocampi. Diese Ergebnisse sind detailliert in Tabelle 12 dargestellt. Wie erwartet zeigte sich innerhalb der Patientengruppe die stärkste Atrophie im Bereich des Frontallappens beidseits (Median=2: entsprechend „eindeutige Aufweitung kortikaler Furchen oder Abflachung entlang der Basalganglien“), während im Bereich des anterioren und posterioren Temporallappens nur marginale Veränderungen zu beobachten waren (Median=1; „minimale Erweiterung der

anterioren temporalen Sulci, etwas vergrößerter lateraler Ventrikel umsäumt den vorderen Hippocampus - die temporalen Sulci sind etwas erweitert“). Auch im Bereich der Hippocampi wurde eine signifikante Volumenabnahme ersichtlich. Die gesunden Kontrollprobanden zeigten keine nennenswerten MR-tomographischen Auffälligkeiten. Die Unterschiede in den Atrophiegraden zwischen Patienten und Kontrollpersonen sind in allen untersuchten Hirnregionen signifikant (Frontallappen, Temporallappen einschließlich Hippocampus). Bezüglich des Ausmaßes der Marklagerläsionen unterschieden sich Patienten- und Kontrollgruppe nicht.

*Tabelle 12:* Statistischer Vergleich der Atrophiegrade frontaler und temporaler Areale sowie der Marklagerläsionen zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Die Atrophie im Bereich des frontalen, anterior temporalen und posterior temporalen Kortex erfolgte nach Kipps et al. (2007) auf einer fünf-stufigen Skala (0-4), Marklagerläsionen wurden mit Werten von null bis drei eingeschätzt (Fazekas et al. 1987), die Hippocampusatrophie wurde ebenfalls mithilfe einer fünf-stufigen Skala bewertet (Scheltens et al. 1995).  
 p: Signifikanz nach Mann-Whitney-U-Test, \*\*signifikant für  $p < 0.01$ ; PVH: Periventrikuläre Hyperintensitäten, DWMH: Hyperintensitäten der weißen Substanz.

		Patienten (n=16)		Kontrollpersonen (n=14)		p
		Median	Min-Max	Median	Min-Max	
<b>Atrophiegrad (Kipps et al. 2007)</b>	Frontallappen links	2	0-3	0	0-1	0.002**
	Frontallappen rechts	2	0-3	0	0-2	0.001**
	Anteriorer Temporallappen links	1	0-3	0	0-1	0.002**
	Anteriorer Temporallappen rechts	1	0-3	0	0-2	0.002**
	Posteriorer Temporallappen links	1	0-3	0	0-1	0.003**
	Posteriorer Temporallappen rechts	1,5	0-3	0	0-1	0.003**
<b>Marklager- läsionen (Fazekas et al. 1987)</b>	PVH links	1	0-3	0	0-2	0.259
	PVH rechts	1	0-3	0	0-2	0.196
	DWMH links	1	0-3	0	0-1	0.464
	DWMH rechts	1	0-3	0	0-1	0.852
<b>Hippocampus- atrophie (Scheltens et al. 1995)</b>	Hippocampusatrophie links	1,5	0-4	0	0-2	0.001**
	Hippocampusatrophie rechts	2	0-4	0	0-2	0.001**

### 3.3.2 DIFFUSIONSTENSORBILDGEBUNG

Die weitere Auswertung erfolgte anhand der Diffusionstensorbildgebung zur Darstellung möglicher Unterschiede in der strukturellen Integrität der weißen Substanz zwischen den Gruppen. Wie in Abschnitt 1.2.3 dargestellt, betrifft die Pathologie der FTLD nicht nur die Nervenzellkörper an sich, sondern auch die Faserverbindungen zwischen diesen. Zur Untersuchung möglicher axonaler Schädigungen in der hiesigen Kohorte standen DTI-Datensätze von 10 Patienten und 12 gesunden Kontrollpersonen zur Verfügung. Gemessen wurde der Grad der fraktionalen Anisotropie, also das Ausmaß der Gerichtetheit der Diffusion von Wassermolekülen sowie deren räumliche Richtung im Cerebrum, genauer gesagt entlang der Faserbündel. In der Patientengruppe zeigten sich reduzierte FA-Werte in einem Cluster frontaler Projektionsneurone rechts > links (Abbildung 11), wobei die größten Auffälligkeiten im Bereich des Genu des Corpus Callosum und der anterioren Corona radiata (ACR) ersichtlich wurden ( $p < 0.05$ , korrigiert für multiple Vergleiche,  $x=15$ ,  $y=20$ ,  $z=-2$ ).

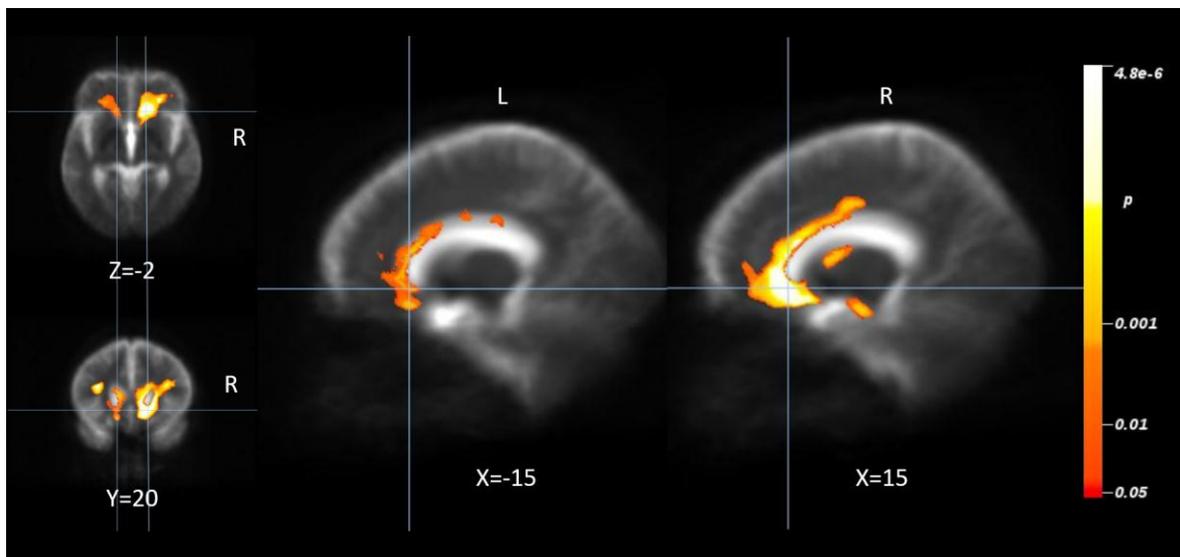


Abbildung 11: Gruppenvergleich der FA-Werte zwischen bvFTD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. *Whole brain-based spatial statistics* (WBSS) der FA-Karten bei  $p < 0.05$ , FDR-korrigiert. Das lokale Maximum des Clusters reduzierter FA-Werte ( $p < 0.05$ , korrigiert für multiple Vergleiche) in der Patientengruppe zeigte sich im Bereich des Genu des Corpus Callosum/anteriore Corona radiata rechts>links. Repräsentativer Orthogonalschnitt, p-Werte mit warmer Farbkodierung. L=links, R=rechts.

### 3.3.2.1 EXPERIMENT 1: DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT BEI PATIENTEN MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ

Ziel der Analyse war es, zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen Werten der fraktionalen Anisotropie und der Güte der Vertrauenswürdigkeitseinschätzung zu finden ist. Für die gesamte Probandengruppe ergab die voxelweise Korrelation der fraktionalen Anisotropie mit der Testperformance die höchste Assoziation im Bereich der anterioren Corona radiata (ACR; im Übergang zur weißen Substanz des inferioren frontalen Gyrus) rechts (Abbildung 12). Die ACR bezeichnet einen wichtigen Fasertrakt, welcher thalamische Projektionen zwischen der Capsula interna und dem präfrontalen Kortex enthält (Sanjuan et al. 2013). Eine separate Analyse für Patienten und Kontrollpersonen getrennt ergab keine signifikanten Korrelationen. Auch die Unterteilung der Patientendaten nach Ergebnislage der Verhaltensdaten in eine Gruppe mit guter und eine mit schlechter Leistung bei der Vertrauenswürdigkeitseinschätzung erbrachte keine signifikanten Resultate.

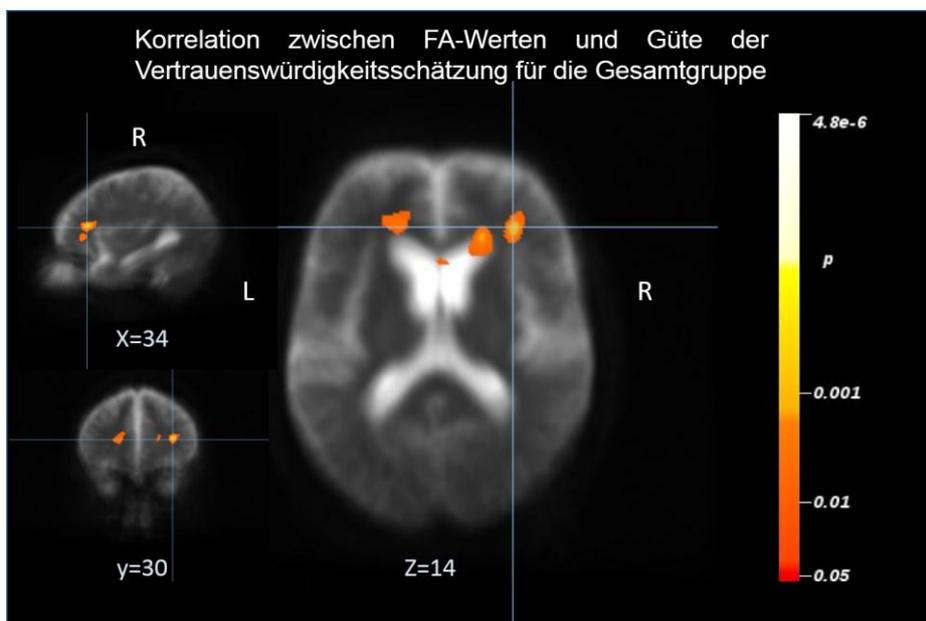


Abbildung 12: Korrelations-Analyse zwischen FA-Werten und Leistung in der Vertrauenswürdigkeits-Aufgabe für Kontrollpersonen und bvFTD-Patienten. Repräsentativer Orthogonalschnitt mit signifikanten Clustern ( $p < 0.05$ , p-Werte sind farbkodiert). L=links, R=rechts.

### 3.3.2.2 EXPERIMENT 2: DER PERSÖNLICHE RAUM BEI PATIENTEN MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ

Auch für die Einschätzung des persönlichen Raums der Patienten wurde ein möglicher Zusammenhang mit den strukturellen Veränderungen in der weißen Substanz des Gehirns untersucht. Der hypothesenfreie, voxelweise Vergleich der Verhaltens- und DTI-Daten ergab keine signifikanten Ergebnisse, so dass in einem nächsten Schritt gezielt der Bereich der höchsten Signifikanz des in 4.3.2 vorgestellten Gruppenvergleichs betrachtet werden sollte. Zu diesem Zweck wurde im Bereich der anterioren Corona radiata (ACR) eine *Region of interest* (ROI) mit einem Durchmesser von 10 mm definiert, ein Bereich, in welcher am ehesten Unterschiede zwischen den Gruppen zu erwarten gewesen waren (Abbildung 13 zeigt die Lokalisation der ROI im signifikanten Cluster reduzierter FA-Werte des Gruppenvergleichs aus Abschnitt 3.3.2). Die Korrelationsanalyse nach Spearman zwischen der ROI und den Varianzen der Distanzen in der Patientengruppe war nicht signifikant, schließt rechtshemisphärisch einen Zusammenhang jedoch nicht aus (links:  $r_s = -0.345$ ,  $p = 0.331$ ; rechts:  $r_s = -0.467$ ,  $p = 0.178$ . Zur Diskussion der Interpretation von p-Werten siehe auch Nickerson 2000, Koretz 2005).

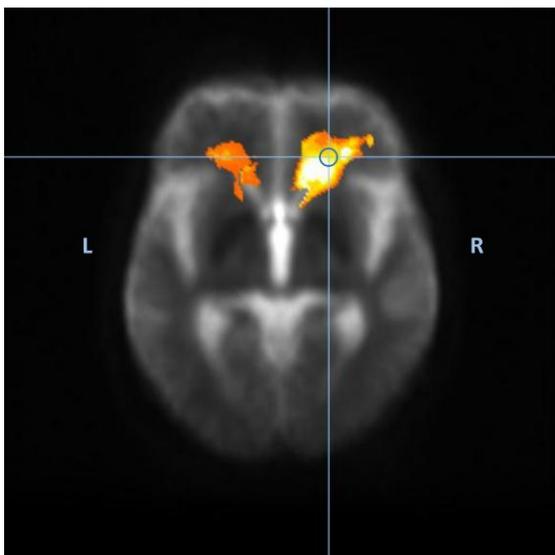


Abbildung 13: Lokalisation der *Region of interest* (ROI, Durchmesser 10mm) im Cluster des signifikanten Gruppenunterschieds der FA-Werte zwischen bvFTD-Patienten und gesunden Kontrollpersonen. Repräsentativer Axialschnitt mit warmer Farbkodierung.

### **3.4 DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT UND DER PERSÖNLICHE RAUM BEI PATIENTEN MIT FRONTOTEMPORALER DEMENZ IM VERGLEICH**

Wie die Daten zeigen, verändern sich bei der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz sowohl die Güte der Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit als auch die Präferenz des persönlichen Raums. Beide Leistungen werden in der Literatur mit einer Aktivierung der Amygdala in Verbindung gebracht; in der vorliegenden Arbeit zeigte die Untersuchung der weißen Substanz mittels DTI-Messung Schädigungen im Bereich frontaler Projektionsneurone, welche Teil eines Netzwerks sind, das auch die Amygdala innerviert. Dementsprechend stellt sich die Frage, ob diejenigen Patienten, welche in der einen Aufgabe auffällig waren, auch in der anderen Defizite aufwiesen.

Die hiesigen gerechneten Analysen erbrachten keine Ergebnisse. Es fand sich weder ein Zusammenhang der Güte der Vertrauenswürdigkeitseinschätzung und der Varianzen der präferierten interpersonellen Distanzen noch der eingenommenen Abstände per se. Mittelwertsvergleiche zwischen den Patienten mit guter und schlechter Performance in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe und der jeweiligen Distanzen bzw. Varianzen der Abstände erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

## 4. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und den persönlichen Raum als spezielle Aspekte sozialer Kognition bei Patienten mit bvFTD zu untersuchen. Aufgrund der neuropathologischen Prozesse im Bereich (prä)frontaler Hirnareale und den damit einhergehenden progredienten Persönlichkeits- und Verhaltensalterationen sowie sozialen Auffälligkeiten, wurde erwartet, dass sich Patienten und Gesunde sowohl beim Erkennen von Vertrauenswürdigkeit als auch bei der Wahl der als am angenehmsten empfundenen interpersonellen Distanz unterscheiden. Neuronale Korrelate wurden erst visuell, dann mithilfe der Diffusionstensorbildgebung und der daraus resultierenden Darstellung struktureller Konnektivität erforscht.

Die im vorherigen Abschnitt dargestellten Ergebnisse einschließlich der beobachteten Unterschiede zwischen gesunden Probanden und bvFTD-Patienten sollen im Folgenden unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur erläutert, mit den entsprechenden Hypothesen der Arbeit verglichen und zueinander in Beziehung gesetzt werden. Neben einer kritischen Diskussion der Ergebnisse sollen allgemeine Schlussfolgerungen gezogen und ein Ausblick in mögliche zukünftige Forschungsansätze gegeben werden.

### 4.1 EXPERIMENT 1: DIE EINSCHÄTZUNG VON VERTRAUENSWÜRDIGKEIT

Die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit erfolgte nach dem Modell von Todorov et al. (2008), welches besagt, dass im Rahmen sozialer Interaktionen und speziell im Erstkontakt eine Person automatisch und innerhalb von 100 ms bezüglich dieses *traits* bewertet wird. Dabei spielt für die Beurteilung der Vertrauenswürdigkeit der mimische Gesichtsausdruck eine entscheidende Rolle: glückliche Gesichter werden als vertrauenswürdig, wütende Gesichter als nicht-vertrauenswürdig eingestuft. Da Patienten mit bvFTD Defizite bei der

Emotionserkennung aufweisen (Diehl-Schmid et al. 2007), war vermutet worden, dass sie auch bei der Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit eingeschränkt sind. Untersucht wurde die Fragestellung mithilfe 40 computergenerierter Gesichter, welche systematisch auf den beiden Dimensionen Vertrauenswürdigkeit und Geschlecht (Kontrollaufgabe) variierten. Die Analyse der Verhaltensdaten der Kontrollgruppe offenbarte dabei das erwartete Muster: In beiden Dimensionen lagen die Korrelationen zwischen von den Probanden erwarteten und tatsächlich angegebenen Werten über  $r=0.8$  und bestätigten somit die Ergebnisse von Mattavelli und Kollegen (2012), welche das hier verwendete Stimulus-Material ebenfalls an einer gesunden Kohorte testeten und vergleichbare Ergebnisse berichteten.

Auch die Patientengruppe hatte keine Schwierigkeiten, das Geschlecht richtig einzuschätzen, offenbarte aber ausgeprägte Defizite bei der Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit. Die Patienten schienen nicht-vertrauenswürdige Gesichter als zu vertrauenswürdig einzustufen und umgekehrt. Die Erfassung des Geschlechts diente als Kontrollaufgabe, um ein generelles Wahrnehmungsproblem von Gesichtern als Erklärung für die Defizite bei der Emotionserkennung auszuschließen. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit einer Vielzahl von Studien, welche ebenfalls eine Beeinträchtigung der Emotionsverarbeitung bei gut erhaltener grundsätzlicher Gesichtserkennung zeigen konnten (Snowden et al. 2008, Keane et al. 2002). So betreffen die neuroanatomischen Veränderungen bei FTD nicht das fusiforme Gesichtsareal im temporo-parietalen Cortex, eine Region, die selektiv auf Gesichter reagiert und bei Patienten mit Prosopagnosie geschädigt ist (Damasio et al. 1982).

Eine genauere Analyse der Daten machte deutlich, dass keineswegs alle Patienten Defizite bei der Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit hatten. So gab es  $n=12$  Patienten, welche sich fast wie die gesunden Kontrollpersonen verhielten. Die anderen  $n=6$  Patienten zeigten vor allem am negativen Ende des Kontinuums ausgeprägte Defizite und bewerteten nicht-vertrauenswürdige Gesichter zu positiv. Tatsächlich fanden auch andere Studien akzentuierte Beeinträchtigungen im Bereich negativer Emotionen bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Lavenu und Kollegen (1999) baten Patienten mit Alzheimer-Erkrankung, frontotemporaler Demenz und gesunde Kontrollpersonen, 28 Gesichter nach sieben Basisemotionen einzuteilen und fanden in der FTD-Gruppe die größten Defizite;

dabei waren es vor allem die Emotionen „Wut“, „Traurigkeit“ und „Ekel“, welche von dieser Teilnehmergruppe schlechter erkannt wurden. Die Autoren erklärten die Befunde mit möglicherweise unterschiedlichen zugrundeliegenden neuronalen Substraten der jeweiligen Emotionen, wobei diese Schlussfolgerung nicht unumstritten und die Datenlage uneinheitlich ist (Calder et al. 2001).

Es stellt sich nun die Frage, was die Patientengruppen dieser Studie voneinander unterschied und somit zu den gefundenen Unterschieden in der Fähigkeit zur Vertrauenswürdigkeitserkennung führte. Eine mögliche Erklärung für die schlechten Leistungen der einen Untergruppe könnte sein, dass diese kognitiv mehr beeinträchtigt und somit mit der Aufgabe überfordert war. Tatsächlich aber unterschieden sich die Patientengruppen in keinem der kognitiven Verfahren, welche im Rahmen der Studie durchgeführt wurden (z.B. MMST: Patienten mit guter Leistung Md=26.5, Patienten mit schlechter Leistung Md=24.6,  $p=0.741$  nach Mann-Whitney-U-Test). Eine andere mögliche Erklärung betrifft die grundsätzlich unterschiedlichen Levels an Detektierbarkeit der Basisemotionen, denn auch gesunde Personen erkennen nicht alle Emotionen gleich gut. Das dieser Studie zugrundeliegende Modell der Gesichtsbewertung und die daraus entwickelten Stimuli beinhalten Gesichter, welche zwar grundsätzlich (und innerhalb von drei Standardabweichungen) emotional neutral sind, an ihren Extrempunkten jedoch trotzdem als emotional ausdrucksstark wahrgenommen werden. Eine Vielzahl von Studien belegt, dass glückliche Gesichter am besten erkannt werden, während bei ängstlichen Gesichtern die höchsten Fehler- und Unsicherheitsraten zu finden sind (Limbrecht-Ecklundt et al. 2013, Goeleven et al. 2008). „Wut“ zählt nach Studienlage zu den einfach detektierbaren Emotionen und auch die hiesige gesunde Kontrollgruppe erkannte die Gesichter am negativen Vertrauenswürdigkeitsspektrum gut; ein Einfluss der unterschiedlichen Schwierigkeitsgrade in der Detektierbarkeit der verschiedenen Basisemotionen kann somit ausgeschlossen werden.

Grundsätzlich ist trotz der hier gefundenen Ergebnisse zu vermerken, dass sich die beiden Patientengruppen nicht nur in ihren Leistungen beim Erkennen von Vertrauenswürdigkeit unterscheiden dürften. Mit einer Gruppengröße von  $n=12$  für die Patienten mit guter Leistung und  $n=6$  für die Patienten mit schlechter Leistung liegen aber letztlich zu wenige Daten vor, um mögliche Unterschiede aufzudecken.

Auch wenn die Untergruppe mit schlechter Leistung vertrauenswürdige Gesichter besser bewertete als nicht-vertrauenswürdige, so war selbst am positiven Ende des Kontinuums die Leistung signifikant schlechter als in der gesunden Kontrollgruppe. Auch andere Studien fanden ein generelles Emotionserkennungsproblem bei Patienten mit frontotemporaler Demenz: Snowden et al. (2008) untersuchten 10 Patienten mit Huntington-Erkrankung, 12 FTD-Patienten und 12 gesunde Kontrollpersonen und fanden FTD-Patienten in allen Basisemotionen beeinträchtigt, während die Huntington-Gruppe vor allem beim Erkennen negativer Emotionen wie Angst, Ekel und Wut Schwierigkeiten hatte. Die Autoren diskutierten, ob das alle Emotionen betreffende Rekognitionsdefizit bei FTD an den exekutiven Defiziten der Gruppe liegen könnte. Tatsächlich fanden sie eine Korrelation zwischen der Leistung in den Emotions- und exekutiven Aufgaben. In der hier verwendeten Kohorte hingegen konnten keine Korrelationen gefunden werden.

Die Analyse der Diffusionstensorbildgebung für die gesamte Probandengruppe (Patienten + Kontrollpersonen) ergab eine signifikante Korrelation zwischen der Leistung in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe und der Höhe der fraktionalen Anisotropie im Bereich der anterioren Corona radiata (ACR; im Übergang zur weißen Substanz des inferioren frontalen Gyrus) rechts. Die Corona radiata bezeichnet die fächerförmig angeordnete Masse an Axonen, welche den Cortex in Richtung subkortikaler Gebiete verlassen oder sie innervieren. Der anteriore Anteil, Part des limbisch-thalamo-kortikalen Netzwerks, bezeichnet dabei einen wichtigen Fasertrakt, welcher thalamische Projektionen von der Capsula interna zum Cortex enthält (einschließlich präfrontaler Areale, z.B. ACC) und vice versa zum Thalamus und damit verbunden der Amygdala (Sanjuan et al. 2013). Funktionell wird die ACR zum einen mit Aufmerksamkeitsprozessen und exekutiver Kontrolle in Verbindung gebracht (Niogi et al. 2010). Dazu passend wird auch dem ACC eine wichtige Rolle bei kognitiver Kontrolle z.B. während des Stroop Tests beigemessen (Casey et al. 2000). Zum anderen resultieren Schädigungen der ACR als Teil der präfrontaler Cortex (PFC)/ACR/Capsula interna/Thalamus/Amygdala-Bahnen aber auch in Defiziten im Bereich der Emotionsverarbeitung (Sanjuan et al. 2013). Die hier gefundenen Veränderungen im Bereich der anterioren Corona radiata, in Zusammenschau mit den Regionen, welche sie verbindet, stehen im Einklang mit einer Vielzahl von Studien zu den

neuronalen Grundlagen sozialer Kognition. So können Patienten mit cingulären Läsionen oder dort verursachter Epilepsie affektverflacht, apathisch, impulsiv oder disinhibiert sein, aber auch Schwierigkeiten haben, sozial adäquat zu urteilen (Devinsky et al. 1995). Couto und Kollegen (2013) untersuchten bvFTD-Patienten mittels sozialer Kognitionsaufgaben in den Bereichen faziale Emotionserkennung und *Theory of Mind* und fanden hier wie erwartet signifikante Unterschiede auf behavioraler Ebene. Als anatomisches Korrelat konnten mittels strukturellem MRT bei der Emotionserkennungsaufgabe Gruppenunterschiede (bvFTD vs. gesunde Kontrollen) u.a. im Bereich des orbitofrontalen Cortex nachgewiesen werden.

Für die Verarbeitung von Vertrauenswürdigkeit im Speziellen wurde bisher stets der Amygdala eine wichtige Rolle zugesprochen (Mattavelli et al. 2012, Engell et al. 2007). Die Vergleichbarkeit dieser Daten mit den in der vorliegenden Arbeit erhobenen ist eingeschränkt, da sich die Methoden (fMRT vs. DTI) grundlegend unterscheiden. Dennoch ist anzumerken, dass die anteriore Corona radiata Teil eines emotionalen Netzwerks ist, welches eben auch die Amygdala innerviert. Es ist somit durchaus möglich, dass die hier beobachteten Schädigungen im Bereich der ACR Auswirkungen auf die Funktionstüchtigkeit der Amygdala haben.

Die Analyse der DTI-Daten in der vorliegenden Arbeit zeigte das Maximum an Korrelation zwischen der Güte der Vertrauenswürdigkeitseinschätzung und der fraktionalen Anisotropie rechtshemisphärisch. Geht man davon aus, dass bei bvFTD das Erkennen negativer Emotionen – wie in unserer Teilnehmergruppe beobachtet – stärker beeinträchtigt ist als das Erkennen anderer Emotionen, so stehen die Ergebnisse in Einklang mit z.B. Rosen et al. (2002), welche ebenfalls Beeinträchtigungen im Bereich negativer Emotionen fanden (Angst, Wut, Traurigkeit) und diese mit einer Atrophie in der rechten Amygdala und dem rechten orbitofrontalen Cortex korreliert sahen. Tatsächlich gibt es eine Vielzahl von Studien, welche von einer emotionalen Asymmetrie im Bereich des Frontallappens ausgehen; der linke Frontallappen sei mit positiver Emotionalität und Annäherungsverhalten assoziiert, während rechts-hemisphärisch negative Emotionen und somit Vermeidungsverhalten verarbeitet werden (Craig 2005).

## 4.2 EXPERIMENT 2: DER PERSÖNLICHE RAUM

Der Untersuchung der interpersonellen Distanz bei bvFTD-Patienten ging die Hypothese voraus, dass sich die Varianzen der Abstände der Patienten zur Versuchsleiterin signifikant unterscheiden sollten, d.h. dass Personen mit bvFTD entweder einen zu geringen oder aber einen zu großen Abstand zu ihrem Gegenüber einnehmen als Gesunde. Diese Hypothese konnte bestätigt werden: Während die Kontrollprobanden unabhängig von der Versuchsbedingung (*VL in Bewegung – Start dicht beieinander*, *VL in Bewegung – Start auseinander*, *VP in Bewegung – Start dicht beieinander*, *VP in Bewegung – Start auseinander*) jeweils eine Distanz von durchschnittlich etwa 70 cm einnahmen und damit im Bereich persönlicher Distanz lagen, zeigte sich in der Patientengruppe bei genauerer Betrachtung der Daten eine enorme Streuung in den eingenommenen Abständen. Tatsächlich finden sich derartige Befunde auch in anderen Erkrankungsgruppen mit sozialen Defiziten: Perry et al. (2015a) untersuchten Patienten mit Autismus, einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung, und fanden auch hier signifikant größere Varianzen der präferierten interpersonellen Distanzen. Die Autoren erklärten die Ergebnisse mit unterschiedlichen Ausmaßen sozialer Phobie. Bereits 2013 fanden Perry et al., dass höhere Level sozialer Phobie mit einem größeren präferierten Abstand zu fremden Personen assoziiert war. Inwiefern die hier untersuchte Patientengruppe an sozial-phobischen Symptomen litt, kann aus den vorliegenden Daten nicht eindeutig erschlossen werden, da eine explizite Abfrage sozialer Ängste nicht erfolgte. Tatsächlich ist dies aber auch kein Symptom, welches als für die bvFTD typisch gelten würde, in keiner der Fremdanamnesen und klinischen Beobachtungen der vorliegenden Kohorte ergaben sich Hinweise auf sozial phobische Verhaltensweisen oder Einstellungen der Patienten.

Auch andere Psychopathologien werden mit Veränderungen des persönlichen Raums in Verbindung gebracht: Vieira & Marsh (2014) untersuchten die interpersonelle Distanz im Zusammenhang mit psychopathischen Persönlichkeitszügen, welche durch Kältherzigkeit, fehlendes Empathievermögen und antisoziales Verhalten wie Impulsivität oder Aggressivität gekennzeichnet sind (Frick & White 2008), alles Merkmale, welche auch im Rahmen der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz auftreten können. Die Autoren fanden, dass Kältherzigkeit mit einer Präferenz für geringere räumliche Abstände

in sozialen Interaktionen assoziiert ist und erklärten dies mit einer möglichen abnormen Funktionstüchtigkeit der Amygdala. Negativsymptome im Rahmen schizophrener Erkrankungen (Affektverflachung, Adynamie, kognitive Defizite) scheinen ebenfalls einen Einfluss auf den persönlichen Raum zu haben: Die Stärke dieser korreliert signifikant mit der präferierten Distanz im sozialen Kontakt (Park et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurde klinisch anhand von Verhaltensbeobachtung und Fremdanamnese eingeschätzt, ob ein Patient dem klinisch enthemmten Subtypus (Hodges 2001) einzuordnen und die interpersonelle Distanz vermindert war oder nicht. Die Hypothese lautete, dass Patienten mit diesem klinischen Bild im sozialen Kontakt im Gegensatz zu anderen geringere Abstände als am Angenehmsten empfinden. Dies konnte nicht bestätigt werden; ob ein Patient enthemmt war oder nicht, beeinflusste die Ergebnisse nicht. Dieser Befund überrascht, scheint es doch naheliegend, dass Patienten mit verminderter interpersoneller Distanz im Alltag auch im experimentellen Setting geringere Abstände als angenehm empfinden als andere; vor allem, wenn man davon ausgeht, dass bei bvFTD – analog der Beobachtungen zur Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit – neuronale Netzwerke degenerieren, welche u.a. die Amygdala innervieren. Letztere scheint für den persönlichen Raum eine wichtige Rolle zu spielen, wie dies z.B. die Untersuchung einer Patientin mit beidseitiger Amygdala-Läsion nahelegt (Kennedy et al. 2009), die selbst bei Eindringen in den als Intimdistanz bezeichneten Bereich (0-45 cm) kein Unbehagen empfand. In der vorliegenden Arbeit erbrachte die ROI-basierte Korrelationsanalyse in der Patientengruppe zur Berechnung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Werten fraktionaler Anisotropie im Bereich der anterioren Corona radiata und den Abweichungen der präferierten Distanzen keine statistisch signifikanten Ergebnisse, rechtshemisphärisch kann ein Zusammenhang jedoch nicht ausgeschlossen werden: Je kleiner die FA-Werte und je größer somit die Schädigung der weißen Substanz in oben genanntem Bereich, desto größer war tendentiell die Streuung der präferierten Distanzen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Patienten je nach Ausmaß der Pathologie die Fähigkeit zur Einnahme der adäquaten räumlichen Distanz verlieren. Wie bereits in Abschnitt 4.1 beschrieben, ist die ACR Teil eines Netzwerks, welches auch die Amygdala innerviert. Dabei könnte das Neuropeptid Oxytocin eine modulatorische Wirkung auf die Aktivität

der Amygdala besitzen. Eine Vielzahl von Studien offenbarte, dass dieser Botenstoff eine wichtige Rolle in der Regulation sozialen Verhaltens und sozialer Kognition spielt (Meyer-Lindenberg et al. 2011). Perry und Kollegen (2015b) konnten zeigen, dass Oxytocin – abhängig vom Ausmaß an Empathie als Persönlichkeitsmerkmal einer Person – Einfluss auf die präferierte interpersonelle Distanz hat: bei hoch empathischen Probanden verringerte ein hohes Level dieses Botenstoffs die interpersonelle Distanz. Die ACR enthält neben oben genannten Verbindungen auch Projektionen in den PFC einschließlich des ACC, welcher ebenfalls eine wichtige Rolle bei sozial kognitiven Prozessen innehat (Lavin et al. 2013, Devinsky et al. 1995) und bei der bvFTD schon früh betroffen ist (Broe et al. 2003, Seeley 2008).

Die Fähigkeit zur Einnahme einer situationsangemessenen interpersonellen Distanz könnte also mit der Schädigung der weißen Substanz zusammenhängen, der persönliche Raum sich mit zunehmender Pathologie verändern. Signifikant korrelierte letzterer mit dem Grad der „Angenehmheit“ im Bereich der „Intimdistanz“: Je mehr die Patienten das Gespür für einen adäquaten Abstand verloren hatten, desto weniger unangenehm empfanden sie das Eindringen in ihre „Intimdistanz“. Im Bereich der „Intimdistanz“ ist die Präsenz des Gegenübers unmissverständlich: sein Geruch, die Wärme des Körpers, seine Atmung; all das wird hier Teil des sensorischen Inputs im Rahmen sozialer Interaktion, so dass z.B. vokale Äußerungen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Aufgrund der Nähe ist es auch schwierig, den sozialen Interaktionspartner richtig mit den Augen zu fokussieren, was Unbehagen auslösen kann (Hall 1990b). Interessanterweise zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen dem subjektiven Grad der „Angenehmheit“ bei „Intimdistanz“ und der Belastung der Angehörigen durch die Enthemmung der Patienten: Je weniger unangenehm die Patienten das Eindringen in diesen Bereich empfanden, desto größer war die Belastung der Angehörigen durch die Verhaltensdisinhibition der Patienten (z.B. Impulsivität, „läppisches“ Verhalten). Hieraus ist zwar kein direkter Rückschluss auf eine quantitative Häufung von Enthemmungssymptomen möglich, jedoch lässt das Ergebnis durchaus vermuten, dass die Schwere der Symptomatik höher war als bei den Patienten, welche eine intime Nähe als eher unangenehm empfanden.

Dem persönlichen Raum liegen unterschiedliche theoretische Überlegungen aus dem Bereich der Sozialpsychologie zugrunde, welche auf unterschiedliche Weise

zu erklären versuchen, in welchem Kontext sich eine Person bei welchem Abstand am Wohlsten fühlt und was passiert, sollte der eigene Raum verletzt werden (Hayduk 1983). Die „Attributionstheorie“ von Patterson (1976) enthält die grundlegende These, dass eine Veränderung des persönlichen Raums unspezifisches *Arousal* verursacht, welches dann spezifische Verhaltensreaktionen zur Wiederherstellung eines angenehmen Zustands mit sich bringt. Im hier eingesetzten Untersuchungsparadigma war es den Probanden nicht möglich, die Situation des Eindringens in die eigene „Intimdistanz“ zu ändern. Sie mussten sich dem Moment der negativen Erregung bewusst aussetzen, um ihr Unwohlsein dann auf einer Skala von 0-4 auszudrücken. Eine Möglichkeit, warum die Patienten sich nicht unwohl fühlten, ist, dass sie das unspezifische physiologische *Arousal*, welches diese Situation mit sich bringt, weniger stark empfanden als die Kontrollprobanden. Tatsächlich reagieren Patienten mit FTD weniger emotional als Gesunde (Snowden et al. 2001), „Affektverflachung“ bildet gar ein zentrales klinisches Merkmal der Erkrankung (Joshi et al. 2014). Oliver und Kollegen (2015) konnten zeigen, dass bvFTD-Patienten bei negativen sozialen Stimuli weniger *Arousal* als gesunde Personen empfinden. Hoefler et al. (2008) untersuchten die Hautleitfähigkeit als physiologisches Korrelat von Erregung bei bvFTD-Patienten im Rahmen einer Aufgabe zur Furchtkonditionierung und fanden reduzierte physiologische Reaktionen auf aversive Stimuli. Dieser Effekt war unabhängig vom kognitiven Status der Probanden. Eine voxelbasierte Morphometrie-Analyse (VBM-Analyse) ergab einen Zusammenhang zwischen der Hautleitfähigkeit und Atrophie im Bereich des ACC: Je weniger physiologische Reaktion gezeigt wurde, desto stärker war die Atrophie im Bereich des anterioren cingulären Cortex. Auch in der vorliegenden Kohorte zeigten sich neuronale Veränderungen, welche den ACC mitbetrafen. Zukünftige Studien sollten die physiologischen Erregungszustände bzw. Reaktionen auf intime Nähe zu einem Gegenüber mit aufzeichnen, um eine Aussage über die Emotionalität der Patienten treffen zu können.

Eine weitere Möglichkeit, warum die Patienten auf das Eindringen in ihre Intimdistanz nicht negativ reagierten, ist, dass ein Zusammenhang mit dem kognitiven Status der Probanden bestand. Dies kann jedoch ausgeschlossen werden, es fanden sich keine Korrelationen zwischen den Analysen des persönlichen Raums und der neuropsychologischen Größen.

Die Unterteilung der Patientengruppe in „interpersonelle Distanz im Alltag vermindert“ und „interpersonelle Distanz im Alltag nicht vermindert“ offenbarte, dass es vor allem die klinisch enthemmten Patienten waren, welche das Eindringen in die „Intimdistanz“ als nicht unangenehm empfanden. Dies waren zugleich auch diejenigen Patienten, welche schnell Körperkontakt suchten, auch Fremde mit „Du“ anstatt mit „Sie“ ansprachen und wahllos mit zufällig vorbeikommenden Personen ein Gespräch begonnen. Es ist durchaus möglich, dass bei diesen Patienten das *Arousal* als physiologische Reaktion auf aversive Stimuli besonders herabgesetzt ist. Zukünftige Arbeiten sollten dies mit untersuchen.

#### **4.3 BEZIEHUNG ZWISCHEN VERTRAUENSWÜRDIGKEIT UND PERSÖNLICHEM RAUM**

Sowohl die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit als auch die Präferenz des persönlichen Raums sind sozial kognitive Leistungen, welche sehr intuitiv getätigt werden und im Erstkontakt mit einer fremden Person automatisch ablaufen. Dabei scheint es logisch, dass beide Größen assoziiert sind: Schätzt man eine Person als vertrauenswürdig ein, sollte ein geringerer Abstand zu dieser Person als angenehm empfunden werden, als wenn man jemanden als sehr wenig vertrauenswürdig einschätzt. Andererseits sollte die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit sinken, wenn einem eine Person zu nahe kommt, d.h. in einen persönlichen bzw. intimen Bereich, welcher mit physiologischem *Arousal* verbunden ist. Bryan und Kollegen (2012) untersuchten den Einfluss des persönlichen Raums auf die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und fanden, dass Gesichter auf Fotografien, welche sehr nah, also innerhalb des persönlichen Raums gemacht wurden, weniger vertrauenswürdig empfunden wurden als Gesichter, die mit größerer Distanz fotografiert wurden.

Im Rahmen sozialpsychologischer Studien wurde ein Zusammenhang zwischen interpersoneller Distanz und Vertrauenswürdigkeit schon in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts systematisch beobachtet. So untersuchten Jourard und

Friedman 1970 die Vertrauenswürdigkeit anhand persönlicher Informationen, welche die Probanden gegenüber einem Versuchsleiter preis zu geben bereit waren. Sie fanden, dass die Studienteilnehmer bei größerer interpersoneller Distanz mehr von sich erzählten – zumindest dann, wenn der Interviewer männlich war. Bei weiblichen Versuchsleitern machte die Distanz keinen Unterschied. Sowohl die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit als auch der persönliche Raum sind essentielle Bestandteile nonverbaler Kommunikation und werden – wie in der vorliegenden Arbeit berichtet – als Teilbereiche sozialer Kognition in frontalen Hirnarealen und damit verbundenen Strukturen und Netzwerken verarbeitet. Es stellt sich nun die Frage, ob in der vorliegenden Kohorte ein Zusammenhang zwischen den Leistungen in den beiden Aufgaben besteht, zumal beide Aufgaben mit (zumindest tendenziell) den Schädigungen in frontalen Projektionsneuronen korrelierten. Es wurde vermutet, dass die Abnahme der Leistung in der einen mit einer Abnahme der Leistung in der anderen Aufgabe verbunden war. Dies konnte nicht bestätigt werden: Es fanden sich weder eine signifikante Assoziation zwischen der Leistung in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe und den gewählten Abständen zur Versuchsleiterin, noch den Varianzen der Distanzen. Es war auch kein Zusammenhang mit dem Grad der empfundenen „Angenehmheit“ bei Eindringen in die „Intimdistanz“ zu beobachten. Diejenigen Patienten, welche in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe schlecht abschnitten, waren nicht automatisch diejenigen Patienten, welche Probleme hatten, einen adäquaten räumlichen Abstand zu ihrem Gegenüber einzunehmen. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die individuellen Präferenzen interpersoneller Distanz in der bvFTD-Gruppe auch von der Güte der Vertrauenswürdigkeitseinschätzung beeinflusst waren – ein pathologisches Misstrauen gegenüber der Versuchsleiterin könnte durchaus dazu geführt haben, dass sich der ein oder andere Proband weiter entfernt aufstellte als er es unter anderen Umständen getan hätte. Ebenso könnte ein übermäßig empfundenen Vertrauen und eine damit verbundene „Nähe“ gegenüber der Versuchsleiterin zu einem ungewöhnlich kleinen Abstand geführt haben. Anekdotisch sei hier eine Patientin der bvFTD-Kohorte erwähnt, welche im ersten Durchgang der sozialen Distanz-Aufgabe in der „aktiven“ Bedingung war, sich also auf die VL zubewegte, und als präferierte Distanz die VL umarmte.

#### 4.4 AUSWAHL DER STUDIENKOHORTE

Die Auswahl der hier untersuchten bvFTD-Patienten erfolgte nach den Diagnosekriterien von Rascovsky et al. (2011) und beinhaltete sowohl eine umfassende klinische Charakterisierung der Patienten als auch entsprechende Bildgebungskorrelate mittels cMRT. Allerdings ermöglichen nur das Vorliegen einer pathogenen Mutation und/oder ein histopathologischer Nachweis einer FTLD durch Biopsie oder Autopsie eine Diagnosevergabe von definitiver Sicherheit. In der vorliegenden Studie lagen solche Informationen nicht vor, so dass Patienten mit einer „wahrscheinlichen bvFTD“, also mit entsprechendem klinischen Bild und passendem cMRT-Befund (frontale und/oder anterior temporale Atrophie) eingeschlossen worden waren. Vor der spezifischen Auswertung der DTI-Sequenzen und der damit verbundenen Analyse struktureller Konnektivität, erfolgte die Einschätzung der zerebralen Atrophiegrade mittels mehrerer visueller Rating-Skalen (nach Kipps et al. 2007, Fazekas et al. 1987, Scheltens et al. 1995). Wie erwartet, zeigten sich die höchsten Atrophiewerte der Patientengruppe im Bereich des frontalen Cortex, wobei bei einer Bandbreite der Werte von 0-3 auch Studienteilnehmer berücksichtigt worden waren, die keine frontale zerebrale Atrophie boten (drei Patienten). Die Diagnose einer wahrscheinlichen bvFTD erfolgte bei diesen aufgrund eines auffälligen FDG-PET-Befunds, welcher eine frontale Minderbelegung zeigte. Die nachfolgende Auswertung der Diffusionstensorbildgebung ergab reduzierte FA-Werte im Bereich frontaler Projektionsneurone, vor allem im anterioren Part des Corpus Callosum, und steht somit im Einklang mit einer Vielzahl von Studien, die diese Schädigung der weißen Substanz bei bvFTD-Patienten fanden (z.B. Yamauchi et al. 2000, Agosta et al. 2012, Lu et al. 2014). Kognitiv zeigte sich – ebenfalls passend zur Grunderkrankung – eine Akzentuierung frontaler Defizite. Weniger erwartet zeigten sich jedoch auch signifikante Unterschiede zwischen den Teilnehmergruppen im Bereich der Sprachkompetenz. Sowohl im „*Token Test*“ zur Erfassung des Sprachverständnisses als auch im „*Repeat & Point Test*“ zur Beurteilung von Sprachproduktion und Sprachverständnis schnitten die Patienten signifikant schlechter ab als die gesunden Kontrollpersonen. Bei vier Patienten lagen also einige sprachliche Beeinträchtigungen vor, welche als durchaus typisch

für eine beginnende primär progrediente Aphasie gewertet werden könnten. Ihre Beobachtung im Verlauf wird Aufschluss geben, ob ein Syndromwechsel die Revision der vergebenen Diagnose nötig machen wird. Einer dieser vier Patienten gehörte zu den Probanden mit schlechter Leistung in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe; zumindest bei diesem kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die schlechte Leistung in der Aufgabe mit einer beginnenden Sprachstörung zusammenhing. In jedem Fall aber standen die Verhaltensauffälligkeiten und Persönlichkeitsalterationen zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung bei allen Patienten klar im Vordergrund der Erkrankung und lagen schon vor dem Einsetzen aphasischer Symptome vor.

#### **4.5 EINSCHRÄNKUNGEN, SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK**

Patienten, welche unter der Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz leiden, zeigen bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung ausgeprägte Veränderungen von Persönlichkeit und Sozialverhalten (Keane et al. 2002), während gleichzeitig die Leistungen in neuropsychologischen Testverfahren noch nahezu unbeeinträchtigt sein können (Gregory et al. 1999). Die Befunde der vorliegenden Arbeit stehen in Einklang mit diesen Beobachtungen und offenbaren Defizite der Patienten sowohl im Bereich der Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit als eines Persönlichkeitsmerkmals, welches einer Person innerhalb von 100 ms zugeordnet werden kann (Willis & Todorov 2006), als auch im Bereich des persönlichen Raums, also desjenigen Bereichs um unseren Körper, in welchen andere nicht eindringen können, ohne Unbehagen auszulösen (Hayduk 1983). Insgesamt ist bei der Interpretation der hier berichteten Daten die geringe Anzahl der Patienten und Kontrollpersonen zu berücksichtigen, welche die statistische Power der Analysen einschränkt und das Risiko erhöht, tatsächlich vorhandene Effekte zu übersehen (Betafehler). Ebenso besteht die Gefahr einer Alphafehler-Kumulierung aufgrund des explorativen Charakters der Datenanalyse ohne Korrektur für multiple Vergleiche. Die Gründe für die geringen Fallzahlen

sind vielfältig: So war es aufgrund des kognitiven Anspruchs der experimentellen Verfahren notwendig, nur solche Patienten zu berücksichtigen, welche allenfalls leichte kognitive Defizite zeigten, um ein vollständiges Instruktionsverständnis zu gewährleisten. Ferner war es nicht möglich, trotz des multizentrischen Ansatzes des FTLD-Konsortiums, bvFTD-Patienten von anderen Kliniken außerhalb des Universitätsklinikums Ulm zu rekrutieren. Das Versuchsdesign der Aufgabe zum persönlichen Raum verlangte die Untersuchung aller Patienten in denselben Räumlichkeiten, um die Vergleichbarkeit der erhaltenen Daten sicherzustellen. Viele der in der Abteilung Neurologie des Universitätsklinikums Ulm vorstelligen bvFTD-Patienten sind zum Untersuchungszeitpunkt kognitiv schon sehr eingeschränkt, da die Überweisung oftmals spät erfolgt. In vielen Fällen werden die Patienten aufgrund der anfänglich ausschließlichen Verhaltensauffälligkeiten erst andernorts psychiatrisch betreut und diagnostiziert, bis aufgrund des zunehmenden kognitiven Abbaus eine neurodegenerative Erkrankung differentialdiagnostisch in Betracht kommt.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob das verwendete Versuchsdesign – im Sinne einer Überbeanspruchung – einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie gehabt haben könnte. Alle Probanden durchliefen neben der Aufgaben zur Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und des persönlichen Raums im Vorfeld eine ausführliche klinische und neuropsychologische Untersuchung. In den meisten Fällen fanden alle Untersuchungen an einem Tag statt, insgesamt mussten die Studienteilnehmer abzüglich der ebenfalls erfolgenden MRT-Untersuchung ca. drei Stunden konzentriert eine Vielzahl von Aufgaben bewältigen. Patienten mit bvFTD leiden unter Aufmerksamkeitsdefiziten, u.a. auch der Daueraufmerksamkeit (Stopford et al. 2012), aufgrund der Verhaltensalterationen einschließlich Verhaltensenthemmung ist zudem die *Compliance* dieser Personen oftmals eingeschränkt, „weiß nicht“-Antworten oder vorschnelle Nennungen ohne Nachzudenken dementsprechend häufig. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde stets versucht, die Patienten zu motivieren, auch z.B. durch das – auf Wunsch der Probanden – Einlegen von Pausen zwischen den Aufgaben. Substantielle Einschränkungen der *Compliance* waren während der Aufgabenbearbeitung nicht zu beobachten, können aber natürlich dennoch nicht ausgeschlossen werden. Zumindest zwei der untersuchten Patienten zeigten während der MRT-Untersuchung Anzeichen von Ungeduld: Sie waren nicht bereit

(oder aber nicht in der Lage), während des gesamten MR-Protokolls ruhig im Scanner zu liegen, so dass die Daten dieser aufgrund von Bewegungsartefakten unbrauchbar waren.

Zuletzt sollen die hier verwendeten Methoden kritisch diskutiert werden. Dem Stimulus-Material in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe liegt ein Modell zu Grunde, welches besagt, dass bei Abwesenheit klarer emotionaler Hinweisreize, welche auf die Intention eines Interaktionspartners schließen könnten, Gesichter automatisch auf zwei Dimensionen beurteilt werden: Vertrauenswürdigkeit und Dominanz. Dabei sind hier nach Datenlage Hinweisreize, welche Annäherungs- bzw. Vermeidungsverhalten signalisieren, wesentlich; speziell soll ein glücklicher Gesichtsausdruck die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit hervorrufen, ein wütender Gesichtsausdruck die Bewertung von fehlender Vertrauenswürdigkeit. Es stellt sich die Frage, ob diese *trait*-Einschätzung in diesem Modell tatsächlich hinreichend abgebildet ist, oder ob diese nicht noch auf mehr, bisher unberücksichtigten Faktoren beruht. Wie in Abschnitt 1.1.1 berichtet, korreliert die Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit mit vielen weiteren Faktoren wie z.B. Attraktivität. Auch dieser Faktor könnte somit bei der Erstellung geeigneten Stimulusmaterials noch mehr berücksichtigt werden.

In Bezug auf die Aufgabe zum persönlichen Raum könnte es für zukünftige Untersuchungen günstiger sein, als VersuchsleiterIn eine Person einzusetzen, welche den Studienteilnehmern vollkommen unbekannt ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass z.B. der Grad an Sympathie/Antipathie, welcher sich im Rahmen der Untersuchungssituation und der damit verbundenen zusammen verbrachten Zeit vor der eigentlichen Aufgabe aufgebaut hat, unterschiedliche Voraussetzungen zwischen den Probanden geschaffen hat. Daneben ist die Wahl der Versuchsleiterin als systematischer Fehler zu bewerten, welcher die Daten aller Probanden beeinflusste.

In Bezug auf die in der vorliegenden Arbeit aufgestellten Hypothesen können folgende Schlussfolgerungen gezogen und Ausblicke gegeben werden: Zum einen fiel einem Teil der bvFTD-Patienten die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit anhand systematisch auf dieser Dimension variierender Gesichter signifikant schwerer als den gesunden Kontrollpersonen, was erwartet wurde, da dieses Persönlichkeitsmerkmal maßgeblich über die Mimik des Gegenübers bewertet wird und eine Vielzahl von Studien Defizite in der Emotionserkennung bei bvFTD

zeigten. Dabei waren es vor allem die nicht-vertrauenswürdigen Gesichter, welche den Probanden Schwierigkeiten bereiteten – sie wurden tendenziell als zu vertrauenswürdig eingeschätzt. Zum anderen konnte bestätigt werden, dass sich der persönliche Raum bei den Patienten verändert. Während gesunde Personen eine für sie angenehme interpersonelle Distanz zum jeweiligen Interaktionspartner in relativ stabilem räumlichen Abstand einnehmen, erhöht sich die Variabilität des persönlichen Raums mit der Erkrankung an einer frontotemporalen Demenz enorm. Begleitend nimmt die Fähigkeit ab, eine zu große Nähe einer Person als solche auch wirklich wahrzunehmen: Während bei gesunden Menschen ein Abstand von 0 bis 45 Zentimetern zu einer ihnen fremden Person physiologische Erregung und Unwohlsein verursacht, fehlt bei bvFTD-Patienten diese Wahrnehmung.

Beide hier untersuchten Teilbereiche sozialer Kognition betreffen die allerersten Momente sozialer Interaktion und zeigen, wie bereits zu diesem sehr frühen Zeitpunkt das Sozialverhalten der Patienten verzerrt wird: Geht man davon aus, dass die Einschätzung des *traits* Vertrauenswürdigkeit in weit weniger als einer Sekunde getätigt wird, erfolgt bereits im Erstkontakt mit einer fremden Person eine pathologisch veränderte Beurteilung des Gegenübers; der „erste Eindruck“ also, welcher einer Person sagt, ob sie sich ihrem Gegenüber nähern kann oder diesen lieber vermeiden sollte. Dies könnte erklären, warum manche Patienten so unangebracht offen auf fremde Menschen zugehen – Vertrauenswürdigkeit vermittelt Nähe. Wie bereits in Abschnitt 4.3 berichtet, sind die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und die präferierte interpersonelle Distanz durchaus assoziiert. Zukünftige Studien könnten sich der Frage widmen, wieviel das Einschätzen von Vertrauenswürdigkeit wirklich zur Minderung der interpersonellen Distanz im Alltag beiträgt. Die Frage ist, ob tatsächlich diejenigen Patienten, welche Personen zu vertrauenswürdig bewerten, eher auch diejenigen sind, welche anderen Personen räumlich zu nahe kommen. Die aktuelle Arbeit konnte diese Frage nicht abschließend beantworten, die Untersuchung einer größeren Kohorte könnte hier aber Abhilfe verschaffen. Interessant wäre es auch, anhand einer größeren Kohorte zu analysieren, in was sich die Patienten, welche die Vertrauenswürdigkeitsaufgabe gut bzw. schlecht lösen, klinisch voneinander unterscheiden. Um die Güte der Aufgabe an sich zu verbessern, wäre es eine Überlegung, nicht statische Fotografien bzw. Bilder als Stimulus-Material zu

benutzen, sondern „dynamische“ Aufnahmen, z.B. kurze Videosequenzen, welche dem Betrachter einen realitätsnäheren ersten Eindruck vermitteln als es ein Foto leistet.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse könnten zum einen den Angehörigen der bvFTD-Patienten zugutekommen, die im Alltag durch die vorliegenden Verhaltensalterationen schwer belastet sind. Allein das Wissen über mögliche Zusammenhänge und Hintergründe des abnormen Verhaltens der Patienten schafft Entlastung; dies zeigte eine Untersuchung von Diehl-Schmid et al. (2013b), welche 94 Angehörige nach ihren Belastungen, Problemen und Bedürfnissen bezüglich ihres Lebens mit den Patienten befragten. Als allergrößtes Bedürfnis gaben sie den Bedarf an Information über die Erkrankung an. Da es gerade die Verhaltensauffälligkeiten sind, welche für die Familien oft schwer zu verstehen und zu ertragen sind, könnte die Vermittlung von Informationen über die Ursachen der Beeinträchtigungen des Sozialverhaltens den Angehörigen helfen, die Patienten zu verstehen und die Veränderungen zu akzeptieren.

Zum anderen könnte die Untersuchung der Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und des persönlichen Raums auch in der klinischen Routine von Relevanz sein. Während herkömmliche neuropsychologische Verfahren in einem frühen Stadium der bvFTD oftmals unauffällig ausfallen, könnten es gerade solche zur Detektion sozial kognitiver Beeinträchtigungen und insbesondere zum Sozialverhalten sein, welche die Frühdiagnose der Erkrankung erleichtern. Dabei sei vor allem auf Situationen verwiesen, in denen keine fremdanamnestic Angaben eingeholt werden können. Nicht immer leben Erkrankte mit jemandem zusammen, nicht immer werden sie von jemandem zur Untersuchung begleitet. Aufgrund der fehlenden Krankheitseinsicht wird der Patient im Anamnesegespräch unter Umständen angeben, dass ihm nichts fehle und dass er sich nicht verändert habe. Die Analyse der sozial kognitiven Leistungsfähigkeit des Patienten könnte helfen, diesen schneller richtig einzuordnen.

Zusammenfassend sprechen die vorliegenden Befunde sowohl klinisch als auch neuroanatomisch für weitreichende Beeinträchtigungen im Bereich der Beurteilung von Vertrauenswürdigkeit und der interpersonellen Distanz bei der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) geht mit progredienten Persönlichkeits- und Verhaltensalterationen einher, welche aufgrund der v.a. den (Prä)frontallappen betreffenden Pathologie maßgeblich auch sozial kognitive Prozesse tangieren. Diese bezeichnen diejenigen mentalen Vorgänge, welche unsere Wahrnehmung und unser Verhalten im sozialen Kontext, also in Abhängigkeit von anderen Personen, steuern. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit und die Größe des persönlichen Raums als wichtige, bislang aber kaum beachtete Aspekte sozialer Kognition zu untersuchen. Es wurde erwartet, dass die Patienten beim Erkennen von Vertrauenswürdigkeit eingeschränkt sind, da hier der mimische Ausdruck einer Person eine maßgebliche Rolle spielt und bvFTD-Patienten – wie in einer Vielzahl von Studien berichtet – Emotionen schlechter erkennen als Gesunde. Untersucht wurde dies anhand eines speziellen, durch computergestützte Bildbearbeitung erstellten Stimulusmaterials, welches Gesichter enthielt, die systematisch auf der Dimension „Vertrauenswürdigkeit“ variierten. Des Weiteren wurde erwartet, dass die bvFTD-Patienten im Rahmen ihrer Erkrankung die Fähigkeit verlieren, einen adäquaten räumlichen Abstand zu ihrem Gegenüber einzunehmen. Dabei sollten enthemmte Patienten eine eher zu geringe Distanz präferieren. Zur Erfassung des persönlichen Raums wurden die Probanden gebeten, sich in mehreren Durchgängen in der jeweils für sie angenehmsten Distanz zur Versuchsleiterin aufzustellen. Ferner wurde untersucht, ob und wie sehr das Eindringen in den als „Intimdistanz“ (0-45 cm) bezeichneten Bereich bei den Studienteilnehmern Unbehagen auslöst. Die Studienkohorte bestand aus 18 Patienten mit bvFTD und 16 gesunden Kontrollprobanden. Neuronale Korrelate der Ergebnisse wurden mittels Diffusionstensorbildgebung (DTI) zur Darstellung von Veränderungen in der weißen Substanz analysiert.

Die Ergebnisse der Aufgabe zur Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit zeigten, dass die bvFTD-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden konnten. Während die eine Gruppe kaum Schwierigkeiten hatte, das Maß an Vertrauenswürdigkeit einer Person richtig zu beurteilen, hatte die andere vor allem bei sehr wenig vertrauenswürdigen Gesichtern Schwierigkeiten und bewertete diese zu positiv.

Dies steht in Einklang mit einer Reihe von Studien, welche ebenfalls spezifisch die Rekognitionsleistung negativer Valenz bei bvFTD beeinträchtigt sahen. Welche Faktoren für die Unterschiede zwischen den Patienten verantwortlich sind, konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Magnetresonanztomografisch zeigte sich für die Gesamtkohorte eine signifikante Korrelation zwischen der Leistung in der Vertrauenswürdigkeitsaufgabe und der Integrität der weißen Substanz im Bereich der anterioren Corona radiata rechts. Dieses Faserbündel wird als Teil eines limbisch-thalamo-kortikalen Netzwerks unter anderem mit Emotionsverarbeitung in Verbindung gebracht.

Die Analyse der Daten des persönlichen Raums ergab wie postuliert eine signifikant erhöhte Variabilität der präferierten Distanzen in der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Nicht bestätigt werden konnte die Vermutung, dass enthemmte Patienten grundsätzlich einen geringeren räumlichen Abstand zu ihrem Gegenüber präferieren. Diese empfanden aber das Eindringen in ihre „Intimdistanz“ als weniger unangenehm als andere Patienten. Eine mögliche Erklärung ist, dass diese Patienten weniger physiologisches *Arousal* empfinden, welches normalerweise das Unbehagen auslöst, welches mit unfreiwilliger intimer Nähe verbunden ist. Die Analyse der DTI-Daten ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse für die Patientengruppe, dennoch war tendenziell die Streuung der präferierten Distanzen umso größer, je stärker die Schädigung der weißen Substanz im Bereich der anterioren Corona radiata (ACR) war. Es schien also, als ob die Patienten je nach Ausmaß der Pathologie die Fähigkeit zur Einnahme der adäquaten räumlichen Distanz verlieren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich bei bvFTD-Patienten im Rahmen der krankheitsimmanenten pathologischen Prozesse, welche auch die weiße Substanz des Gehirns betreffen, sowohl die Fähigkeit zur adäquaten Einschätzung von Vertrauenswürdigkeit als auch die Präferenz der interpersonellen Distanz verändert. Beide Leistungen bilden wichtige Teilbereiche nonverbaler Kommunikation bzw. sozialer Interaktion; sind sie defizitär, kann dies zu massiven Einschränkungen sozialer Kompetenz führen.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Acosta-Cabronero J, Nestor PJ: Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease: insights into the limbic-diencephalic network and methodological considerations. *Front Aging Neurosci* 6:266. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00266. eCollection (2014)
2. Adolphs R: Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 3: 469-479 (1999)
3. Adolphs R: The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 11: 231-239 (2001)
4. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR: The human amygdala in social judgement. *Nature* 393: 470-474 (1998)
5. Agosta F, Scola E, Canu E, Marcone A, Magnani G, Sarro L, Copetti M, Caso F, Cerami C, Comi G, Cappa SF, Falini A, Filippi M: White matter damage in frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Cereb Cortex* 22: 2705-2714 (2012)
6. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS: Diffusion Tensor Imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 4: 316-329 (2007)
7. Anderl-Straub S, Schroeter ML, Diehl-Schmid J, Danek A, von Arnim C, Bertram L, Einsiedler B, Fassbender K, Feneberg E, Fliessbach K, Förstl H, Huppertz H-J, Jahn H, Jessen F, Kasper E, Kassubek J, Kestler HA, Kornhuber J, Kubisch C, Landwehrmeyer B, Lauer M, Lauser L, Lill CM, Ludolph A, Maler M, Muche R, Pinkhardt E, Prudlo J, Riedl L, Schneider A, Schomburg R, Teipel S, Uttner I, Volk A, Otto M: Biological and clinical manifestations of frontotemporal lobar degeneration in the FTLDc-TRACE study: cross-sectional analysis of baseline data (Publikation in Vorbereitung)
8. Aswathy P M, Jairani, P S, Mathuranath P S: Genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Indian Acad Neurol* 13: 55-62 (2010)

9. Aziraj V, Čeranić S: Differences in the size of personal space between persons with anxious and persons with psychotic disorders. *Psychiatr Danub* 25: 163-169 (2013)
10. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I: The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *J Child Psychol Psychiat* 42: 241-251 (2001)
11. Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 15: 435-455 (2002)
12. Beer JS, Heerey EA, Keltner D, Scabini D, Knight RT: The regulatory function of self-conscious emotion: Insights from patients with orbitofrontal damage. *J Pers Soc Psychol* 85: 594-604 (2003)
13. Bertoux M, Volle E, Funkiewiez A, Cruz de Souza L, Leclercq D, Dubois B: Social cognition and emotional assessment (SEA) is a marker of medial and orbital frontal functions: a voxel-based morphometry study in behavioral variant of frontotemporal degeneration. *J International Neuropsychological Soc* 18: 972-985 (2012)
14. Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ: Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122: 883-893 (1999)
15. Bölte S: Reading the mind in the eyes Test für Erwachsene (dt. Fassung) von S. Baron-Cohen, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt a. Main (2005)
16. Bozeat S, Gregory CA, Lambon Ralph MA, Hodges JR: Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 178-186 (2000)
17. Brand M, Kalbe E, Fujiwara E, Huber M, Markowitsch HJ: Cognitive estimation in patients with probable Alzheimer's disease and alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychologia* 41: 575-584 (2003)

18. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM: The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 243-249 (2002)
19. Brettschneider J, Del Tredici K, Irwin DJ, Grossman M, Robinson JL, Toledo JB, Fang L, Van Deerlin VM: Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). *Acta Neuropathol* 127: 423-439 (2014)
20. Broe M, Hodges JR, Schofield E, Shepherd CD, Kril JJ, Halliday GM: Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology* 60: 1005-1011 (2003)
21. Brown P, Yantis J: Personal space intrusion and PTSD. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 34: 23-28 (1996)
22. Brozzoli C, Ehrsson HH, Farnè A: Multisensory representation of the space near the hand: from perception to action and interindividual interactions. *Neuroscientist* 22: 122-135 (2014)
23. Bryan R, Perona P, Adolphs R: Perspective distortion from interpersonal distance is an implicit visual cue for social judgements of faces. *PLoS One* 7: e45301. DOI: 10.1371/journal.pone.0045301 (2012)
24. Buhl C, Stokholm J, Gade A: Clinical utility of short social cognitive tests in early differentiation of behavioral variant frontotemporal dementia from alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 3: 376-385 (2013)
25. Calder AJ, Lawrence AD, Young AW: Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2: 352-363 (2001)
26. Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, Badgaiyan RD, Eccard CH, Jennings JR, Crone EA: Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8728–8733 (2000)
27. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK: Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17: 77-94 (2002)

28. Chen M & Bargh JA: Consequences of automatic evaluation: immediate behavioral predispositions to approach or avoid the stimulus. *Pers Soc Psychol Bull* 25: 215-224 (1999)
29. Couto B, Manes F, Montañés P, Matallana D, Reyes P, Velasquez M, Yoris A, Baez S, Ibáñez A: Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Front Hum Neurosci* 7:467. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00467.eCollection (2013)
30. Craig AD: Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? *Trends Cogn Sci* 9: 566-571 (2005)
31. Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW: Prosopagnosia: Anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 33: 331-341 (1982)
32. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR: The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 264: 1102-1105 (1994)
33. Darwin C: *The expression of the emotions in man and animals*. John Murray, London (1872)
34. Deuš V & Jokić-Begić N: Personal space in schizophrenic patients. *Psychiatr Danub* 18: 150-158 (2006)
35. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA: Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain* 118: 279-306 (1995)
36. Diehl J, Monsch AU, Aebi C, Wagenpfeil S, Krapp S, Grimmer T, Kurz A: Frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease: The contribution of standard neuropsychological tests to differential diagnosis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 18: 39-44 (2005)
37. Diehl-Schmid J, Pohl C, Ruprescht C, Wagenpfeil S, Förstl H, Kurz A: The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 22: 459-464 (2007)

38. Diehl-Schmid J, Bornschein S, Pohl C, Förstl H, Kurz A, Jahn T: Cognitive decline in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Int Psychogeriatr* 23: 230-237 (2011)
39. Diehl-Schmid J, Pernecky R, Koch J, Nedopil N, Kurz A: Guilty by suspicion? Criminal behavior in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol* 26: 73-77 (2013a)
40. Diehl-Schmid J, Schmidt EM, Nunnemann S, Riedl L, Kurz A, Förstl H, Wagenpfeil S, Cramer B: Caregiver burden and needs in frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 26: 221-229 (2013b)
41. Dopper EGP, Rombouts SAR, Jiskoot LC, den Heijer T, de Graaf JRA, de Koning I, Hammerschlag AR, Seelaar H, Seeley WW, Veer IM, van Buchem MA, Rizzu P, van Swieten JC: Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology* 80: 814-823 (2013)
42. Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalpona JM, Litvan I: "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 64: 2132-2133 (2005)
43. Ekman P: Are there basic emotions? *Psychol Rev* 99: 550-553 (1992)
44. Engell AD, Haxby JV, Todorov A: Implicit trustworthiness decisions: automatic coding of face properties in the human amygdala. *J Cogn Neurosci* 19: 1508-1519 (2007)
45. Eslinger PJ, Moore P, Anderson C, Grossman M: Social cognition, executive functioning, and neuroimaging correlates of empathic deficits in frontotemporal dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 23: 74-82 (2011)
46. Evans GW, Howard RB: Personal space. *Psychol Bull* 80: 334-344 (1973)
47. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 149: 351-356 (1987)

48. Fernandez-Duque D, Black SE: Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 43: 1673-1687 (2005)
49. Fiske ST, Taylor SE: Introduction. In: *Social Cognition: From brains to culture*, 2. Aufl, Sage, London, S.3-28 (2013)
50. Frick PJ, White SF: Research review: the importance of callous-unemotional traits for developmental models of aggressive and antisocial behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 49: 359-375 (2008)
51. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi P: Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 34: 418-432 (2009)
52. Galimberti D, Scarpini E: Clinical phenotypes and genetic biomarkers of FTLD. *J Neural Transm* 119:851-860 (2012)
53. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15: 870-878 (2002)
54. Gessaroli E, Santelli E, di Pellegrino G, Frassinetti F: Personal space regulation in childhood autism spectrum disorders. *PLoS One* 8: e74959 (2013)
55. Gläsher J & Adolphs R: Processing of the arousal subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J Neurosci* 23: 10274-10282 (2003)
56. Goeleven E, De Raedt R, Leyman L, Verschuere B: The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study. *Cogn Emot.* 22: 1094-1118 (2008)

57. Goodglass H, Kaplan E, Barresi B: Boston Diagnostic Aphasia Examination-Third Edition (BDAE-3). Williams & Wilkins, Philadelphia (2001)
58. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL: Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 55: 335-346 (2004)
59. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M: Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76: 1006-1014 (2011)
60. Grace J, Malloy PF: Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe): professional manual. Psychological Assessment Resources, Lutz, Florida (2001)
61. Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR: Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 12: 128-35 (1999)
62. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR: Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 125: 752-764 (2002)
63. Gunning-Dixon FM, Gur RC, Perkins AC, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, Chan RM, Loughhead JW, Alsop DC, Maldjian J, Gur RE: Age-related differences in brain activation during emotional face processing. *Neurobiol Aging* 24: 285-295 (2003)
64. Haid T, Martl C, Schubert F, Wenzl M, Kofler M, Saltuari L: Der HAMASCH 5 Punkte Test. Erste Normierungsergebnisse. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 13: 233 (2002)

65. Hall ET: The hidden dimension, Aufl: Reissue, Anchor Books, New York Toronto, S.220 (1990a)
66. Hall ET: The hidden dimension, Aufl: Reissue, Anchor Books, New York Toronto, S.113-125 (1990b)
67. Harris MJ, Garris CP: You never get a second chance to make a first impression. In: Ambady N, Skowronski JJ (Hrsg) First impressions, The Guilford Press, New York, S. 174 (2008)
68. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J: Wechsler Memory Scale - Revised Edition, German Edition. Huber, Bern (2000)
69. Hayduk LA: Personal Space: Where we now stand. Psychol Bull 94: 293-335 (1983)
70. Herba C, Phillips M: Annotation: development of facial expression recognition from childhood to adolescence: behavioural and neurological perspectives. J Child Psychol Psychiatry 45: 1185-1198 (2004)
71. Hildebrandt H, Haldenwanger A, Eling P: False recognition helps to distinguish patients with Alzheimer's disease and amnesic MCI from patients with other kinds of dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 28: 159-167 (2009)
72. Hodges JR. Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment. Neurology 56: S6-10 (2001)
73. Hodges JR, Martinos M, Woollams AM, Patterson K, Adlam A-LR: Repeat and Point: differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia. Cortex 44: 1265-1270 (2008)
74. Hofer M, Allison SC, Schauer GF, Neuhaus JM, Hall J, Dang JN, Weiner MW, Miller BL, Rosen HJ: Fear conditioning in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. Brain 131: 1646-1657 (2008)

75. Holt DJ, Cassidy BS, Yue X, Rauch SL, Boeke EA, Nasr S, Tootell RB, Coombs G 3rd: Neural correlates of personal space intrusion. *J Neurosci* 34: 4123-4134 (2014)
76. Hornak J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, O'Doherty J, Bullock PR, Polkey CE: Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain* 126: 1691-1712 (2003)
77. Hornberger M, Geng J, Hodges JR: Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 134: 2502-2512 (2011)
78. Horowitz MJ, Duff DF, Stratton LO: Body buffer zone. *Arch Gen Psychiatr* 11: 651-656 (1964)
79. Huber W, Poeck K, Weniger D, Willmes K: *Aachener AphasieTest*. Hogrefe, Göttingen (1983)
80. Humphreys GW, Donnelly N, Riddoch MJ: Expression is computed separately from facial identity, and it is computed separately from moving and static faces: Neuropsychological evidence. *Neuropsychologia* 31: 173-181 (1993)
81. Josephs KA: Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann Neurol* 64: 4-14 (2008)
82. Joshi A, Barsuglia J, Mather M, Jimenez E, Shapira J, Mendez MF: Evaluation of emotional blunting in behavioral variant frontotemporal dementia compared to alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 38: 79-88 (2014)
83. Jourard SM, Friedman R: Experimenter-subject "distance" and self-disclosure. *J Pers Soc Psychol* 15: 278-282 (1970)
84. Katznelson H: Reflective functioning: A review. *Clin Psychol Rev* 34: 107-117 (2014)

85. Keane J, Calder AJ, Hodges JR, Young AW: Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 40: 655-665 (2002)
86. Kennedy DP, Glaescher J, Tyszka JM, Adolphs R: Personal space regulation by the human amygdala. *Nat Neurosci* 12: 1226-1227 (2009)
87. Kipps CM, Davies RR, Mitchell J, Kril JJ, Halliday GM, Hodges JR: Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23: 334-342 (2007)
88. Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabronero J, Arnold R, Hodges JR: Understanding social dysfunction in the behavioral variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain* 132: 592-603 (2009)
89. Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, Mendez MF, Miller BL, Mercaldo N: Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 131: 2957-2968 (2008)
90. Koretz RL: Is statistical significance always significant? *Nutr Clin Pract* 20: 303-307 (2005)
91. Kringelbach ML & Rolls ET: The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 72: 341-372 (2004)
92. Kunitatsu A, Aoki S, Masutani Y, Abe O, Hayashi N, Mori H, Masumoto T, Ohtomo K: The optimal trackability threshold of fractional anisotropy for diffusion tensor tractography of the corticospinal tract. *Magn Reson Med* 51: 11-17 (2004)
93. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna-Yasek D,

- Sapp PC, Horvitz HR, Landers JE, Brown RH Jr: Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 323: 1205-1208 (2009)
94. Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M: Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13: 96-101 (1999)
95. Lavin C, Melis C, Mikulan E, Gelormini C, Huepe D, Ibañez A: The anterior cingulate cortex: an integrative hub for human socially-driven interactions. *Front Neurosci* 7:64, DOI: 10.3389/fnins.2013.00064. eCollection (2013)
96. Limbrecht-Ecklundt K, Scheck A, Jerg-Bretzke L, Walter S, Hoffmann H, Traue HC: The effect of forced choice on facial emotion recognition: a comparison to open verbal classification of emotion labels. *GMS Psychosoc Med* 10: Doc04. DOI: 10.3205/psm000094, URN: urn:nbn:de:0183-psm0000944 (2013)
97. Lloyd DM: The space between us: A neurophilosophical framework for the investigation of human interpersonal space. *Neurosci Biobehav Rev* 33: 297-304 (2009)
98. Lu PH, Lee GJ, Shapira J, Jimenez E, Mather MJ, Thompson PM, Bartzokis G, Mendez MF: Regional differences in white matter breakdown between frontotemporal dementia and early-onset alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 39: 261-269 (2014)
99. Mahoney CJ, Simpson IJA, Nicholas JM, Fletcher PD, Downey LE, Golden HL, Clark CN, Schmitz N, Rohrer JD, Schott JM, Zhang H, Ourselin S, Warren JD, Fox NC: Longitudinal diffusion tensor imaging in frontotemporal Dementia. *Ann Neurol* 77: 33-46 (2015)
100. Massimo L, Powers C, Moore P, Vesely L, Avants B, Gee J, Grossman M: Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27: 96-104 (2009)

101. Matsuo K, Mizuno T, Yamada K, Akazawa K, Kasai T, Kondo M, Mori S, Nishimura T, Nakagawa M: Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography. *Neuroradiology* 50: 605-611 (2008)
102. Mattavelli G, Andrews TJ, Asghar AUR, Towler JR, Young AW: Response of face-selective brain regions to trustworthiness and gender of faces. *Neuropsychologia* 50: 2205-2211 (2012)
103. Mendez MF: The neurobiology of moral behavior: review and neuropsychiatric implications. *CNS Spectr* 14: 608-620 (2009)
104. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM: An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA committee on research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20: 130-149 (2008)
105. Mendez MF, Shapira JS: Loss of emotional insight in behavioral variant frontotemporal dementia or “frontal anosodiaphoria”. *Conscious Cogn* 20: 1690-1696 (2011)
106. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH: Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 63: 709-719 (2008)
107. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M: Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 12: 524-538 (2011)
108. Montepare JM, Dobish H: The contribution of emotion perceptions and their overgeneralizations to trait impressions. *J Nonverbal Behav* 27: 237-254 (2003)
109. Müller HP, Kassubek J: Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the analysis of neurodegenerative diseases. *J Vis Exp* 77: e50427, DOI:10.3791/50427 (2013)

110. Müller HP, Unrath A, Sperfeld AD, Ludolph AC, Riecker A, Kassubek J: Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics: quantitative analysis in white matter pathology. *Biomed Eng Online* 6: 42 (2007)
111. Müller HP, Süßmuth SD, Landwehrmeyer GB, Ludolph AC, Tabrizi SJ, Kloppel S, Kassubek J: Stability effects on results of diffusion tensor imaging analysis by reduction of the number of gradient directions due to motion artifacts: an application to presymptomatic Huntington's disease. *PLoS Curr* 3: RRN1292 (2012)
112. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51: 1546-1554 (1998)
113. Nechamkin Y, Salganik I, Modai I, Ponizovsky AM: Interpersonal distance in schizophrenic patients: Relationship to negative syndrome. *Int J Soc Psychiatry* 49: 166-174 (2003)
114. Nickerson RS: Null hypothesis significance testing: a review of an old and continuing controversy. *Psychol Methods* 5: 241-301 (2000)
115. Niogi S, Mukherjee P, Ghajar J, McCandliss BD: Individual differences in distinct components of attention are linked to anatomical variations in distinct white matter tracts. *Front Neuroanat* 4:2. DOI: 10.3389/neuro.05.002.2010. eCollection (2010)
116. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, Lupo PJ, Reisch JS, Doody R: Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale sum of boxes scores. *Arch Neurol* 65: 1091-1095 (2008)
117. Oliver LD, Mitchell DGV, Dziobek I, MacKinley J, Coleman K, Rankin KP, Finger EC: Parsing cognitive and emotional empathy deficits for negative and positive stimuli in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 67: 14-26 (2015)

118. Oosterhof NN & Todorov A: The functional basis of face evaluation. PNAS 105: 11087-11092 (2008)
119. Orgass B, De Renzi E, Vignolo LA: Token Test. Beltz, Weinheim (1982)
120. Otto M, Ludolph AC, Landwehrmeyer B, Förstl H, Diehl-Schmid J, Neumann M, Kretschmar HA, Schroeter M, Kornhuber J, Danek A; FTLD consortium: German consortium for frontotemporal lobar degeneration. Nervenarzt 82: 1002-1005 (2011)
121. Park S-H, Ku J, Kim J-J, Jang HJ, Kim SY, Kim SH, Kim C-H, Lee H, Kim IY, Kim SI: Increased personal space of patients with schizophrenia in a virtual social environment. Psychiatry Res 169: 197-202 (2009)
122. Patterson ML: An arousal model of interpersonal intimacy. Psychol Rev 83: 235-245 (1976)
123. Perry A, Rubinsten O, Peled L, Shamay-Tsoory SG: Don't stand so close to me: A behavioral and ERP study of preferred interpersonal distance. Neuroimage 83: 761-769 (2013)
124. Perry A, Levy-Gigi E, Richter-Levin G, Shamay-Tsoory SG: Interpersonal distance and social anxiety in autistic spectrum disorders: A behavioral and ERP study. Soc Neurosci Feb 10: 1-12 [Epub ahead of print] (2015a)
125. Perry A, Mankuta D, Shamay-Tsoory SG: OT promotes closer interpersonal distance among highly empathic individuals. Scan 10: 3-9 (2015b)
126. Peters F, Perani D, Herholz K, Holthoff V, Beuthien-Baumann B, Sorbi S, Pupi A, Dequeldre C, Lemaire C, Collette F, Salmon E: Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 21: 373-379 (2006)
127. Philippi CL, Mehta S, Grabowski T, Adolphs R, Rudrauf D: Damage to association fiber tracts impairs recognition of the facial expression of emotion. J Neurosci 29:15089-15099 (2009)

128. Phukan J, Pender N P, Hardiman O: Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 6: 994-1003 (2007)
129. Pick A: Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medizinische Wochenschrift* 17:165-167 (1892)
130. Pickering-Brown SM: The complex aetiology of frontotemporal lobar degeneration. *Exp Neurol* 114: 39-47 (2007)
131. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR: Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 10: 162-172 (2011a)
132. Piguet O, Petersén A, Lam BYK, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, Halliday GM: Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 69:312-319 (2011b)
133. Rabinovici GD, Miller BL: frontotemporal lobar degeneration: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 24: 375-398 (2010)
134. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EGP, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini M-J, Rosen H, Prileau-Latham CE, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134: 2456-2477 (2011)
135. Ratnavelli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR: The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58: 1615-21 (2002)

136. Riedl L, Mackenzie IR, Foerstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J: Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis and Treat* 10:297-310 (2014)
137. Rizzolatti G, Craighero L: The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27: 169-192 (2004)
138. Rosen HJ, Perry RJ, Murphy J, Kramer JH, Mychack P, Schuff N, Weiner M, Levenson RW, Miller BL: Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 125: 2286-2295 (2002)
139. Ruffman T, Henry JD, Livingstone V, Phillips LH: A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. *Neurosci Biobehav Rev* 32: 863-881 (2008)
140. Russel JA: Is there universal recognition of emotion from facial expression? A review of the cross-cultural studies. *Psychol Bull* 115: 102-141 (1994)
141. Said CP, Baron SG, Todorov A: nonlinear amygdala response to face trustworthiness: contribution of high and low spatial frequency information. *J Cogn Neurosci* 21: 519-528 (2008)
142. Sanjuan PM, Thoma R, Claus ED, Mays N, Caprihan A: Reduced white matter integrity in the cingulum and anterior corona radiata in posttraumatic stress disorder in male combat veterans: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 214: 260-268 (2013)
143. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool W: Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol* 242: 557-560 (1995)
144. Seeley WW: Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 21: 701-707 (2008)
145. Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, Gorno-Tempini ML: Frontal paralimbic network atrophy in very mild

- behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 65: 249-255 (2008)
146. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin J-J, Boon P, Cras P, De Deyn P-P, Santens P, Van Broeckhoven C, Cruts M: The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 124: 353-372 (2012)
147. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons ZC, Neary D: Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 323-332 (2001)
148. Snowden JS, Austin NA, Sembi S, Thompson JC, Craufurd D, Neary D: Emotion recognition in huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 46: 2638-2649 (2008)
149. Sotak CH: The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury – a review. *NMR Biomed* 15: 561-569 (2002)
150. Sotaniemi M, Pulliainen V, Hokkanen L, Pirttilä T, Hallikainen I, Soininen H, Hänninen T: CERAD-neuropsychological battery in screening mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 125: 16-23 (2012)
151. Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H: Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci* 265: 1927-1931 (1998)
152. Stopford CL, Thompson JC, Neary D, Richardson AMT, Snowden JS: Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex* 48: 429-446 (2012)
153. Stout JC, Ready RE, Grace J, Malloy PF, Paulsen JS: Factor analysis of the frontal systems behavior scale (FrSBe). *Assessment* 10: 79-85 (2003)
154. Tajadura-Jiménez A, Pantelidou G, Rebacz P, Vaestfjaell D, Tsakiris M. I-Space: The effects of emotional valence and source of music on interpersonal distance. *PLoS One* 6: e26083 (2011)

155. Teichmann M, Kas A, Boutet C, Ferrieux S, Noques M, Samri D, Rogan C, Dormont D, Dubois B, Migliaccio R: Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 136: 1474-1488 (2013)
156. Tiddeman B, Burt DM, Perrett DI: Computer graphics in facial perception research. *IEEE Computer Graphics and Applications*, 21: 42-50 (2001)
157. Todorov A: Evaluating faces on trustworthiness: An extension of systems for recognition of emotions signaling approach/avoidance behaviors. *Ann NY Acad Sci* 1124: 208-224 (2008)
158. Todorov A, Engell AD: The role of the amygdala in implicit evaluation of emotionally neutral faces. *Soc Cogn Affect Neurosci* 3: 303-312 (2008)
159. Todorov A, Baron SG, Oosterhof NN: Evaluating face trustworthiness: a model based approach. *Soc Cogn Affect Neurosci* 3: 119-127 (2008)
160. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, Calcagno ML, Manes F: The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 45: 342-349 (2007)
161. Vieira JB & Marsh AA: Don't stand so close to me: psychopathy and the regulation of interpersonal distance. *Front Hum Neurosci* 7:907. DOI:10.3389/fnhum.2013.00907 (2014)
162. Vranic A: Personal Space in physically abused children. *Environ Behav* 35: 550-565 (2003)
163. Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 44: 609-614 (1994)
164. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Shiung MM, Boeve BF, Knopman DS, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Jack CR Jr, Josephs KA: Distinct anatomical subtypes of

- the behavioral variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain* 132: 2932-2946 (2009a)
165. Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, Kantarci K, Weigand SD, Samikoglu A, Edmonson HA, Vemuri P, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Josephs KA, Jack CR: Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 74: 1279-1287 (2009b)
166. Willis J, Todorov A: First impressions: making up your mind after 100ms exposure to a face. *Psychol Sci* 17: 592-598 (2006)
167. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP: The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 72: 126-133 (2011)
168. Yamauchi H, Fukuyama J, Nagahama Y, Katsumi Y, Hayashi T, Oyanagi C, Konishi J, Shio H: Comparison of the pattern of atrophy of the corpus callosum in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 623-629 (2000)
169. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J: Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: insights into their neural correlates. *Neurology* 71: 736-742 (2008)
170. Zebrowitz LA, Montepare JM: Social psychological face perception: why appearance matters. *Soc Personal Psychol Compass* 2: 1497 (2008)
171. Zebrowitz LA, Montepare JM: The ecological approach to person perception: evolutionary roots and contemporary offshoots. In: Schaller M, Simpson JA, Kenrick DT (Hrsg) *Evolution and Social Psychology*, Psychology Press, New York, S. 81-114 (2013)
172. Zhang Y, Schuff N, Du AT, Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Weiner MW: White matter damage in frontotemporal dementia

and alzheimer's disease measured by diffusion MRI. Brain 132: 2579-2592 (2009)

## DANKSAGUNG

Zuallererst danke ich Prof. Dr. Markus Otto für die Betreuung dieser Dissertation, sein stetes Vertrauen in mein Tun und seine Wertschätzung meiner Arbeit im Rahmen des FTLD-Konsortiums. Daneben gilt mein besonderer Dank Prof. Dr. Ingo Uttner für all seine Ideen, die spannenden Diskussionen und hilfreichen Tipps während der Umsetzung dieser Arbeit. Ich habe mich perfekt aufgehoben gefühlt.

Des Weiteren ein herzliches Dankeschön an PD Dr. Hans-Peter Müller für die Unterstützung bei der Auswertung der MRT-Daten sowie Dr. Jens Dreyhaupt und PD Dr. Reiner Sprengelmeyer bei der Auswertung der Verhaltensdaten; Letzterem gilt darüber hinaus ein besonderer Dank, dass er mir die Stimuli zur Verfügung gestellt hat. Herzlichen Dank an Sonja Fuchs für die große Hilfe bei der Erhebung der Bildgebungsdaten. Aus dem FTLD-Konsortium danke ich ferner Prof. Dr. Janine Diehl-Schmid und Dr. Lina Riedl von der TU München für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Vielen lieben Dank auch an alle meine KollegInnen; namentlich genannt seien hier Dr. Johanna Heimrath und PD Dr. Dorothee Lulé für die hilfreichen Kommentare, Dipl.-Psych. Elisa Semler für's „Rücken freihalten“, wenn ich lieber schreiben wollte als anderen Verpflichtungen nachzugehen, und Mag. rer. nat. Magdalena Nagl und Dr. Martin Gorges für ihr stets offenes Ohr.

Ein herzliches Dankeschön an alle Studienteilnehmer für ihre Zeit und Bereitschaft, sich im Rahmen des FTLD-Konsortiums und der vorliegenden Arbeit untersuchen zu lassen. Auch den Angehörigen der FTLD-Patienten sei großer Dank für ihre Mithilfe ausgesprochen.

Jenseits der Universität möchte ich ebenfalls einigen Menschen danken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Allen voran sei hier Hans Köhl und die Donnerwetter Musik GmbH erwähnt. Hans fördert, supervidiert und begleitet mich in meiner „zweiten Karriere“ als Musikerin und hat mich dennoch stets motiviert, die vorliegende Arbeit voranzutreiben. Danke auch an meine Familie und meine Freunde, dass sie mir immer das Gefühl gaben, stolz auf mich zu sein und für all die Nachsicht, wenn ich wieder einmal wenig Zeit für sie hatte.

Zuletzt gilt mein Dank meinem Ehemann Stefan, der sich manchmal doch über meine Rastlosigkeit und meinen Ehrgeiz wundert, aber mich zu jedem Zeitpunkt und bedingungslos bei allem, was ich tue, unterstützt. Danke für alles.

## LEBENS LAUF

### Sarah Anderl-Straub

Gartnersiedlung 3

89423 Gundelfingen a.d.Donau

Tel: 0171 / 4993120

E-Mail: sarah.straub@uni-ulm.de

---

#### Persönliche Daten

Name: Anderl-Straub (geb. Straub)  
Vorname: Sarah Maria Irmgard  
Geburtsdatum und –ort: 01.07.1986 in Lauingen a.d. Donau  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet  
Konfession: römisch-katholisch

#### Beruflicher Werdegang

Seit 06/2011 Wissenschaftliche Angestellte am  
Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Neurologie  
(Chefarzt: Prof. Dr. A.C. Ludolph)

#### Schul- und Hochschulbildung

10/2005 – 03/2011 Studium der Diplom-Psychologie an der  
Universität Regensburg, Abschluss mit der  
Gesamtnote „sehr gut“ (1,1)  
Diplomarbeit: „Alpha Oszillationen und  
Gerichtetes Vergessen bei Patienten mit  
Schizophrenie“, Note „sehr gut“ (1,0)  
Betreuung: Dr. Simon Hanslmayr, Universität  
Regensburg

2008 – 2011 Stipendium der Studienstiftung des deutschen  
Volkes e.V.

09/1996 – 06/2005

Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,8)

St. Bonaventura-Gymnasium Dillingen a.d.  
Donau

### **Zusatzqualifikationen**

Fremdsprachen: Latein, Englisch

EDV-Kenntnisse: MS Office, SPSS, Matlab, EEGLab, SAS, TIFT

Führerschein: Klasse B