

Aus dem Bereich der Medizinischen Biometrie, Epidemiologie und Medizinischen Informatik
Klinische Medizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei der Frontotemporalen Demenz anhand von Polymorphismen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Charlotte Barbara Nußbaum
geb. am: 06.12.1996 in Leipzig

Tag der Promotion: 20.12.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Faßbender

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	1
2	ENGLISH SUMMARY	3
3	EINLEITUNG	5
3.1	Begriffsdefinition, Epidemiologie und Ätiologie	5
3.2	Frontotemporale Demenz.....	5
3.3	Erweitertes motorisches Spektrum der Frontotemporalen Demenz	6
3.4	Genetik	7
3.5	Neuropathologie	11
3.6	Diagnostik	14
3.7	Therapie	15
3.8	Verlauf & Prognose	16
3.9	Polymorphismen.....	16
4	METAANALYSE: MATERIAL UND METHODEN.....	21
4.1	Arbeitshypothese und Fragestellung.....	21
4.2	Literatursuche und Auswahlkriterien	21
4.3	Statistische Auswertung	24
5	METAANALYSE: ERGEBNISSE.....	27
5.1	APO E.....	27
5.2	TMEM106B rs1990622 T/C	39
5.3	TMEM106B rs1020004 A/G.....	45
5.4	PRNP rs1799990 A/G.....	49
5.5	MAPT H1/H2.....	53
5.6	STH rs62063857 A/G	60

6	DISKUSSION	65
6.1	APO E.....	65
6.2	TMEM106B	68
6.3	PRNP rs1799990 A/G.....	70
6.4	MAPT H1/H2 und STH rs62063857 A/G	71
7	SCHLUSSWORT	75
8	AUSBLICK.....	77
9	LITERATURVERZEICHNIS	79
10	ANHANG	95
11	DANKSAGUNG.....	115
12	LEBENS LAUF	117

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: MAPT-Genlocus mit sechs Isoformen und zwei Haplotypen [6]</i>	10
<i>Abbildung 2: Genetik und Neuropathologie der FTLD [73]</i>	11
<i>Abbildung 3: Proteinablagerungen bei der FTLD [29]</i>	12
<i>Abbildung 4: Genetisch-pathologisch-klinische Zusammenhänge der FTLD [51]</i>	14
<i>Abbildung 5: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu APO E $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 2$</i>	27
<i>Abbildung 6: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)</i>	31
<i>Abbildung 7: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)</i>	32
<i>Abbildung 8: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)</i>	33
<i>Abbildung 9: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)</i>	33
<i>Abbildung 10: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)</i>	35
<i>Abbildung 11: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)</i>	36
<i>Abbildung 12: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)</i>	37
<i>Abbildung 13: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)</i>	37
<i>Abbildung 14: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu TMEM106B rs1990622 T/C</i>	39
<i>Abbildung 15: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT)</i>	42
<i>Abbildung 16: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT)</i>	42
<i>Abbildung 17: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT)</i>	43
<i>Abbildung 18: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT)</i>	43
<i>Abbildung 19: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu TMEM106B rs1020004 A/G</i>	45
<i>Abbildung 20: Forest Plot zu TMEM106B rs1020004 A/G (GG + GA vs. AA)</i>	47
<i>Abbildung 21: Forest Plot zu TMEM106B rs1020004 A/G (GG vs. GA + AA)</i>	47
<i>Abbildung 22: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu PRNP rs1799990 A/G</i>	49
<i>Abbildung 23: Forest Plot zu PRNP rs1799990 A/G (GG + GA vs. AA)</i>	51
<i>Abbildung 24: Forest Plot zu PRNP rs1799990 A/G (GG vs. GA + AA)</i>	51
<i>Abbildung 25: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu MAPT H1/H2</i>	53
<i>Abbildung 26: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1)</i>	56
<i>Abbildung 27: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1)</i>	57
<i>Abbildung 28: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1)</i>	58
<i>Abbildung 29: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1)</i>	58
<i>Abbildung 30: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu STH rs62063857 A/G</i>	60
<i>Abbildung 31: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA)</i>	62
<i>Abbildung 32: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG vs. GA + AA)</i>	62
<i>Abbildung 33: Funnel Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA)</i>	63
<i>Abbildung 34: Funnel Plot zu STH rs62063857 A/G (GG vs. GA + AA)</i>	63
<i>Abbildung 35: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA</i>	97
<i>Abbildung 36: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA</i>	97
<i>Abbildung 37: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA</i>	97

Abbildung 38: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA	97
Abbildung 39: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	98
Abbildung 40: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	98
Abbildung 41: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	98
Abbildung 42: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	98
Abbildung 43: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	99
Abbildung 44: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	99
Abbildung 45: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	99
Abbildung 46: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	99
Abbildung 47: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), Asiaten	100
Abbildung 48: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), Asiaten	100
Abbildung 49: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA	101
Abbildung 50: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA	101
Abbildung 51: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA	101
Abbildung 52: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), nur bvFTD + PPA	101
Abbildung 53: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	102
Abbildung 54: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	102
Abbildung 55: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	102
Abbildung 56: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), HWE erfüllt.....	102
Abbildung 57: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	103
Abbildung 58: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	103
Abbildung 59: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	103
Abbildung 60: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), Kaukasier.....	103
Abbildung 61: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$), Asiaten	104
Abbildung 62: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$), Asiaten	104
Abbildung 63: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	105
Abbildung 64: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	105
Abbildung 65: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	105
Abbildung 66: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	105
Abbildung 67: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	106
Abbildung 68: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	106
Abbildung 69: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	106
Abbildung 70: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$).....	106
Abbildung 71: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur bvFTD + PPA	107
Abbildung 72: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur bvFTD + PPA	107
Abbildung 73: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur bvFTD + PPA	107
Abbildung 74: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur bvFTD + PPA	107
Abbildung 75: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur GRN-Mutationsträger.....	107
Abbildung 76: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur GRN-Mutationsträger.....	107

Abbildung 77: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur GRN-Mutationsträger	108
Abbildung 78: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur GRN-Mutationsträger	108
Abbildung 79: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), Genotypenverteilung angegeben	108
Abbildung 80: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), Genotypenverteilung angegeben	108
Abbildung 81: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), Genotypenverteilung angegeben	108
Abbildung 82: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), Genotypenverteilung angegeben	108
Abbildung 83: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), HWE erfüllt.....	109
Abbildung 84: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), HWE erfüllt.....	109
Abbildung 85: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), HWE erfüllt.....	109
Abbildung 86: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), HWE erfüllt.....	109
Abbildung 87: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur bvFTD + PPA	111
Abbildung 88: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur bvFTD + PPA	111
Abbildung 89: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur bvFTD + PPA	111
Abbildung 90: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur bvFTD + PPA	111
Abbildung 91: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur PSP.....	111
Abbildung 92: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur PSP.....	111
Abbildung 93: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur PSP.....	112
Abbildung 94: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur PSP.....	112
Abbildung 95: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), HWE erfüllt.....	112
Abbildung 96: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), HWE erfüllt.....	112
Abbildung 97: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), HWE erfüllt.....	112
Abbildung 98: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), HWE erfüllt.....	112
Abbildung 99: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), Kaukasier.....	113
Abbildung 100: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), Kaukasier.....	113
Abbildung 101: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), Kaukasier.....	113
Abbildung 102: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), Kaukasier.....	113
Abbildung 103: Forest Plot zu STH rs62063857A/G (GG + GA vs. AA), nur bvFTD + PPA	114
Abbildung 104: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG vs. GA + AA), nur bvFTD + PPA	114
Abbildung 105: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA), HWE erfüllt.....	114
Abbildung 106: Funnel Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA), HWE erfüllt.....	114

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Überblick über die dominanten und rezessiven Modelle</i>	25
<i>Tabelle 2: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu APO E $\epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 2$</i>	28
<i>Tabelle 3: Ergebnistabelle zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)</i>	34
<i>Tabelle 4: Ergebnistabelle zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)</i>	34
<i>Tabelle 5: Ergebnistabelle zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)</i>	38
<i>Tabelle 6: Ergebnistabelle zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)</i>	38
<i>Tabelle 7: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu TMEM106B rs1990622 T/C</i>	40
<i>Tabelle 8: Ergebnistabelle zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT)</i>	44
<i>Tabelle 9: Ergebnistabelle zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT)</i>	44
<i>Tabelle 10: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu TMEM106B rs1020004 A/G</i>	46
<i>Tabelle 11: Ergebnistabelle zu TMEM106B rs1020004 A/G</i>	48
<i>Tabelle 12: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu PRNP rs1799990 A/G</i>	50
<i>Tabelle 13: Ergebnistabelle zu PRNP rs1799990 A/G</i>	52
<i>Tabelle 14: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu MAPT H1/H2</i>	54
<i>Tabelle 15: Ergebnistabelle zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1)</i>	59
<i>Tabelle 16: Ergebnistabelle zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1)</i>	59
<i>Tabelle 17: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zum STH rs62063857 A/G Polymorphismus</i>	61
<i>Tabelle 18: Ergebnistabelle zu STH rs62063857A/G (GG + GA vs. AA)</i>	64
<i>Tabelle 19: Ergebnistabelle zu STH rs62063857A/G (GG vs. GA + AA)</i>	64
<i>Tabelle 20: Nicht berücksichtigte Polymorphismen</i>	95
<i>Tabelle 21: Fall- und Kontrollgruppen zu den dominanten und rezessiven Modellen des APO E Gens</i>	96
<i>Tabelle 22: Ergebnistabelle für weitere Modelle des APO E Gens</i>	104
<i>Tabelle 23: Rekonstruktion von MAPT H1/H2</i>	110
<i>Tabelle 24: Aktualisierte Tabelle zu MAPT H1/H2; nur bvFTD + PPA</i>	110
<i>Tabelle 25: Aktualisierte Tabelle zu MAPT H1/H2, nur PSP</i>	110

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AOO	Age of Onset
APO E	Apolipoprotein E
bvFTD	behavioriale Variante der Frontotemporalen Demenz
CBD	Kortikobasale Degeneration
CBS	Kortikobasales Syndrom
CHMP2B	Charged Multivesicular Body Protein 2B
CI	Konfidenzintervall
DPR	Dipeptide Repeat Protein
ESCRT	Endosomal Secretory Complex Required for Transport
F	Fallgruppe
FTD	Frontotemporale Demenz
FTD-MND	Frontotemporale Demenz mit Motoneuronen Erkrankung
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration
FTLD-17	Frontotemporale Lobärdegeneration mit Assoziation zu Chromosom 17
FTLD-Tau	Frontotemporale Lobärdegeneration mit Tau-Inklusionen
FTLD-TDP-43	Frontotemporale Lobärdegeneration mit Inklusionen des Transactive Responsive DNA Binding Proteins
FTLD-U	Frontotemporale Lobärdegeneration mit ubiquinierten Einschlüssen
FUS	Fused in Sarcoma
GRN	Granulin Precursor
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie Association Study
hnRNP	heterogener Ribonukleoproteinkomplex
HRE	Hexanucleotide Repeat Expansion
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
K	Kontrollgruppe
kD	Kilodalton
lvPPA	Logopenische Variante der Primär Progressiven Aphasie
MAF	Minor Allele Frequency
MAPT	Microtubuli Associated Protein Tau
n/a	nicht angegeben
nfvPPA	Nicht-flüssige, agrammatische Variante der Primär Progressiven Aphasie
NCI	Neuronale Zytoplasmatische Inklusion
OR	Odds Ratio
PPA	Primär Progressive Aphasie
PRNP	Prion Protein
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
SD	Standardabweichung
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
svPPA	Semantische Variante der Primär Progressiven Aphasie
TARDBP	Transactive Responsive DNA Binding Protein
UPS	Ubiquitin-Proteasom-System
VCP	Valosin-Containing Protein

1 Zusammenfassung

Die Frontotemporale Demenz ist ein Überbegriff für eine Vielzahl neurodegenerativer Krankheitsbilder, deren Zuteilung nicht immer eindeutig ist. Dazu zählen primär die behaviorale Variante und die Primär Progressive Aphasie. Zum erweiterten Kreis gehören auch die Frontotemporale Demenz mit Überschneidung zur Amyotrophen Lateralsklerose, sowie das Kortikobasale Syndrom und die Progressive Supranukleäre Blickparese. Die ursprüngliche Bezeichnung Morbus Pick wird heutzutage nur noch selten verwendet. Häufige Symptome, wie Veränderungen der Persönlichkeit oder Beeinträchtigungen der Sprache, aber auch motorische Auffälligkeiten, gehen hauptsächlich auf eine Atrophie des Stirn- und Schläfenlappens zurück [27] [29] [47]. Die Erkrankung gehört weltweit zur dritthäufigsten Demenz nach der Alzheimer- und der Lewy-Body-Demenz und ist besonders häufig in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen anzutreffen [215]. Laut aktuellem Kenntnisstand ist die Frontotemporale Demenz nicht heilbar und ermöglicht deshalb nur symptomatische Therapieansätze.

Diese Dissertation soll den Einfluss von Polymorphismen auf die genetische Prädisposition bei der Frontotemporalen Demenz untersuchen. Basis dafür sind alle Studien mit Angabe der Verteilung der Genotypen im Apolipoprotein E Gen mit den Allelen Epsilon 2 - 4, zu den Polymorphismen im Transmembran Protein 106B Gen rs1990622 und rs1020004, dem Polymorphismus rs1799990 auf dem Prionen Protein Gen, dem Polymorphismus auf dem Saitohin Genlocus rs62063857 sowie der Verteilung der Haplotypen H1 und H2 im Mikrotubuli Assoziierten Protein Tau Gen, welche in der Online-Datenbank PubMed bis zum 03.03.2021 veröffentlicht wurden. Für jeden Polymorphismus wird jeweils das dominante und rezessive Modell getestet und die Odds Ratio mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet, um eine Aussage über die statistische Signifikanz des Ergebnisses treffen zu können.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sprechen für eine Risikoerhöhung durch das Epsilon 4 Allel des Apolipoprotein E Gens, da sowohl das dominante ($\epsilon_4\epsilon_4 + \epsilon_4\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$) als auch das rezessive ($\epsilon_4\epsilon_4$ vs. $\epsilon_4\epsilon_3 + \epsilon_3\epsilon_3$) Modell statistisch signifikant sind. Die Resultate aus den Analysen zum Allel ϵ_2 sind nicht signifikant. Allein die Ergebnisse des dominanten Modells ($\epsilon_2\epsilon_2 + \epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$) in der asiatischen Fallgruppe sprechen für ein reduziertes Risiko, bei jedoch sehr geringer eingeschlossener Studienzahl. Ebenfalls zeigen beide Modelle des Polymorphismus rs1990622 auf dem Transmembran 106B Gen ein statistisch signifikantes Resultat, wodurch das Minor Allel C ein möglicher protektiver Faktor gegenüber der Entwicklung einer Frontotemporalen Demenz sein könnte. Keine statistische Signifikanz erreichen die Analysen zu den Polymorphismen auf dem Transmembran 106B Gen rs1020004 und Prionenprotein Gen rs1799990. Der H1 Haplotyp des Mikrotubuli Assoziierten Protein Tau Genlocus hingegen scheint das Risiko für eine Frontotemporale Demenz, insbesondere der motorischen Erkrankung der Progressiven Supranukleären Blickparese zu erhöhen. Das dominante Modell (H2H2 + H2H1 vs. H1H1) ist statistisch signifikant, nicht jedoch das Rezessive (H2H2 vs. H2H1 + H1H1). Die Ergebnisse werden

durch eine Analyse des Saitohin Polymorphismus rs62063857, welcher im Linkage Disequilibrium zu den Mikrotubuli Assoziierten Protein Tau Haplotypen liegt, nicht bestätigt.

2 English Summary

Meta-analysis to the genetic predisposition in frontotemporal dementia on the basis of polymorphisms

Frontotemporal Dementia is a generalized term for a variety of neurodegenerative disease patterns, of which the allocations can be difficult. Included are the primary behavioral variant and the primary progressive aphasia. Frontotemporal dementia with a cross-over to amyotrophic lateral sclerosis as well as the corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy are included in the extension. Even though frontotemporal dementia is sometimes still referred to as Pick's disease, it is today presumed obsolete. Common symptoms including change of personality or problems with speech, also motor syndromes trace back to atrophy of the frontal and temporal lobe [27] [29] [47]. Frontotemporal dementia is ranked third most common behind Alzheimer's and Lewy-Body-dementia. Predominantly, it can be seen among patients aged under 65 years [215]. The lack of a cure for frontotemporal dementia and its spectrum diseases according to current scientific research leaves practitioners with only symptomatic therapeutic options.

The goal of this meta-analysis is to test the influence of polymorphisms on the genetic predisposition of frontotemporal dementia. It is based on all studies published on the online database PubMed until March 3rd 2021 that make a statement about the distribution of the genotypes of apolipoprotein E gene with its alleles Epsilon 2-4, the polymorphisms rs1990622 and rs1020004 on transmembrane protein 106B gene, polymorphism rs1799990 on prion protein gene, rs62063857 located on sitohin gene, as well as the distribution of the haplotypes H1 and H2 within microtubuli-associated protein tau gene. For the dominant and recessive model, the odds ratio with its 95%-confidence interval is being calculated to be able to draw a conclusion on the statistical significance of the result.

The results of this metanalysis suppose a higher risk for the development of frontotemporal dementia for the allele epsilon 4 of the apolipoprotein E gene. Both, the dominant ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$) and the recessive ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$) model show statistical significance. No significant results are found for the models of the apolipoprotein E allele $\epsilon 2$. Only the dominant model concerning the Asian subgroup ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$) implies a possible reduction of risk, keeping the low number of studies included in mind. The transmembrane protein 106B polymorphism rs1990622 shows statistical significance in both the dominant and recessive model. Hence the minor allele C can be determined as a protective factor against frontotemporal dementia development. The analysis of transmembrane protein 106B rs1020004 as well as prion protein rs1799990 is not statistically significant. The haplotype analysis of H1 and H2 of the microtubule-associated protein tau gene indicates a higher risk for people carrying the H1 haplotype, especially for patients suffering from progressive supranuclear palsy. The dominant model (H2H2 + H2H1 vs. H1H1) reveals statistical significance, whereas the recessive model (H2H2 vs. H2H1 + H1H1) doesn't. Unfortunately, these findings cannot be replicated by analyzing the sitohin polymorphism rs62063857, which lies in complete linkage disequilibrium with the microtubule-associated protein tau haplotypes.

3 Einleitung

3.1 Begriffsdefinition, Epidemiologie und Ätiologie

Historisch geht die Frontotemporale Demenz (FTD) auf den Neurologen und Psychiater Arnold Pick zurück. Dieser beschreibt 1892 einen Patienten mit Aphasie als auch Wesensveränderungen und bringt dies in den Zusammenhang zur pathologisch nachgewiesenen Degeneration des Stirn- und Schläfenlappens. 1911 weist Alois Alzheimer mittels Silberfärbung Einschlusskörper im Zytoplasma von Nervenzellen nach, welchen er den Namen „Pick-Körper“ gibt. Diese prägen schließlich den gegenwärtig nicht mehr verwendeten Begriff Morbus Pick. Heutzutage wird der Terminus der FTD vor allem im klinischen Alltag verwendet, wohingegen sich der Begriff Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) auf die neuropathologische Definition bezieht [4] [29]. Unter dem Begriff der FTD werden, je nach Quelle, unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefasst. Die zwei Hauptgruppen bilden die mit 70% häufigste behaviorale Variante (bvFTD) und die Primär Progressive Aphasie (PPA). Letztere kann in die nicht-flüssige, agrammatische PPA (nfvPPA), semantische PPA (svPPA) und die logopenische PPA (lvPPA) unterteilt werden [72] [166]. Zum erweiterten Spektrum mit hauptsächlich motorischer Symptomatik zählt die FTD mit Überlappungen zur Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), auch FTD mit Motoneuronenerkrankung (FTD-MND) genannt [153]. Ebenfalls eingerechnet werden die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) und das Kortikobasale Syndrom (CBS) [29]. 1994 hat die Lund-Manchester-Gruppe einen der ersten Ansätze eines geeigneten Kriterienkatalogs für die Diagnosestellung der FTD entwickelt [75]. Weiterentwickelt haben diesen 1998 die Studiengruppe um *Neary et al.* [146] und 2001 *McKhann et al.* [134].

Nach Morbus Alzheimer und der Lewy-Körper-Demenz gilt die Frontotemporale Demenz als dritthäufigste Demenzform [146]. Bei den unter 65-Jährigen tritt sie nach der Alzheimer-Demenz sogar am zweithäufigsten auf [72], wobei von einer Prävalenz von 10,8 - 22 / 100.000 Einwohnern ausgegangen werden kann [167]. Das Lebenszeitrisko, eine FTD zu entwickeln, liegt bei 1 zu 742 [152].

3.2 Frontotemporale Demenz

3.2.1 Behaviorale FTD

Das Frontalhirn ist Sitz der Persönlichkeit, zuständig für Emotionen, sowie am planenden Denken beteiligt [32]. Temporale Hirnareale hingegen sind zusammen mit dem Hippocampus vor allem Sitz des Gedächtnisses, des Hörens und der Sprachareale Broca und Wernicke [199]. So lassen sich viele der bei der FTD auftretenden Symptome erklären. Aktuelle klinische Diagnosekriterien für die bvFTD hat 2011 das „*International Behavioral Variant FTD Criteria Consortium*“ festgelegt [166], worauf sich die im Folgenden genannten Kriterien berufen. Für die bvFTD, auch Verhaltensform genannt, ist eine starke Wesensveränderung typisch. Auch das Sozialverhalten kann beeinträchtigt sein. Dies äußert sich häufig in Aggressivität und Verlust der Manieren, welches die Patienten selbst allerdings nicht immer bewusst wahrnehmen. Zu weiteren Krankheitszeichen zählen Interessensverlust, Enthemmung mit Distanzlosigkeit gegenüber anderen und Impulskontrollstörungen mit

extremem Risikoverhalten wie zum Beispiel Autorennen oder Diebstahl. Ein sich veränderndes Ess- und Ernährungsverhalten, beispielsweise mit exzessivem Alkoholkonsum oder Essattacken, kann ebenfalls Ausdruck der neurodegenerativen Erkrankung sein. Anders als bei vergleichbaren Demenzen bleibt die Funktion des Gedächtnisses oft anfangs erhalten und verschlechtert sich erst mit zunehmendem Fortschritt der Krankheit [166].

3.2.2 Primär Progressive Aphasie

Die Hauptkomponente der PPA bildet eine zunehmende Beeinträchtigung der Sprachproduktion, sowie des Sprachverständnisses. Zur Beurteilung des Vorliegens einer Primär Progressiven Aphasie können die derzeitigen klinischen Kriterien von *Gorno-Tempini et al.* aus dem Jahr 2011 [72], welche die aktualisierte Version von *Mesulam et al. (2003)* [140] darstellen, herangezogen werden [77]. Diese werden nachfolgend genauer erläutert. Leitsymptom der nfvPPA ist der Agrammatismus mit stockender, telegrammartiger Sprache. Aufgrund einer Sprechapraxie fallen die Patienten mit Veränderungen der Sprechmelodie, des Sprechrhythmus und der Artikulation auf [53]. Ein relativ häufiges Symptom ist das „Tip-of-tongue-Phänomen“. Dieses beschreiben Betroffene als läge das Wort auf der Zunge, könne aber nicht abgerufen werden [72].

Typisch für die svPPA, auch Semantische Demenz genannt, ist der fortschreitende Verlust des Einzelwortverständnisses und Schwierigkeiten bei der Gegenstandsbenennung. Lücken füllt der Patient häufig unwissentlich mit semantischen Paraphrasen. Dies lässt die Sprache zwar flüssig erscheinen, der Inhalt ist jedoch reduziert. Ein weiteres Symptom ist die oberflächliche Dyslexie und Dysgrafie. Weniger beeinträchtigt ist zunächst das Nachsprechen und die Sprachproduktion hinsichtlich Grammatik oder Motorik [72].

Als dritte Form ist die lvPPA bekannt für Wortfindungsstörungen hauptsächlich einzelner Worte. Entstehende Lücken füllen die Patienten mit phonematischen Paraphrasen. Betroffene haben Probleme damit, Sätze nachzusprechen. Auch bei dieser Variante ist die stockende, verlangsamte Sprachform typisch, was die Abgrenzung zur nfvPPA erschwert. Agrammatismus, eine Beeinträchtigung der Sprachproduktion und des Einzelwortverständnisses liegen hierbei jedoch zunächst nicht vor. Auch eine Alzheimer-Demenz kann ursächlich für die lvPPA sein [29] [50] [72] [139]. Alle Formen können im Verlauf in eine bvFTD oder auch eine FTD mit motorischer Beteiligung übergehen [72]

3.3 Erweitertes motorisches Spektrum der Frontotemporalen Demenz

3.3.1 Frontotemporale Demenz mit Amyotropher Lateralsklerose

Etwa 15% der Patienten mit FTD weisen zusätzlich eine Symptomatik ähnlich der ALS auf [120]. Die überarbeiteten *Strong-Kriterien* für FTD-ALS [197] können bei der Diagnosestellung unterstützend herangezogen werden [120] [121]. Klinisch präsentiert sich die ALS aufgrund einer Degeneration des 1. Motoneurons mit spastischen Paresen. Gleichzeitig kommt es wegen einer Schädigung des 2. Motoneurons zu schlaffen Lähmungen. Typische Symptome sind eine Muskelschwäche mit Faszikulationen oder auch spastischen Verkrampfungen. Bei

Hirnnervenbefall treten durch Lähmung der Zungen- und Schlundmuskulatur Dysphagie und Dysarthrie auf. Auch Fibrillationen der Zunge sind typisch [30].

3.3.2 Kortikobasales Syndrom und Progressive Supranukleäre Blickparese

Das CBS und die PSP werden dem Formenkreis der atypischen oder auch Parkinson-Plus-Syndrome zugeordnet und zeigen oft Überlappungen zur Symptomatik der bvFTD oder der PPA. Aufgrund ihres Auftretens durch Mutationen im Microtubuli Associated Protein Tau (MAPT) Gen auf Chromosom 17 werden sie auch unter dem Begriff FTDP-17 zusammengefasst. Beide Erkrankungen gehören wegen ihres neuropathologischen Erscheinungsbildes mit Tau-Inklusionen zu den Tauopathien [114].

Das CBS wird pathologisch auch als Kortikobasale Degeneration (CBD) bezeichnet. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien zeigen circa 10% der Patienten zusätzliche Symptome einer bvFTD, sowie 5% der Patienten zusätzlich Symptome einer nvPPA [114]. Parkinson-Symptome, wie Rigidität und Akinesie, betreffen meist zunächst nur eine Körperhälfte und breiten sich erst im Verlauf auf den gesamten Körper aus. Die sogenannte Körpergliedapraxie bezeichnet den Verlust der willkürlichen Steuerung einer Extremität und der Ausführung gezielter Bewegungen. Auch das „Alien-Limb-Phänomen“ ist typisch, was die eigene Extremität als nicht mehr zum eigenen Körper zugehörig erscheinen lässt [114]. Bei etwa 40% der Patienten zeigt sich eine Überlappung zur Symptomatik der PSP [7].

Gängige Diagnosekriterien für die PSP sind zum Beispiel die des „*National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and the Society for PSP, Inc. (SPSP)*“ [118], an denen sich in der sich anschließenden Erläuterung orientiert wird. Etwa 15% der Patienten mit PSP zeigen ein Krankheitsbild mit zusätzlichen Symptomen der bvFTD [114]. Namensgebend für die PSP ist das Auftreten von Lähmungen der Augenmuskulatur in horizontaler und vertikaler Richtung. Ursache dafür ist das Zugrundegehen wichtiger Kerngebiete des dorsalen Mesencephalons, wie beispielsweise der Pars reticulata der Substantia nigra [69]. Dies beschreiben die Patienten häufig mit Problemen bei alltäglichen Dingen, wie zum Beispiel des Lesens oder Autofahrens. Am häufigsten präsentiert sich die Erkrankung jedoch in Form des ehemaligen Richardson-Syndrom. Patienten fallen mit Stürzen, ausgelöst durch eine Gang- und Standunsicherheit, auf. Aufgrund einer Beeinträchtigung der für die Sprachproduktion zuständigen Muskulatur, erscheint das Sprechen verlangsamt. Auch Schluckbeschwerden können auftreten. Weitere seltenere Subgruppen lassen sich differenzieren. Dazu zählt die PSP-P mit isolierten Parkinson-Symptomen [223]. Ebenso hinzugezählt wird die PSP mit reiner Akinesie und Gangblockaden (PSP-PAGF), sowie Überschneidungen mit der PPA (PSP-PNFA) oder dem CBS (PSP-CBS). Auch Kombinationen mit der zerebellären Ataxie sind bekannt (PSP-C) [114].

3.4 Genetik

Bei der FTD wird zwischen der sporadischen und familiär vererbten Form differenziert. Die Daten zu Patienten, die eine familiäre Historie der FTD aufweisen, schwanken stark zwischen 30% und 50% [14] [174]. Davon

entfallen etwa 10% - 27% auf einen autosomal-dominanten Erbgang [174] [182]. Innerhalb des FTD-Krankheitsspektrums bestehen jedoch große Unterschiede. Am häufigsten wird die FTD-ALS mit fast 60% familiär vererbt [70]. Mutationen in den folgenden drei Genen gelten als wichtigste Auslöser der familiär vererbten Form der FTD [224]:

- Chromosome 9 open-reading frame 72 (C9orf72) [46]
- Granulin Precursor (GRN) [10]
- MAPT [158] [174]

Weitere Gene, welche durch eine Mutation die Entstehung der FTD auslösen können, sind unter anderem Valosin-Containing Protein (VCP), Transactive Reactive DNA-binding protein (TARDBP), Charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) und Fused in Sarcoma (FUS).

3.4.1 C9orf72

Auf dem kurzen Arm des offenen Leserasters von Chromosom 9 liegt das C9orf72-Gen an Position 9p21.2 [194]. Durch alternatives Spleißen entstehen drei unterschiedliche Transkriptions-Varianten, welche entweder eine nicht-codierende Hexanukleotid-Wiederholungsstruktur (HRE) GGGGCC (G4C2) im ersten Intron (Variante eins + drei) oder in der Promotorregion (Variante zwei) besitzen. Ihre Translation führt zur Entstehung zweier Isoformen [11] [46] [169]. In gesunden Personen variiert die Häufigkeit der HRE zwischen 2 und 23. Durch Mutationen in C9orf72 können diese auf 700 und 1600 Repetitionen ansteigen. Eine Pathogenität ist ab etwa einer Wiederholungshäufigkeit von 30 zu erwarten [46]. Die durch Transkription der pathologisch erweiterten HRE entstehende RNA kann sich im Zellkern zu sogenannten RNA-Foci formen. Diese besitzen die Fähigkeit, RNA-Bindungsproteine einzufangen und so in die Genexpression einzugreifen [141] [168]. Obwohl die HRE in den Varianten eins und drei durch ihre intronale Lage eigentlich in einer nicht für die Genexpression zugänglichen Region lokalisiert ist, können über spezielle Translationsvorgänge fünf verschiedene Polymere, auch Dipeptid-Wiederholungs-Proteine (DRP) genannt, entstehen. Typischerweise kommt es durch die verlängerte HRE auf dem C9orf72-Gen zur Entstehung der FTLD mit Inklusionen des TDP-43-Proteins (FTLD-TDP-43). Zum aktuellen Zeitpunkt ist jedoch nicht klar, welcher Pathomechanismus letztendlich die Erkrankung auslöst. Diskutiert werden der Verlust des C9orf72-Proteins durch „loss-of-function“-Mutation oder die durch „gain-of-function“-Mutationen entstehenden DRP, welche selbst einen toxischem Effekt haben könnten [95] [124] [131] [141] [179] [183] [219].

Die HRE im C9orf72-Gen gilt als häufigste Ursache der Entstehung der ALS und der familiären FTD-ALS (11,7% - 47,8%) in der kaukasischen Bevölkerung [46]. Zum Vergleich: Bei der familiär vererbten FTD ohne motorische Beteiligung liegt der Prozentsatz in einer durchgeführten Studie bei 8,4%, bei der sporadischen FTD-ALS bei 18,5% und der sporadischen FTD bei 3,6% [210].

3.4.2 GRN

Das cysteininhaltige Glycoprotein Progranulin entsteht durch Transkription der 13 Exons des GRN-Genabschnitts auf Chromosom 17q21.31 und ist das Vorläuferprotein des Granulins. Es wird zu großen Teilen als Wachstumsfaktor in Geweben mit hoher Proliferationsrate exprimiert. So ist es in den Epithelien an der Wundheilung beteiligt und auch in Tumorgewebe für die hohe Mitoserate verantwortlich [78]. Als neurotropher Faktor wird ihm in Nerven- und Gliazellen eine neuroprotektorische Wirkung zugeschrieben [207]. Indem Progranulin von Makrophagen sezerniert wird, nimmt es durch Hemmung von Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptoren im Immunsystem eine entzündungshemmende Rolle ein [200]. Auch in Lyso- und Endosomen der Nervenzellen ist Progranulin zu finden und liegt dort unter anderem in der Nähe des Transmembranproteins 106B (TMEM106B). Die endgültige Funktion dieser Lokalisation ist zum aktuellen Zeitpunkt allerdings nicht eindeutig geklärt [29] [42] [86] [201]. Derzeit sind über 70 Mutationen im GRN-Genlocus bekannt, bei denen es sich meist um Null-Mutationen handelt. Durch diese Art der Mutationen wird das Protein im Anschluss nicht mehr oder fehlerhaft exprimiert, weshalb sie auch als „loss-of-function“-Mutationen bezeichnet werden [74]. Sie führen durch Haploinsuffizienz zur Reduktion der Progranulin-Spiegel und ermöglichen so die Entstehung der FTLD-TDP-43 [10] [41].

3.4.3 MAPT

Tau gehört zur Gruppe der Mikrotubuli assoziierten Proteine. Das Gen ist auf Chromosom 17q21 lokalisiert und setzt sich aus 16 Exonen zusammen. Über eine Interaktion mit den Mikrotubuli trägt es hauptsächlich zur Stabilisierung des Zytoskeletts bei. Des Weiteren kommuniziert es mit Tubulin und überwacht so Transportprozesse innerhalb der Zelle. Besonders häufig wird Tau im peripheren Nervensystem, insbesondere in den Axonen der Neuronen, exprimiert [82] [220]. Durch alternatives Spleißen der Exons zwei, drei und zehn entstehen sechs verschiedene Isoformen des Tau [68]. Von besonderer Relevanz ist das Spleißen des Exons zehn, welches zur Bildung zweier Untergruppen führt. Drei der sechs Isoformen erhalten dadurch je drei Tandem-Wiederholungen (3R) in der Mikrotubuli-Bindungs-Domäne. Die drei anderen weisen anschließend vier (4R) dieser Wiederholungen im Carboxy-Terminus auf. Zusätzlich erfolgt ein alternatives Spleißen der Exons zwei und drei. Dadurch werden in manche Isoformen zusätzliche Aminosäureeinheiten eingebaut, wodurch eine weitere Differenzierung in 1N, 2N oder 0N erfolgen kann. Im peripheren Nervensystem gibt es zwei weitere Isoformen, welche entweder nur Exon vier A oder zusätzlich Exon sechs besitzen [24] [65] [89] [213].

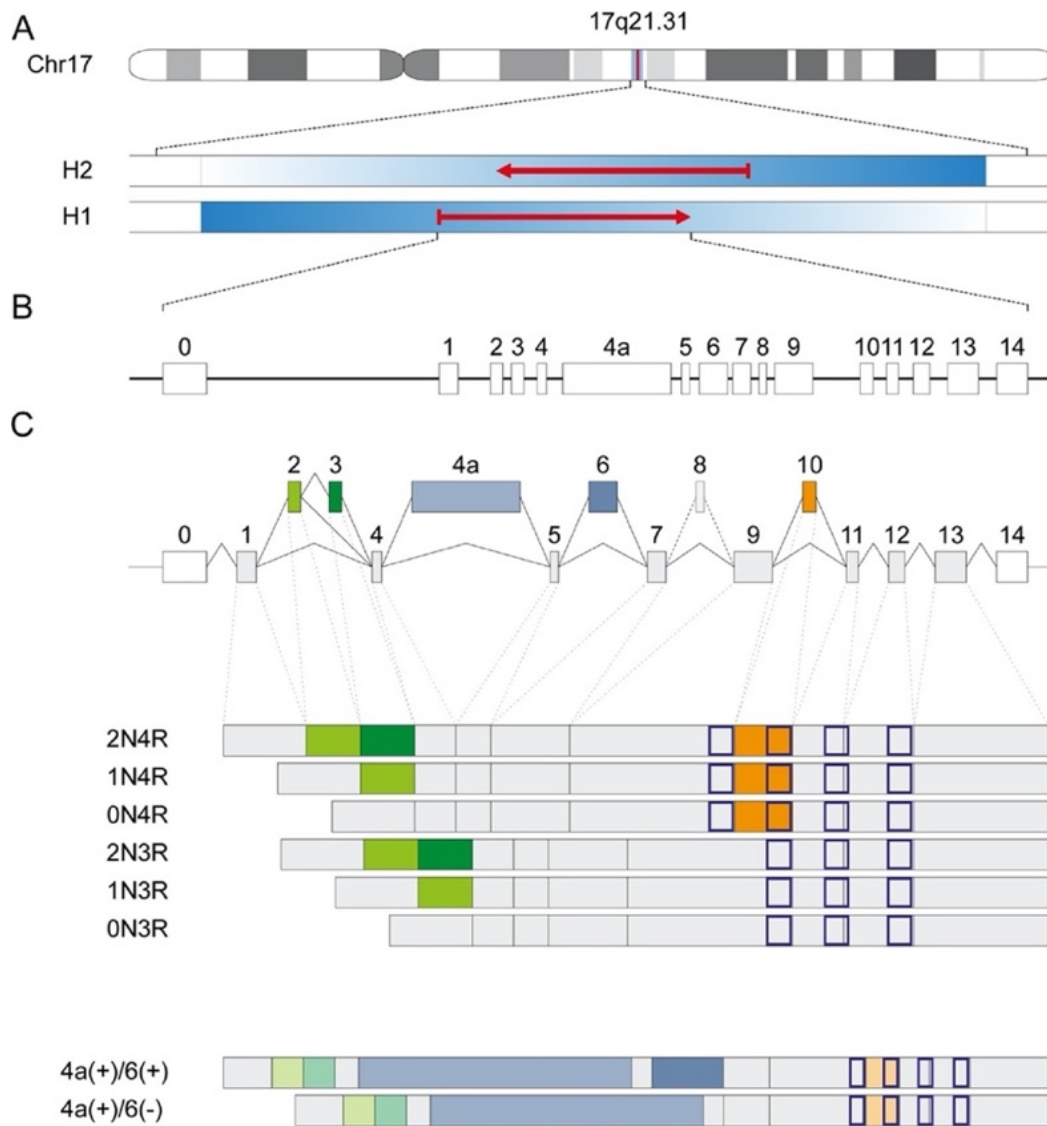


Abbildung 1: MAPT-Genlocus mit sechs Isoformen und zwei Haplotypen [6]

Die bereits über 50 bekannten Mutationen beeinflussen die Bindungsfähigkeit zwischen Tau und den Mikrotubuli oder verschieben das 3-R/4-R-Verhältnis [108] [155] [196]. Veränderungen am Protein Tau werden dabei wahrscheinlich durch posttranslationale Modifikationen, meist in Nähe zur Bindungsstelle der Mikrotubuli, ausgelöst. Durch Hyperphosphorylierung kommt es möglicherweise zur Verdeckung der Andockstellen für Mikrotubuli, weshalb diese nicht mehr akkurat binden können. Ein weiterer durch Hyperphosphorylierung ausgelöster Prozess ist die Fehlfaltung von Tau und schließlich dessen Ablagerung als neurotoxischer und nicht-auflösbarer Einschluss in den Neuronen [108]. Im Rahmen eines autosomal-dominanten Erbgangs kommt es schließlich zur Auslösung der Krankheitsbilder des FTLD-Spektrums. Die Bezeichnung FTLD-17 resultiert aus der Lage des MAPT-Gens auf Chromosom 17 [61] [89] [162] [222]. Die familiär über das MAPT-Gen vererbten Krankheitsbilder unterscheiden sich jedoch sowohl vom klinischen als auch vom pathologischen Bild her kaum von der sporadischen Form. Deshalb existiert die Meinung, dass der Begriff FTLD-17 zugunsten einer

Unterscheidung zwischen familiärer und sporadischer Form der Tauopathien des FTLD-Spektrums verlassen werden sollte [60].

Der MAPT-Genlocus besteht aus zwei erweiterten Haplotypen H1 und H2, welche den gesamten Genlocus abdecken. Nachdem eine Assoziation des Dinukleotidpolymorphismus A0 und der PSP festgestellt wurde [37], fand man bei genauerer Sequenzierung des Genlocus mindestens acht weitere SNPs, welche alle im Linkage Disequilibrium (LD) zueinander liegen [9] [91]. Etwa 95% der Haplotypen abdeckend, können H1 und H2 vor allem durch fünf verschiedene Polymorphismen (rs1467967, rs242557, rs3785883, rs2471738, rs7521) und eine aus 238 Aminosäuren bestehende Deletion in Intron 9 in H2 (del-In9) beschrieben werden [193]. Diese werden als „haplotype tagging SNPs“ bezeichnet. Zur Differenzierung dient hauptsächlich eine aus 900 Kilobasen bestehende Inversion, welche im Haplotyp H2 umgekehrt ist [193]. Interessanterweise ist der Haplotyp H2 in der europäischen Bevölkerung deutlich häufiger zu identifizieren, als in der asiatischen und afrikanischen Bevölkerung, wo er kaum präsent ist [193].

H1 zeigt eine starke Assoziation zu den Tauopathien CBD und PSP durch eine vermehrte Expression der 4-R-Isoform [9] [157]. Für Patienten mit bvFTD oder PPA ist dieser Zusammenhang aktuell nicht bewiesen. Möglicherweise besteht eine Interaktion mit dem Apolipoprotein E Gen (APO E) [66] [213].

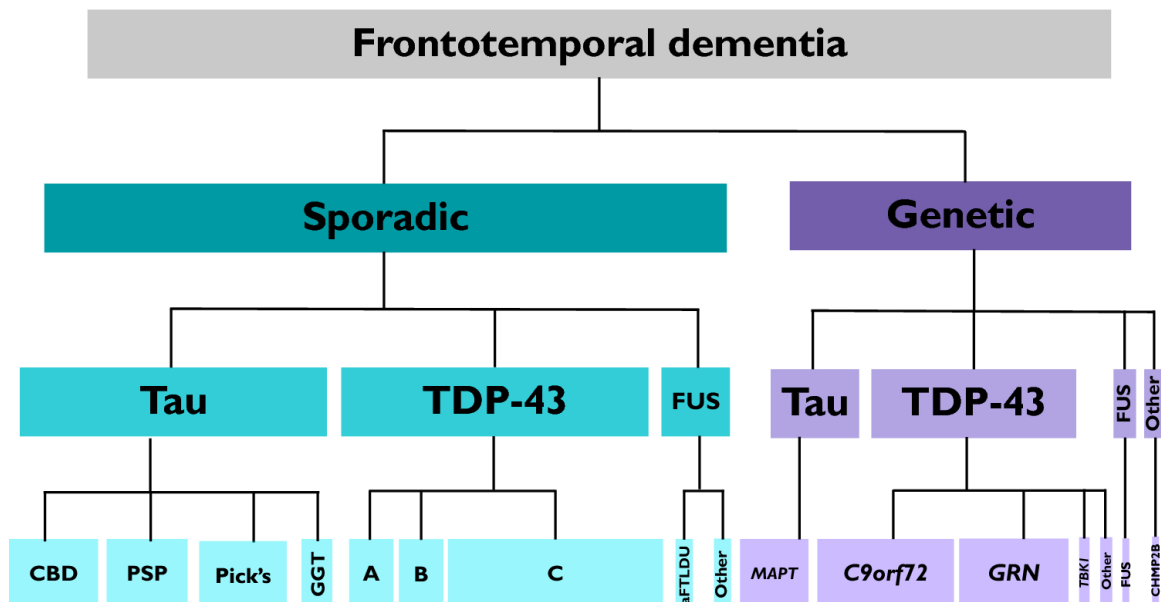


Abbildung 2: Genetik und Neuropathologie der FTLD [73]

3.5 Neuropathologie

Typischerweise kommt es durch Zugrundegehen der Nervenzellen bei Betroffenen zur Atrophie des Stirn- und Schläfenlappens. Mikroskopisch sichtbar ist die schwammartige Auflockerung des Gewebes und eine vermehrte Ansammlung von Gliazellen als Zeichen der Gewebsschädigung vor allem im Kortex [103]. Neuropathologisch

wird die FTLD anhand von Aggregationen unterschiedlicher Proteine im Zytoplasma der Nervenzellen in drei Gruppen unterteilt.

3.5.1 FTLD-Tau

Etwa 45% der Fälle entfallen dabei auf die FTLD mit Tau-Einschlüssen (FTLD-Tau) [107]. Das Protein sammelt sich als hyperphosphoryliertes und dadurch unlösliches Aggregat in den neuronalen Axonen. Eher untypischerweise findet man es zusätzlich in den Gliazellen. Als Auslöser der familiären Form gelten dabei Mutationen des MAPT-Gens. Für jede Tauopathie ist in der neuropathologischen Untersuchung ein typisches Verteilungsmuster erkennbar [125].

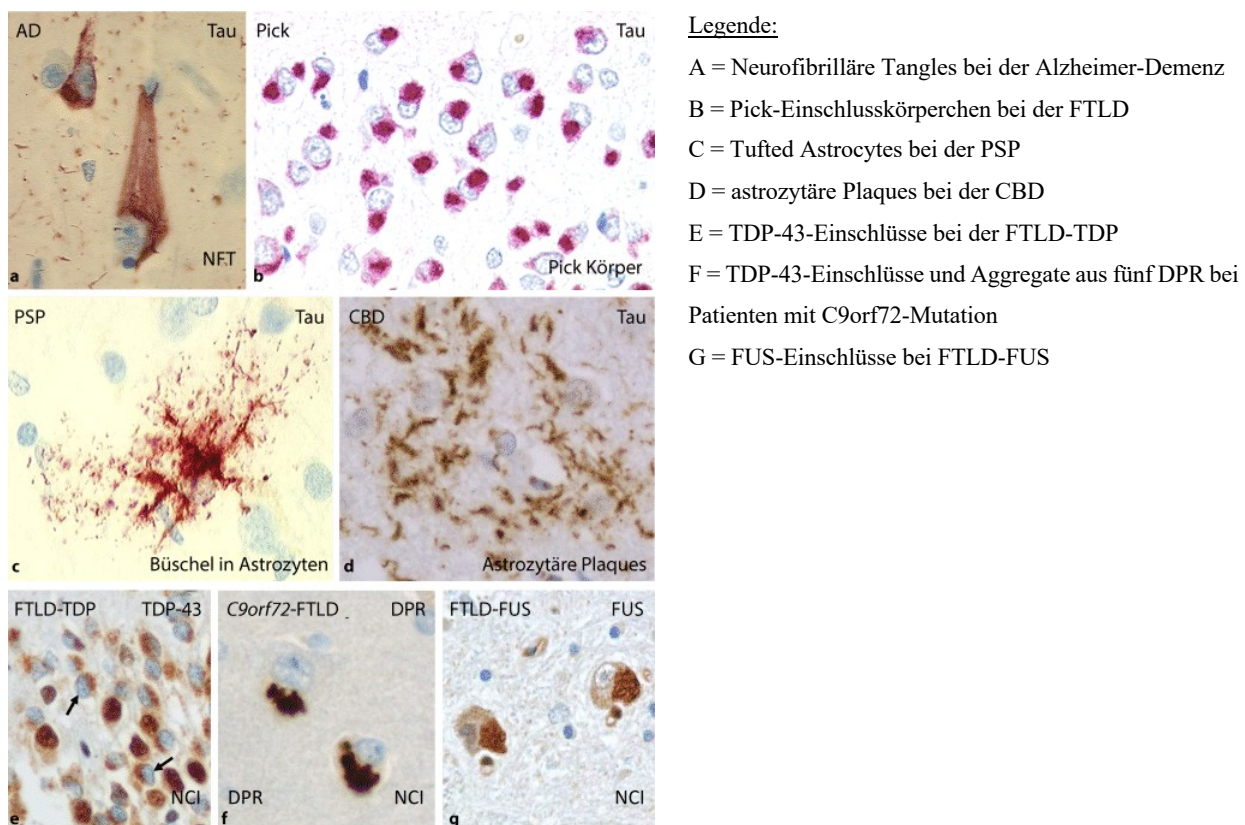


Abbildung 3: Proteinablagerungen bei der FTLD [29]

Bei der familiären und sporadischen Form der bvFTD und der nvPPA kommt es in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus zur Akkumulation der kugelförmigen sogenannten „Pick-Einschlusskörperchen“ und der aufgeblähten „Pick-Zellen“. Typisch sind hierfür drei „tandem repeats“ in der Bindungsdomäne der Mikrotubuli [108] [155]. Auch die CBD und die PSP, mit jeweils vier Tandem-Wiederholungen, gehören zu den FTLD-Tauopathien. Pathognomisch für die PSP sind die „tufted astrocytes“. Dabei handelt es sich um proximale Astrozytenfortsätze mit Tau-Aggregaten, welche dadurch ein büschelförmiges Aussehen erhalten. Ebenfalls durch Tau-Aggregate ausgelöst entstehen als „coiled bodies“ bezeichnete Oligodendrozyten. Selten beschrieben werden PSP-Patienten, die mit Amyloidplaques und Taufibrillen eine pathologische Erscheinung ähnlich der Alzheimer-

Demenz aufweisen. In der Literatur finden sich ebenfalls Patienten, welche in der neuropathologischen Untersuchung das von der Lewy-Body-Demenz bekannte Alpha Synuclein präsentieren. Neben den bei der FTLD typischerweise degenerierten Arealen des Frontal- und Temporallhirns kommt es weiterhin zu Atrophien motorischer Kerngebiete, beispielsweise der Basalganglien. Kennzeichnend für die CBD sind eher distale astrozytäre und gliale Plaques [29] [84].

Weitere 4-R Tauopathien sind die Tauopathie mit globulären glialen Einschlüssen „globular glial tauopathy“ (GGT) und die Silberkörnchenkrankheit „argyrophilic grain disease“ (AGD) [108].

Vergleichend ist in Abbildung drei das neuropathologische Erscheinungsbild der Alzheimer-Demenz abgebildet, bei der sich Tau in Form von Neurofibrillen abgelagert [29].

3.5.2 FTLD-TDP-43

Abgrenzbar davon ist die Tau-negative FTLD-TDP-43, welche durch Aggregationen des 43 Kilodalton (kD) schweren TDP-43-Proteins erkennbar ist. Das aus sechs Exons bestehende zugehörige TARDBP-Gen liegt auf Chromosom 1p36.22. TDP-43 besitzt die Fähigkeit zur Bindung an DNA und RNA. Indem es heterogene Ribonukleoproteinkomplexe (hnRNP) formt, hat es einen entscheidenden Einfluss auf das Spleißen und Prozessieren der RNA [28]. Studienergebnisse zeigen, dass TDP-43 das axonale Wachstum moduliert und somit für die neuronale Plastizität zuständig ist. Durch Phosphorylierung des Carboxy-Endes des TDP-43-Proteins akkumuliert dieses in Form nicht-löslicher, ubiquinierter Aggregate im Zytoplasma von Nerven- und Gliazellen. Dies ist besonders gut in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus im Hippocampus erkennbar [147] [148] [165]. Je höher die Dichte der TDP-43-Inklusionen desto stärker ist der Verlust der Neuronen frontal und temporal ausgeprägt. Am Ende steht der programmierte Zelltod, ausgelöst durch die zytotoxische Aggregatwirkung und den Verlust des Proteins [29]. Die häufigste zu beobachtende daraus entstehende Krankheitsform ist die svFTD. Allerdings können, mit Ausnahme der PSP, auch alle anderen Erkrankungen aus dem Kreis des FTD-Spektrums ausgelöst werden. Nach *Mackenzie et al. (2011)* [127] lässt sich die sporadische FTLD-TDP-43 je nach ursächlicher Mutation weiter in vier Gruppen A-D kategorisieren. Zu den wichtigsten betroffenen Genen zählen C9orf72, GRN, TANK Bindungskinasen 1 (TBK1), VCP, Sequestome-1 (SQSTM1) und TARDBP [96] [105] [127].

3.5.3 FTLD-FUS

Als dritte, ebenfalls Tau-negative Gruppe wird die FTLD-FUS abgegrenzt, die für etwa 5-10% der FTD-Erkrankungen verantwortlich ist und die Entstehung der bvFTD auslöst [51]. Als DNA- und RNA-Bindungsprotein formt das FUS-Protein hnRNP und übernimmt so ähnlich zu TDP-43 wichtige Aufgaben in der RNA-Weiterverarbeitung. Wie auch bei der FTD-TDP-43 löst eine Umverteilung nicht-löslicher Aggregate des Proteins vom Zellkern ins Zytoplasma den Zelluntergang aus. Die Ablagerungen des FUS-Proteins in Form von Stressgranula im Zytoplasma entstehen entweder durch einen Defekt im Transportsystem der Zelle oder eine

posttranslationale Modifikation mit folgender herabgesetzter Löslichkeitsgrenze. Nicht eindeutig feststellbar ist allerdings auch bei diesen Mutationen, ob der Verlust des FUS-Proteins oder die toxischen Aggregate die Auslösung des pathologischen Krankheitsbildes der FTLD-FUS verursachen [29] [126] [165] [166].

Eine Untergruppe der FTLD-FUS bildet die FTLD-U mit Mutationen des CHMP2B-Gens. Durch die Lokalisation auf Chromosom drei wird die entstehende Erkrankung FTD-3 genannt [221].

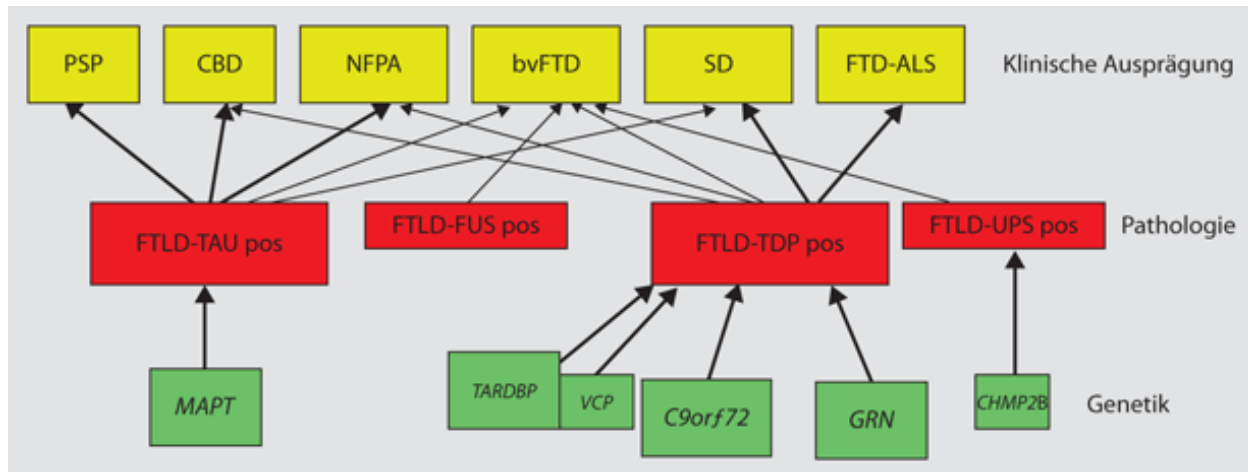


Abbildung 4: Genetisch-pathologisch-klinische Zusammenhänge der FTLD [51]

3.6 Diagnostik

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer FTD sollte zunächst eine ausführliche Anamnese hinsichtlich der aktuellen Symptomatik und eventuell bestehender familiärer Vorgeschichte erfolgen [189]. Wichtig ist es hierbei, je nach bereits bestehendem Progress der Krankheit, frühzeitig die Angehörigen miteinzubeziehen. Auch ein Demenztest kann durchgeführt werden. Zur invasiven Basisdiagnostik gehört eine Blutuntersuchung mit Differenzialblutbild, metabolischem Status inklusive Leber- und Nierenwerten, Vitamin B12-Spiegel und auch die Erhebung der Schilddrüsenwerte. Schilddrüsenerkrankungen gehen möglicherweise mit einem 2,5-fachen Risiko für die Entwicklung einer FTD einher [177]. Eine Liquorentnahme soll infektiöse, toxische und entzündliche Erkrankungen ausschließen. Bisher existieren keine verlässlichen Biomarker, um eine FTD zu erkennen. Messungen des Verhältnisses aus phosphoryliertem Protein Tau und absolutem Tau Protein, welches im Liquor von motorischen FTD-Patienten mit TDP-43-Pathologie verringert zu sein scheint, zeigen aber bereits vielversprechende Ergebnisse [87]. Ein weiterer Ansatz besteht in der Messung von Neurofilamenten, dem sogenannten Neurofilament light chain, sowohl in Blut als auch im Liquor bei präsymptomatischen Patienten in Hinblick auf Krankheitsbeginn, Ausprägung und Überlebensdauer bei vererbter FTD [136] [156]. Neben der Labordiagnostik ist auch eine Bildgebung mittels MRT oder CT bei der Erkennung der frontalen oder temporalen Atrophie hilfreich [176]. Eine Positronen-Emissions-Tomografie stellt die verminderte Durchblutung und den herabgesetzten Glucoseumsatz im frontalen und temporalen Lappen dar [62] [154]. Bei Verdacht auf eine Motoneuronen-Beteiligung sollte eine Elektromyografie angefertigt werden [121].

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen gehören neben anderen Demenzformen wie beispielsweise dem Morbus Alzheimer, der Lewy-Body-Demenz und der Vaskulären Demenz auch psychiatrische Krankheitsbilder (Bipolare Störung, Schizophrenie, Borderline-Störung) [225]. Treten motorische Symptome auf sollte auch ein echtes Parkinson-Syndrom ausgeschlossen werden.

Eine humangenetische Beratung mit Bestimmung des Mutationsstatus ist insbesondere sinnvoll, um Patienten frühzeitig in laufende Studien mit dem Fokus auf Therapieoptionen zu integrieren.

3.7 Therapie

Nach aktuellem Kenntnisstand existiert keine Heilung der FTD, weshalb die Erkrankung lediglich symptomatisch behandelt werden kann. Zu unterscheiden sind die nicht-pharmakologischen von den pharmakologischen Therapieansätzen.

3.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Ein breitgefächertes Therapieansatz ist bei der FTD von großer Bedeutung. So kommen neben Physiotherapie und Ergotherapie besonders bei der sprachbetonten PPA auch die Logopädie in Form der Sprachtherapie zum Einsatz [56] [217]. Frühzeitig sollte auch ein gesetzlicher Vertreter bestimmt werden, da die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung ein erhöhtes Risikoverhalten zum Beispiel in Bezug auf Finanzen, sowie im Umgang mit Alkohol oder Waffen, an den Tag legen. Ziel ist das möglichst lange Aufrechterhalten der Selbstständigkeit Betroffener. Die Übernahme der Verantwortung für eine erkrankte Person kann eine enorme Belastung für den als Vormund bestimmten Menschen bedeuten [170].

3.7.2 Medikamentöse Therapie

Zum aktuellen Zeitpunkt sind keine Medikamente offiziell für die Therapie der FTD zugelassen, weshalb derzeit nur off-label-Präparate im Einsatz sind.

Besonders bei der bvFTD kommen Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer zum Einsatz, um Symptome wie Aggressivität und depressive Verstimmung aber auch die kognitive Funktion zu verbessern [81] [90] [112] [143].

Die bei der Alzheimer-Demenz häufig verwendeten Acetylcholinesterase-Inhibitoren zeigen für die FTD kaum Effekte in Bezug auf Kognition und Verhalten [137] [161]. Einige Medikamente dieser Klasse führen in Studien teilweise sogar zu einer Verschlechterung der Symptomatik [138]. Dies gilt auch für den NMDA-Antagonisten Memantin [49] [211].

Medikamente, die in die dopaminerge Neurotransmitter-Achse eingreifen, zeigen bei der Behandlung der FTD unterschiedliche Ergebnisse. Die Substitution von L-Dopa mit Levodopa/Carbidopa, wie beim Parkinson-Syndrom üblich, ist nur bei der Behandlung der PSP erfolgreich [36] [104].

Für die Medikamentenklasse der Antipsychotika hat die Food and Drug Administration in den USA eine Warnung für den Einsatz bei Demenzerkrankten aufgrund einer erhöhten Mortalität herausgegeben [67].

Große Hoffnungen liegen auf gezielten Therapiemöglichkeiten der je nach des im Genom des Patienten nachgewiesenen Mutation. Bei MAPT- und C9orf72-Mutationsträgern zeigen Forschungsansätze zur Therapie mit Antisense Oligonukleotiden, welche zur Verminderung der Tau-Exprimierung oder der möglicherweise toxischen C9orf72-RNA eingesetzt werden, bereits erfolgsversprechende Ergebnisse [48] [95]. Auch ein Einsatz monoklonaler Antikörper bei vorhandener Mutation im MAPT-Gen wird in Studien untersucht [92]. In Patienten mit GRN-Mutation kommt es zum Verlust des Progranulins. Hier kann eine Gentherapie mit Adenoviren als Vektor Anwendung finden. Weitere Forschung ist jedoch nötig, da es in einer Studie zu einer T-Zell-vermittelter Toxizität im Hippocampus gekommen ist [5] [8].

3.8 Verlauf & Prognose

Der häufigste Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Allerdings gibt es Beschreibungen von Patienten mit bereits im dritten Lebensjahrzehnt einsetzender FTD. Ebenfalls solche, bei denen die Erkrankung erst im Alter von bis zu 85 Jahren auftritt [98].

Die FTD ist eine fatale Prognose mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 11 Jahren vom Auftreten erster Symptome bis zum Versterben der Patienten. Stark abhängig ist dies allerdings von der klinischen Subgruppe. So kommt es bei der FTD-ALS mit etwa 3 Jahren deutlich früher zum Exitus als beispielsweise bei der svPPA, bei der durchschnittlich neun bis zwölf Jahre bis zum Tod vergehen. Todesursache ist häufig eine Pneumonie oder eine Kachexie [39] [172].

3.9 Polymorphismen

3.9.1 APO E ϵ_3/ϵ_4 + ϵ_3/ϵ_2

Das APO E Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosom 19 im menschlichen Genom [128]. Durch Kombination der Polymorphismen rs7412 C/T und rs429358 T/C erhält APO E die drei Allele ϵ_2 , ϵ_3 und ϵ_4 , was die Polymorphismen ϵ_3/ϵ_4 + ϵ_3/ϵ_2 im Gegensatz zu anderen in dieser Metaanalyse betrachteten Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP) zu Dinukleotidpolymorphismen macht [102] [184]. In der Europäischen Bevölkerung ist ϵ_3 mit 70-80% das häufigste Allel [186]. Die sich ausbildenden sechs verschiedene Genotypen sind die drei homozygoten $\epsilon_2\epsilon_2$, $\epsilon_3\epsilon_3$ und $\epsilon_4\epsilon_4$ sowie die drei heterozygoten $\epsilon_2\epsilon_3$, $\epsilon_2\epsilon_4$ und $\epsilon_3\epsilon_4$. Aus ihnen entstehen die Isoformen APO E2-4 [226]. APO E wird von vielen verschiedenen Geweben, wie Leber, Gehirn, Haut und Gewebsmakrophagen, exprimiert. In Lipoproteinstoffwechsel kommt es als Transportprotein zum Einsatz. Das Plasmaprotein bindet an den APO E Rezeptor und ermöglicht so die Aufnahme und Verarbeitung der Lipoproteine VLDL, IDL, HDL sowie der Chylomikronen [128] [129]. Indem es Lipide und Cholesterin zu den Nervenzellen bringt, steht es diesen für Wachstum und Regeneration der Myelinscheiden zur Verfügung [216].

E2 erhöht das Risiko für die familiäre Hyperlipoproteinämie Typ III. Apo E4 geht mit einem gesteigerten Risiko für die Atherosklerose einher und ist der wichtigste genetische Risikofaktor der Alzheimer-Demenz. Möglicherweise entstehen beim Abbau des APO E4 Proteins toxische Produkte, welche Einfluss auf die Mitochondrien und das Zytoskelett nehmen [145]. Dennoch führt das Vorliegen von APO E4 nicht zwangsläufig zu einer Entstehung des Morbus Alzheimer, weshalb die Vermutung eines zusätzlich starken Einflusses der Umwelt und des Lebensstils im Raum steht [83] [16] [132] [180]. Durch den Zusammenhang zur Demenzerkrankung Morbus Alzheimer rückt das Gen auch bei der FTD-Forschung immer mehr in den Fokus.

3.9.2 TMEM106B rs1990622 T/C + rs1020004 A/G

Das TMEM106B-Gen, gelegen auf Chromosom 7p21, codiert für das aus 274 Aminosäuren bestehende glykolisierte integrale Transmembranprotein 106B vom Typ 2. Dieses befindet sich vor allem in den Membranen der Endo- und Lysosomen von Nervenzellen sowie auch der Glia- und Endothelzellen [149]. Die exakte Funktion des Proteins ist zum aktuellen Zeitpunkt unklar. Eine Einflussnahme auf die Größe, die Beweglichkeit und die Reagibilität auf Stress der Lysosomen ist jedoch bewiesen [23] [110] [150] [181]. Da diese eine Rolle im zytoplasmatischen Alterungsprozess der Zelle haben, ist dieses Protein auch bei der neurodegenerativen FTD interessant [192]. Das Protein besitzt fünf verschiedene Glykolisierungsstellen an der luminalen Seite, an welche einfache und komplexe Kohlenhydrate angehängt werden. Durch Verlust des Zuckers an ausgewählten Positionen wird TMEM106B statt in den Vesikelmembranen der Endo- und Lysosomen im Endoplasmatischen Retikulum oder in der Plasmamembran eingebaut und anschließend proteolysiert [110]. Dies steht als pathologischer Prozess bei der FTD-Entstehung im Verdacht [113]. Möglicherweise können defekte Lysosomen den Abbau pathologischer Proteinaggregate verhindern. Interaktionen von TMEM106B mit Proteinen wie CHMP2B, ebenfalls ein genetischer Auslöser der FTD, sind beschrieben [99].

Ein Zusammenhang zwischen dem intronalen Polymorphismus rs1990622 T/C und der FTD wurde 2010 aufgedeckt und das Wildtypallel T als Risikoallel ermittelt [208]. Dieses führt zu einem 13 Jahre früheren Einsetzen der Krankheit bei gleichzeitigen GRN-Mutationsträgern und ebenso zu erniedrigten GRN-Plasmaspiegeln. So besteht die Vermutung, dass TMEM106B das Risiko für eine FTLD-TDP-43 durch Einflussnahme auf die GRN-Bildung modulieren könnte, welches neuroprotektorische Wirkung besitzt [40]. Wenn auch in einem geringeren Ausmaß zeigen Inhaber der HRE Wiederholungsstruktur ebenfalls einen ähnlichen Zusammenhang [10] [41] [59] [164]. Der kodierende SNP rs3173615 C/G, welcher im kompletten LD zu rs1990622 T/C liegt, führt über einen Austausch der Aminosäure Threonin zu Serin an Position 185 zur Entstehung der funktionellen Variante p.T185S. Diese hat Auswirkungen auf die Expression der TMEM106B Proteinlevel und greift somit in das empfindliche Gleichgewicht der Lysosomen ein. Möglicherweise wird darüber der Effekt von 1990622 T/C vermittelt. Auch der SNP rs1020004 A/G liegt im LD zu rs1990622 T/C [149] [206] [209]. In Mäusen hat sich eine Verbesserung der FTD durch Verlust des TMEM106B-Gens gezeigt, was dieses Gen als potenziellen therapeutischen Angriffspunkt in den Fokus rückt. Allerdings zeigen sich bei älteren Mäusen

durch Demyelinisierung bedingte Lähmungserscheinungen. Deshalb sollten die bisherigen Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden [229].

3.9.3 PRNP rs1799990 A/G

Das Prionenprotein-Gen (PRNP) liegt auf Chromosom 20p13. Das 253 Aminosäuren lange Prionenprotein wird zweifach glykosyliert und ist über einen Glycosylphosphatidylinositol-Anker in der Zellmembran an zellulären Signalkaskaden beteiligt [117] [144]. Primär wird es im Nervensystem in den Neuronen und Gliazellen exprimiert, ist aber beispielsweise auch in der Lunge, dem Herzen oder den Nieren zu finden [12] [109]. Bekannt ist das PRNP-Gen als Risikofaktor für die Prionenerkrankung Creutzfeld-Jakob, bei der sich fehlgefaltete Isoformen des Prionenproteins im zentralen Nervensystem ablagern [130]. Die genaue Funktion ist aktuell nicht eindeutig geklärt [135]. Forschungsarbeiten weisen aber darauf hin, dass es möglicherweise als zellulärer Kupferligand fungieren könnte oder Einfluss auf zytotoxische Prozesse nimmt [25] [26]. Eine andere Studie deutet hingegen auf einen möglichen und damit widersprüchlichen Schutz von Nervenzellen an [22]. Neuropathologische Untersuchungen zeigen, dass das Prionenprotein möglicherweise mit dem Tau-Protein eine Bindung eingeht und somit auch bei der FTD als Tauopathie eine Rolle spielen könnte [106].

Der Polymorphismus rs1799990 A/G im Codon 129 führt durch einen Basenaustausch von Adenin zu Guanin zu einer Substitution der Aminosäuren Methionin zu Valin, weshalb auch der Name Met129Val üblich ist. Der SNP hat einen entscheidenden Einfluss auf den klinischen Phänotypen der Prionenerkrankung, da über ihn das dreidimensionale Aussehen der pathogenen Isoformen beeinflusst wird [116] [202]. Zudem besteht der Verdacht, dass es bei Patienten mit homozygotem AA-Status und gleichzeitig vorliegender Mutation c.709-1G>A zu einem früheren Einsetzen der FTD kommt [142].

3.9.4 STH rs62063857 A/G

Das Saitohin-Gen (STH) liegt in einem Intron zwischen den Exonen 9 und 10 des Tau-Gens an Position 17q21.31. Der Name leitet sich ab vom Namen des Entdeckers Dr. Tsunao Saitoh und wurde ihm und seinem Labor zu Ehren vergeben [151]. Funktionen sind derzeit unbekannt. Aufgrund der Lokalisation auf dem MAPT-Genlocus und dadurch der Nähe zu dessen wichtiger Spleißregion in Exon zehn erscheint eine Verbindung zur Entstehung der unterschiedlichen Tau-Isoformen 3-R und 4-R möglich [122]. Der SNP rs62063857 bedingt eine Basen-Substitution von Adenin zu Guanin, was zu einem Austausch der Aminosäuren Glutamin (Q) zu Arginin (R) an Position sieben führt und dem Polymorphismus dadurch den Namen Q7R gibt [122]. Das A-Allel liegt in völligem LD mit dem Haplotypen H1 des MAPT-Gens, Allel G mit dem Haplotypen H2. Neben der Entstehung der Late Onset Alzheimers Disease scheint dieser SNP auch bei der FTD, insbesondere der Subgruppe PSP, eine entscheidende Rolle zu spielen [38] [214]. So kann beispielsweise der Haplotyp H2, in LD zu dem Allel G, zu einer Minderdurchblutung der präfrontalen Kortex zu führen, welcher bei der FTD beeinträchtigt ist [20].

Zusammen mit dem Polymorphismus 5-HTTLPR in der Promotorregion des Serotonin-Transporter-Gens könnte Q7R zudem einen Einfluss auf den bei der Alzheimer-Demenz wichtigen Serotonin-Haushalt haben [122].

4 Metaanalyse: Material und Methoden

4.1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Literaturrecherche für diese Metaanalyse zur FTD zeigt, dass die Erkrankung besonders im Vergleich zu anderen Demenzen wie beispielsweise der Alzheimer-Demenz deutlich schlechter erforscht ist. Fundiertere Kenntnisse über Polymorphismen und deren Einfluss auf das Risiko der Entwicklung einer FTD könnten jedoch hilfreiche Informationen für zukünftige Früherkennungsmaßnahmen und Therapieansätze bereitstellen.

Die bisher zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten weisen teils sehr widersprüchliche Ergebnisse auf. Studien mit geringer Fallzahl könnten nur eine mögliche Ursache dafür sein. Hinzu kommt, dass häufig zu einem SNP jeweils nur wenige Arbeiten existieren.

Diese Dissertation hat sich zum Ziel gesetzt, die Einflussnahme der bisher im Zusammenhang zur FTD bekannten Polymorphismen auf die Krankheitsentstehung zu untersuchen. Grundlage bilden alle zu diesem Thema auffindbaren veröffentlichten Studien. Sie werden in dieser Metaanalyse vereint, um den aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft zu präsentieren.

4.2 Literatursuche und Auswahlkriterien

Basis für die Literaturrecherche ist die Online-Datenbank PubMed. Um sich einen Überblick über die Thematik zu verschaffen werden unter dem allgemeinen Suchterm „Frontotemporal dementia and genetic polymorphisms“ orientierend Studien zur FTD gesucht. Hierbei ergibt sich in der ersten Datensichtung eine Gesamtzahl von 279 Arbeiten (zuletzt am 21.07.2020). Diese werden sorgfältig gelesen und auf ihre Relevanz für die in dieser Metaanalyse untersuchten SNPs und Haplotypen untersucht.

In einem ersten Schritt werden alle Arbeiten ausgeschlossen, die sich inhaltlich mit der falschen Thematik wie beispielsweise einer anderen Demenzform beschäftigen. Ebenfalls nicht eingeschlossen werden Arbeiten, welche keine Analysen zu Polymorphismen durchführen. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten und Zufallsfehler möglichst gering zu halten, werden nur Fall-Kontroll-Studien oder genomweite Assoziationsstudien (GWAS) im Fall-Kontroll-Modell mit einer Mindestanzahl von 30 Studienteilnehmern in der Fall- und Kontrollgruppe in die Metaanalyse einbezogen. Die Mindestzahl der pro SNP vorhandener Studien liegt bei vier. Es werden keine Polymorphismen untersucht zu denen seit der letzten Metaanalyse keine neuen Studien veröffentlicht sind. Es erfolgt ein Ausschluss der Duplikate und Arbeiten ohne Volltextzugriff. Dokumente, die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst sind oder tierische Versuchsobjekte untersuchen, werden nicht in die Metaanalyse aufgenommen. Analysen einzelner Familien kommen nicht infrage, jedoch Studien zur familiären Form der FTD bei denen jeweils nur ein Patient aus jeder Familie untersucht wird. Ebenfalls werden alle relevanten Arbeiten zur sporadischen Form der FTD aufgenommen. Bei der Analyse verschiedener Krankheitsbilder innerhalb einer Studie werden nur die Daten extrahiert, welche die FTD oder eine der zuvor definierten Erkrankungen des FTD-Spektrums betreffen. Umfasst die Fallgruppe unterschiedliche FTD-Subgruppen, werden die Fallzahlen zunächst als Einheit zusammengefasst und danach in Sensitivitätsanalysen getrennt voneinander begutachtet. Hierfür sind

die unterschiedlichen sich ergebenden Fallzahlen in Tabellen im Anhang der Metaanalyse einsehbar. Dies führt zum Einschluss der SNPs TMEM106B rs1990622 T/C und rs1020004 A/G, PRNP rs1799990 A/G und STH rs62063857 A/G. Zusätzlich werden die APO E Dinukleotidpolymorphismen $\epsilon 3/\epsilon 4$ und $\epsilon 3/\epsilon 2$ sowie die auf dem MAPT-Genlocus gelegenen Haplotypen H1 und H2 in die Analyse mitaufgenommen. Anschließend erfolgen eine gezielte MeSH-Term-Suche und eine Quellenrecherche, um mögliche weitere relevante Studien zu identifizieren.

Die MeSH-Term-Suche nach dem APO E Gen in der Datenbank PubMed wird mit folgenden Schlagwörtern durchgeführt: ("Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh]) OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh]) AND "Apolipoproteins E"[Mesh]) (Letzte Suche: 19.02.2021, 11.12 Uhr) und ergibt 57 Ergebnisse. Zwei werden nach gründlicher Lektüre in der Metaanalyse berücksichtigt [93] [102]. Zusätzlich werden drei Studien über eine Analyse der Quellen anderer Arbeiten identifiziert [33] [52] [187]. Die Metaanalyse von *Su et al.* [198] aus dem Jahr 2017 beinhaltet 51 Arbeiten, von denen weitere 15 dieser Metaanalyse hinzugefügt werden. Die restlichen Arbeiten wurden aufgrund von Dopplungen (n=13), fehlender Angaben zur Verteilung der Genotypen (n=1), nicht auffindbarer Quelle (n=1), fehlendem Volltextzugriff (n=8), einer Fallzahl < 30 (n=7) und alleiniger Angabe der Allelfrequenzen (n=6) ausgeschlossen. *Su et al. (2017)* [198] untersucht ausschließlich Studien, welche Patienten mit bvFTD und mit PPA betrachten. Da die Definition der FTD nach aktuellem Kenntnisstand sehr viel weiter gefasst werden kann, wird sich in der hier vorliegenden Metaanalyse dafür entschieden, auch die Subgruppen CBS, PSP und FTD-ALS aufzunehmen. In den Übersichtstabellen werden unter der Abkürzung FTD im Folgenden die für die FTD häufigsten Formen bvFTD und PPA zusammengefasst.

Für die übrigen SNPs wird der folgende Mesh-Term zur gezielten Suche eingesetzt:

("Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR "Frontotemporal Dementia With Motor Neuron Disease" [Supplementary Concept]) OR "Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh]) AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]) und jeweils um den Polymorphismus in Form seiner rs-Nummer oder mit Angabe der Lokalisation auf dem DNA-Abschnitt und das jeweilige Gen ergänzt.

Die MeSH-Term-Suche (((("Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR "Frontotemporal Dementia With Motor Neuron Disease" [Supplementary Concept]) OR "Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh]) AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]))) AND "TMEM106B protein, human" [Supplementary Concept] OR rs1990622 OR GRCh38.p12))) (Letzte Suche: 03.03.2021, 11.03 Uhr) in Hinblick auf den Polymorphismus rs1990622 T/C erzielt 42 Treffer, von denen einer in die Metaanalyse eingefügt wird [111]. Durch die gezielte Suche nach „rs1990622“ ergeben sich 27 Treffer, wovon eine weitere Studie aufgenommen wird [119] (Letzte Suche: 03.03.2021, 12.04 Uhr).

Für den Polymorphismus rs1020004 A/G werden die MeSH-Terms (((("Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR "Frontotemporal Dementia With Motor Neuron Disease" [Supplementary Concept]) OR "Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh]) AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]))) AND "TMEM106B protein, human" [Supplementary Concept] OR rs1020004 OR GRCh38.p12) (Letzte Suche: 03.03.2021, 12.18 Uhr) verwendet, was 27 Ergebnisse erzielt. Von diesen kommt jedoch keines in Frage. Wird

die PubMed-Suchleiste mit dem Begriff „rs1020004“ gefüllt, erhält man einen Treffer, der thematisch jedoch nicht passt (Letzte Suche: 03.03.2021, 12.48 Uhr).

Für den Polymorphismus rs1799990 A/G erhält man über die Suche mit den MeSH-Terms (((("Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR "Frontotemporal Dementia With Motor Neuron Disease" [Supplementary Concept]) OR "Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh]) AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh])) AND "PRNP protein, human" [Supplementary Concept])) (Letzte Suche: 03.03.2021, 12.30 Uhr) zwei Treffer, welche jedoch bereits durch die vorangegangene Recherche eingeschlossen sind. Ergänzungen um die MeSH-Terms „rs1799990“, „Met129Val“ oder „GRCh38.p12“ erbringen keine weiteren Ergebnisse. Ebenso wenig die gezielte Suche nach „rs1799990“ (Letzte Suche: 03.03.2021, 12.35 Uhr).

Bei der Suche nach dem SNP rs62063857 A/G im STH-Gen erbringt die MeSH-Term-Suche ((("Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR "Frontotemporal Dementia With Motor Neuron Disease" [Supplementary Concept]) OR "Frontotemporal Lobar Degeneration"[Mesh]) AND ("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[Mesh]) AND rs62063857 OR Q7R OR GRCh38.p12) (Letzte Suche: 03.03.2021, 12.51 Uhr) 33 Resultate. Jedoch kommen keine der gefundenen Studien in Frage. Bei der gezielten Abfrage von „rs62063857“ können von den vier Studien ebenfalls kein weiterer aufgenommen werden (Letzte Suche: 03.03.2021, 13.06 Uhr).

Für MAPT H1/H2 werden neben der ursprünglichen Suche über die Datenbank PubMed über Quellenangaben anderer Studien weitere fünf Arbeiten gefunden [9] [13] [19] [85] [93]. Die MeSH-Term Suche für das APO E Gen zeigt weitere zwei für die Analyse der Haplotypen verwendbare Treffer [33] [52]. Da bereits eine Metaanalyse aus dem Jahr existiert [227], werden deren Quellen gesichtet und so zusätzlich drei verwertbare Studien identifiziert [31] [100] [163]. Insgesamt ergeben sich somit 19 für diese Metaanalyse geeignete Arbeiten.

Für die endgültige Datenextraktion werden die folgenden Informationen entnommen: Der Autor, das Jahr der Veröffentlichung, das Studiendesign, die Fallzahl, Subgruppen mit der jeweiligen Patientenzahl, die Kontrollgruppengröße, das mittlere Alter der Fälle und Kontrollen mit Standardabweichung (SD), der Erkrankungsbeginn der Patienten mit SD (AOO), die Ethnizität, die Diagnosekriterien (klinisch oder pathologisch) mit Angabe der Fallzahl und das Erfüllen des HWE. Für rs1990622 T/C werden auch die Fälle mit vorhandener GRN-Mutation und die Minor Allele Frequency (MAF) in der Patientengruppe ergänzt. Die Haplotypen H1 und H2 definieren sich über unterschiedliche Polymorphismen. Eine Übersicht über die SNPs, welche die Studien jeweils zur Definition von H1 und H2 nutzen, befindet sich im Anhang (Tab.23).

In die Metaanalyse werden schließlich für die auf dem APO E Gen liegenden Polymorphismen 28, für die SNPs rs1990622 T/C und rs1020004 A/G auf dem TMEM106B-Gen je neun und vier, für rs1799990 A/G auf dem PRNP-Gen vier, den STH rs62063857 A/G SNP sechs und für die Haplotypen H1/H2 19 Studien aufgenommen. Im Anhang findet sich eine Übersicht derer Polymorphismen wieder, welche nicht in die Metaanalyse aufgenommen werden (Tab.20). Es sind nur jene aufgeführt, zu denen mindestens zwei Arbeiten verfügbar sind.

4.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wird mit StatsDirect Statistical Software der Version 3.3.5 durchgeführt. Urheber dieses Programms ist die Firma StatsDirect Ltd, 9 Mountwood Road, Birkenhead, Merseyside CH42 8NQ, UK. Die Firmennummer lautet 04399867.

Die Darstellung der Ergebnisse der Metaanalyse erfolgt mithilfe eines Forest Plots. Hierbei kommen zwei Modelle zum Einsatz: Bei einem p-Wert $> 0,05$ im Cochran's Q Test wird auf das Fixed Effects Modell, alias Modell mit festem oder fixiertem Effekt, zurückgegriffen. Das Fixed Effects Modell nimmt an, dass alle Studien einem wahren Effekt unterliegen und dieser innerhalb des Ergebnisses der Metaanalyse abgebildet ist. Abweichungen entstehen durch zufällige nicht beeinflussbare Störfaktoren. Ergibt der Test jedoch einen p-Wert kleiner $0,05$, so wird für die Analyse das Random Effects Modell, auch Modell mit gemischtem Effekt genannt, verwendet. Darin werden nicht nur Effektunterschiede innerhalb der Studien, sondern auch zwischen ihnen berücksichtigt [18].

Die Ergebnisse der Metaanalyse werden mithilfe der Odds Ratio (OR) und des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls (CI) dargestellt. Die OR dient der Aufzeigung eines Zusammenhangs beziehungsweise Verhältnisses zwischen der Fall- und Kontrollgruppe. Liegt die berechnete OR unter dem Wert von Eins, so kann bei Vorlage des untersuchten Genotyps im dominanten oder rezessiven Modell von einer Reduktion des Risikos gegenüber den gesunden Kontrollprobanden ausgegangen werden. Andererseits spricht eine OR größer Eins für ein erhöhtes Risiko der Fallgruppe bei der Krankheitsentstehung. Bei einem Wert von exakt Eins besteht kein Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe [17].

Liegen mindestens fünf Studien zu einem Polymorphismus vor, wird eine Überprüfung auf ein eventuelles Publikationsbias mithilfe des Egger-Tests durchgeführt und dies als Funnel Plot dargestellt. Eine Verzerrung ist bei einem p-Wert $> 0,05$ im Egger-Test und einer symmetrischen Verteilung der Einzelstudien im Funnel Plot mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Je größer die Studienzahl, desto aussagekräftiger das Ergebnis [54].

Es wird jeweils das dominante (homozygote Mutante + heterozygoter Genotyp vs. homozygoter Wildtyp) und das rezessive Modell (homozygote Mutante vs. heterozygoter Genotyp + homozygoter Wildtyp) für jeden Polymorphismus, als auch für die Haplotypen H1 und H2 getestet [115]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die untersuchten Modelle.

Tabelle 1: Überblick über die dominanten und rezessiven Modelle

Polymorphismus	Dominantes Modell	Rezessives Modell
APO E $\epsilon 3/\epsilon 4$ [198]	$\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$	$\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$
APO E $\epsilon 3/\epsilon 2$ [198]	$\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$	$\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$
TMEM106B rs1990622 T/C [40]	CC + CT vs. TT	CC vs. CT + TT
TMEM106B rs1020004 A/G [59]	GG + GA vs. AA	GG vs. GA + AA
PRNP rs1799990 A/G [116]	GG + GA vs. AA	GG vs. GA + AA
MAPT Tau H1/H2 [100]	H2/H2 + H1/H2 vs. H1/H1	H2/H2 vs. H1/H2 + H1/H1
STH rs62063857 A/G [21]	GG + GA vs. AA	GG vs. GA + AA

4.3.1 Linkage Disequilibrium

Das LD bezeichnet zwei stets gemeinsam vererbte verschiedene Genloci innerhalb eines Chromosoms. Dies führt zu einem nicht zufälligen gemeinsamen Erscheinen benachbarter Allele zweier SNPs. Folglich kann eine Prognose zum gegenseitigen Auftreten getroffen werden [188]. So liegen beispielsweise die beiden Polymorphismen rs1990622 T/C und rs1020004 A/G auf dem Gen TMEM106B miteinander im LD [209]. Ebenso rs62063857 A/G mit den Haplotypen H1/H2 [97].

4.3.2 Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Das Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) geht von einer relativ großen idealen Population der Kontrollgruppe aus. Eine wesentliche Voraussetzung ist das zufällige Fortpflanzen untereinander, was über den Fachterminus Panmixie beschrieben wird, und, dass es weder zu Migration, Selektion oder Mutation kommt. Somit bleiben Allel- und Genotypenverteilung in nachkommenden Generationen gleich und der Genpool verändert sich nicht. Der Chi-Quadrat-Test dient der Überprüfung der Kontrollgruppen auf das Erfüllen des HWE. Hierfür kommt in dieser Metaanalyse ein HWE Rechner zum Einsatz. Bei einem p-Wert von $< 0,05$ gilt das HWE als nicht erfüllt. Somit kann in der Kontrollgruppe nicht von einer zufälligen Verteilung der Allele ausgegangen werden. Ein möglicher Effekt anderer SNPs hinsichtlich der Distribution der Allele auf diese Population ist somit möglich [203]. Bei erfülltem HWE kann über die Annahme $p + q = 1$ mithilfe der Formel $p^2 + 2pq + q^2$ die Verteilung der Genotypen berechnet werden. p steht dabei für das Major Allel und q für das Minor Allel [2] [115]. Steht in einer Studie nur die MAF zur Verfügung, muss das HWE erfüllt sein, um über die Formel die Frequenzen des Major Allels und des heterozygoten Genotyps zu berechnen.

4.3.3 Sensitivitätsanalyse

Für Analysen mit mindestens fünf untersuchten Studien können Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Dies erfolgt für Arbeiten, die in der Kontrollgruppe nicht das HWE erfüllen und für Studien, bei denen sich die Genotypenverteilung nur über die angegebene MAF berechnen lässt. Der Grund ist, dass es bei Letzteren trotz Erfüllung des HWE über nicht-signifikante Abweichungen von unter 5% zu unwissentlichen Fehlern bei der Berechnung der Genotypen gekommen sein kann. Weitere Analysen dieser Form werden unter Ausschluss aller

Erkrankungen des motorischen FTD-Spektrums sowie für die Subgruppe PSP in der Analyse der Haplotypen H1/H2 durchgeführt. Das gleiche Vorgehen wird für die Testung des jeweiligen Einflusses der Ethnizität (Kaukasier, Asiaten) angewandt. Für die Sensitivitätsanalyse zu Q7R können nur vier Studien eingeschlossen werden. Aufgrund der großen Relevanz der Fragestellung nach einer eventuellen Signifikanz ohne Studienteilnehmer mit motorischer FTD wird sie dennoch durchgeführt

5 Metaanalyse: Ergebnisse

5.1 APO E

Es werden 29 Studien aus dem Zeitraum 1996 bis 2019 zu den zwei auf dem Apo E Gen gelegenen Polymorphismen gefunden (Tab.2). Dazu zählt auch die Metaanalyse von *Su et al.* aus dem Jahr 2017 [198]. Insgesamt besteht die Fallgruppe aus 2700 Patienten und die Kontrollgruppe aus 11572 Individuen (Tab.2). Mit Ausnahme der Probanden von vier Arbeiten besitzen alle Studienteilnehmer einen kaukasischen Hintergrund (Tab.2). Zwei Studien werden in der chinesischen Bevölkerung durchgeführt [34] [94], zwei weitere in der indischen [44] [93] (Tab.2). Das durchschnittliche Alter der Fallgruppe liegt zwischen 58,7 und 71,7 Jahren (Tab.2). Die weiblichen Probanden machen einen Anteil zwischen 0% und 72,2% aus (Tab.2). Das mittlere Alter der Kontrollgruppe reicht von 59,4 bis 77,8 Jahren (Tab.2). Der weibliche Anteil liegt zwischen 35,5% und 70% (Tab.2). Die Literaturrecherche wird nachfolgend mittels Flussdiagramms dargestellt (Abb.5). Im Anhang findet sich eine Übersicht mit den aktualisierten Fallzahlen der jeweiligen Modelle (Tab.21).

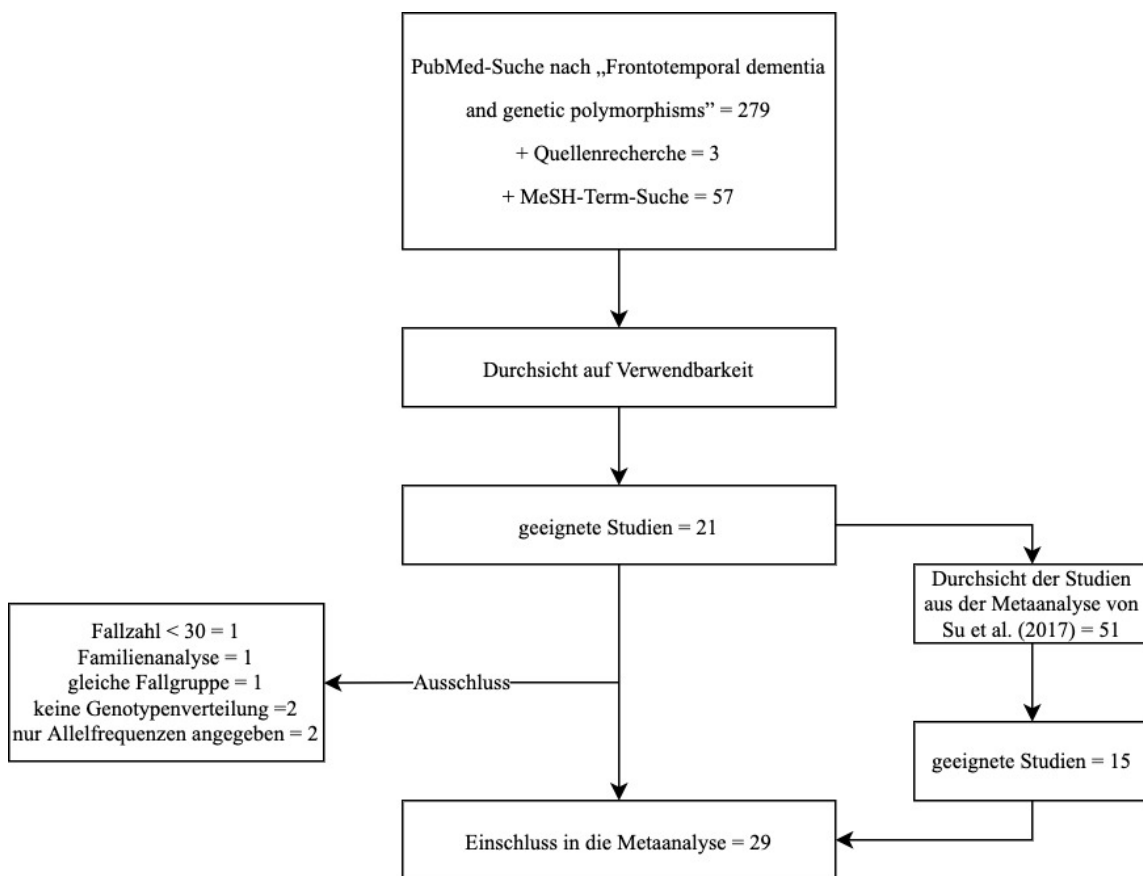


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu APO E ε3/ε4 + ε3/ε2

Tabelle 2: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu APO E ε3/ε4 + ε3/ε2

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose
Dillioth et al. [52]	2019	Fall-Kontroll-Studie	53	FTD	189	67,8 ± 7	n/a	74 ± 8,2	35,8%	59,3%	kaukasisch / Kanada	klinisch
Skillbäck et al. [187]	2018	Fall-Kontroll-Studie	49	FTD	1265	64 ± 9	n/a	73 ± 6	46,9%	62,6%	kaukasisch / Schweden	klinisch
Su et al. [198]	2017	Metaanalyse										
Keogh et al. [102]	2017	Fall-Kontroll-Studie	276	FTD-ALS (245); CBD (14); PSP (17)	359	n/a	FTD-ALS: 59,5 ± 11,7; CBD: 60,1 ± 11,4; PSP: 68,7 ± 12,1	n/a	FTD-ALS: 40,9%; CBD: 21,4%; PSP: 52,9%	35,5%	kaukasisch / UK	pathologisch
Chen et al. [34]	2016	Fall-Kontroll-Studie	82	FTD	1149	n/a	69,4 ± 7,4	59,4 ± 10,1	57,3%	53,9%	China	klinisch
Chio et al. [35]	2016	Fall-Kontroll-Studie	52	FTD-ALS	223	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / Italien	klinisch
Jairani et al. [93]	2016	Fall-Kontroll-Studie	127	FTD	138	64,1 ± 9,5	n/a	65,5 ± 7,4	44,1%	46,4%	Indien	klinisch
Chen et al. [33]	2015	Fall-Kontroll-Studie	224	FTD (168); FTD-ALS (8); PSP (48)	224	FTD: 67; FTD-ALS: 63; PSP: 76	n/a	n/a	FTD: 43,5%; FTD-ALS: 0%; PSP: 60,4%	58%	kaukasisch	n/a
Hernandez et al. [79]	2014	Fall-Kontroll-Studie	168	FTD	3083	71,7 ± 8,6	68,2 ± 8,6	n/a	42,3%	n/a	kaukasisch / Spanien	klinisch + pathologisch (24)
Das et al. [44]	2013	Fall-Kontroll-Studie	81	FTD (26); FTD-ALS (3); CBD (4); PSP (48)	269	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	Indien	klinisch
Ji et al. [94]	2013	Fall-Kontroll-Studie	62	FTD	381	68,8 ± 6,9	n/a	71,6 ± 7,5	58,1%	55,1%	China	klinisch

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose
Premi et al. [160]	2012	Fall-Kontroll-Studie	94	FTD	200	n/a	65,7 ± 9,1	63,8 ± 7,6	54,3%	49%	kaukasisch / Italien	klinisch
Seripa et al. [185]	2012	Fall-Kontroll-Studie	282	FTD	296	67,5 ± 9,1	65,7 ± 9,1	66,3 ± 12,4	51,1%	43,9%	kaukasisch / Italien	klinisch
Seripa et al. [184]	2011	Fall-Kontroll-Studie	86	FTD	99	n/a	69,4 ± 8,4	66,2 ± 7,3	58,1%	49,5%	kaukasisch / Italien	klinisch
Lovati et al. [123]	2010	Fall-Kontroll-Studie	75	FTD	506	n/a	68,7 ± 1,9	68,7 ± 0,6	54,6%	65,4%	kaukasisch / Italien	klinisch
Zintl et al. [230]	2010	Fall-Kontroll-Studie	73	FTD	54	n/a	62,3 ± 12	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / Deutschland	klinisch
Agosta et al. [1]	2009	Fall-Kontroll-Studie	31	FTD	56	58,7 ± 7,6	n/a	66,7 ± 8,5	32,3%	57%	kaukasisch / USA	klinisch + pathologisch (5)
Daniele et al. [43]	2009	Fall-Kontroll-Studie	127	FTD	343	n/a	n/a	n/a	52,8%	48,4%	kaukasisch / Italien	klinisch
Feher et al. [57]	2009	Fall-Kontroll-Studie	38	FTD	164	70 ± 8,3	n/a	71,7 ± 8,5	68,4%	61,6%	kaukasisch / Ungarn	pathologisch
Albani et al. [3]	2008	Fall-Kontroll-Studie	73	FTD	151	n/a	69,4 ± 9,7	67 ± 12	54,8%	59,6%	kaukasisch / Italien	klinisch
Bernadi et al. [13]	2006	Fall-Kontroll-Studie	100	FTD	180	n/a	65,1 ± 9,4	65,2 ± 6,7	47%	53,3%	kaukasisch / Italien	klinisch
Srinivasan et al. [191]	2006	Fall-Kontroll-Studie	191	FTD (161); FTD-ALS (30)	756	n/a	FTD: 60,9 ± 7,6; FTD-ALS: 61,6 ± 6,4	n/a	FTD: 50,3%; FTD-ALS: 36,6%	70%	kaukasisch / UK	klinisch + pathologisch (50)
Riemenschneider et al. [171]	2002	Fall-Kontroll-Studie	52	FTD	182	61,7 ± 7,7	58,7 ± 7,6	63,6 ± 9,3	46,2%	53,3%	kaukasisch / Deutschland	klinisch
Verpillat et al. [212]	2002	Fall-Kontroll-Studie + Metaanalyse	94	FTD	392	n/a	60,6 ± 8,5	62,5 ± 8,7	58,5%	55,1%	kaukasisch / Frankreich	klinisch + pathologisch (3)
Masullo et al. [133]	2001	Fall-Kontroll-Studie	49	FTD (30); FTD-ALS (3); CBD (16)	114	n/a	n/a	59,6 ± 6,9	n/a	n/a	kaukasisch / Italien	klinisch

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose
Kalman et al. [101]	2000	Fall-Kontroll-Studie	36	FTD	79	71 ± 8,4	n/a	71 ± 7,9	72,2%	53,2%	kaukasisch / Ungarn	klinisch + pathologisch
Geschwind et al. [64]	1998	Fall-Kontroll-Studie	33	FTD (18); FTD-ALS (15)	30	n/a	55 ± 11	n/a	51,5%	56,7%	kaukasisch / USA	klinisch + pathologisch (9)
Stevens et al. [195]	1997	Fall-Kontroll-Studie	34	FTD	561	58,7 ± 10,3	52,1 ± 9,2	59,9 ± 2,8	64,7%	58,9%	kaukasisch / Niederlande	klinisch
Gomez-Isla et al. [71]	1996	Fall-Kontroll-Studie	58	FTD (31); PSP (27)	129	FTD: 68,3 ± 13,3; PSP: 70,8 ± 4,4	n/a	77,8 ± 13,5	FTD: 48,4%; PSP: 25,9%	59,9%	kaukasisch / USA	pathologisch
Gesamt			2700		11572							

5.1.1 APO E ε3/ε4

Die Gruppengröße für die Analysen zum dominanten und rezessiven Modell mit Einschluss des Allels ε4 besteht aus 2376 Patienten und aus 9978 Kontrollen (Tab.3 + 4).

Die OR für das dominante Modell ε4ε4 + ε4ε3 vs. ε3ε3, errechnet mit dem Random Effects Modell, liegt bei 1,61 (95%-CI = 1,29 - 2,01) (Abb.6), die des zugehörigen rezessiven Modells ε4ε4 vs. ε4ε3 + ε3ε3, errechnet mit dem Fixed Effects Modell, beträgt 1,87 (95%-CI = 1,36 - 2,58) (Abb.7). Beide Ergebnisse sind somit statistisch signifikant.

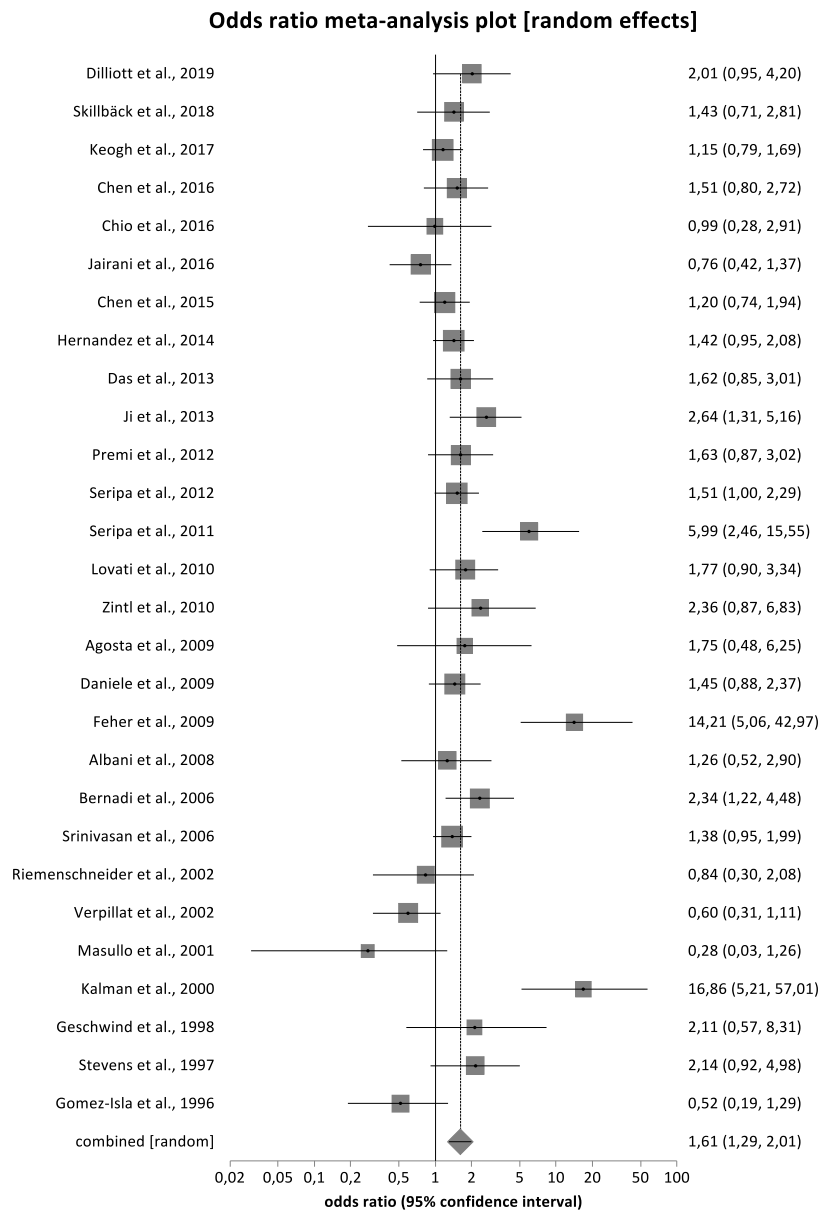


Abbildung 6: Forest Plot zu APO E (ε4ε4 + ε4ε3 vs. ε3ε3)

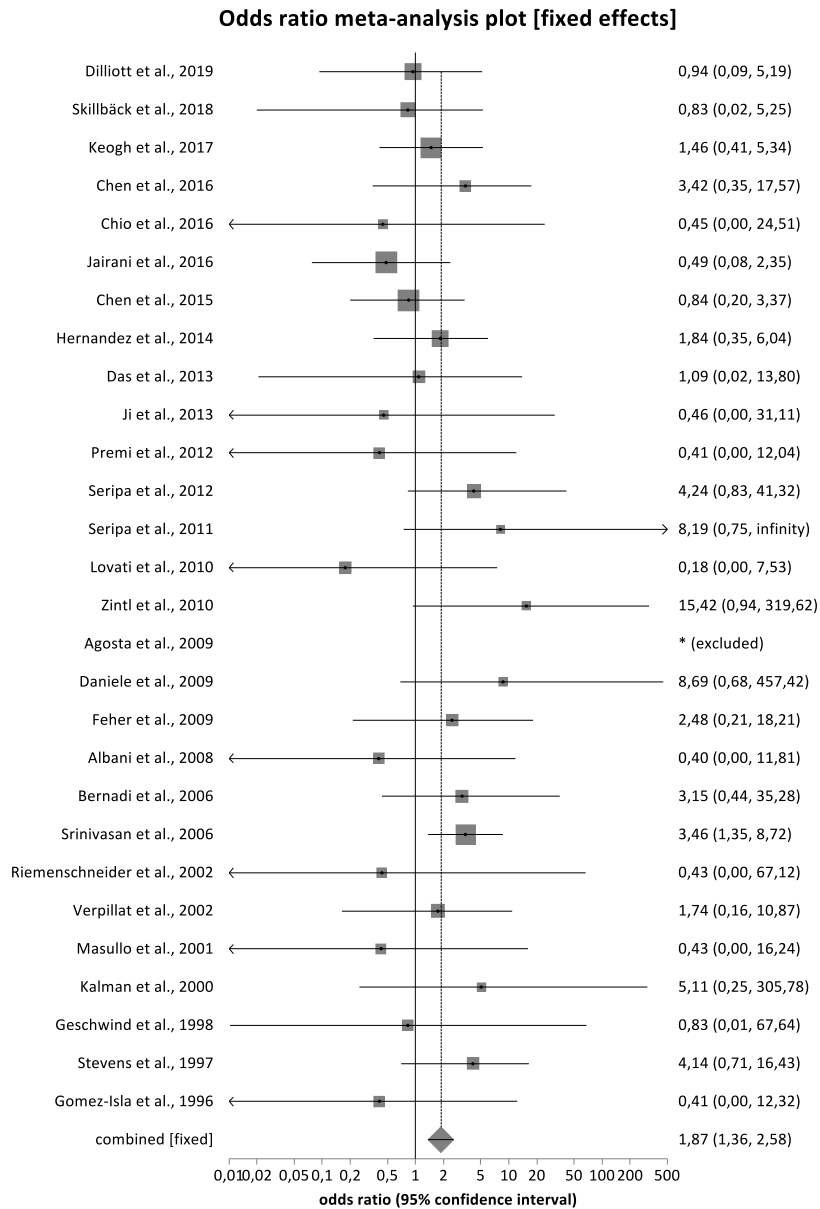


Abbildung 7: Forest Plot zu APO E ($\epsilon\epsilon4$ vs. $\epsilon4\epsilon3 + \epsilon3\epsilon3$)

Ein Publikationsbias kann aufgrund der Ergebnisse des Eggers Tests für das dominante Modell mit einem p-Wert von 0,17 und einer symmetrischen Funnel Plot Verteilung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (Abb.8). Bei Betrachtung des Funnel Plots für das rezessive Modell zeigt sich eine asymmetrische Verteilung (Abb.9). Somit muss hier von einem Publikationsbias ausgegangen werden, obwohl das Ergebnis des Eggers Tests mit $p = 0,17$ dieser Annahme widerspricht.

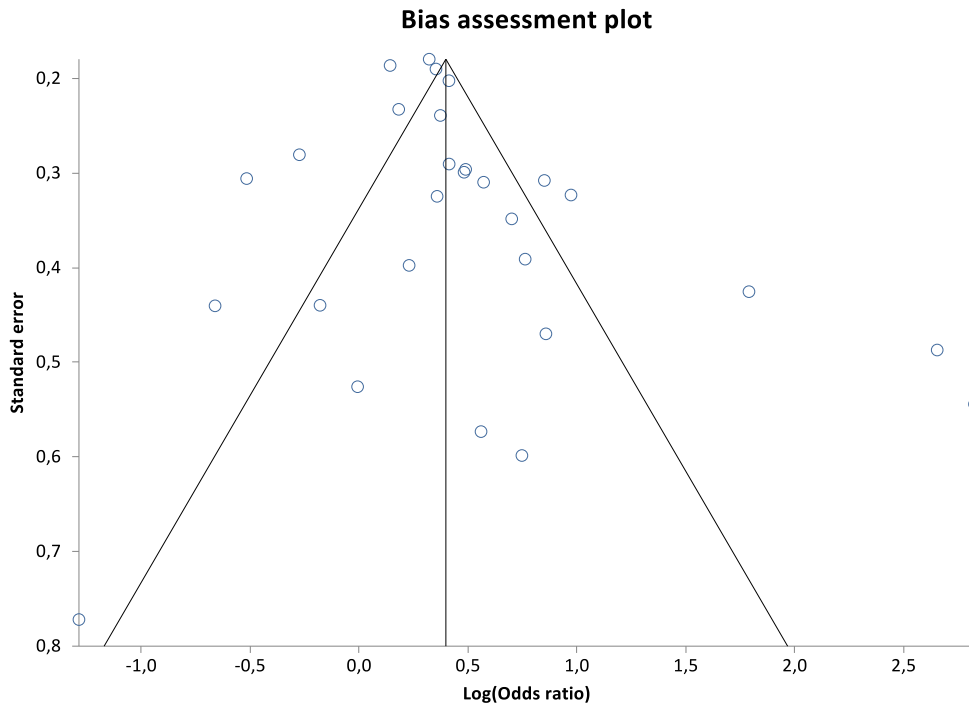


Abbildung 8: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)

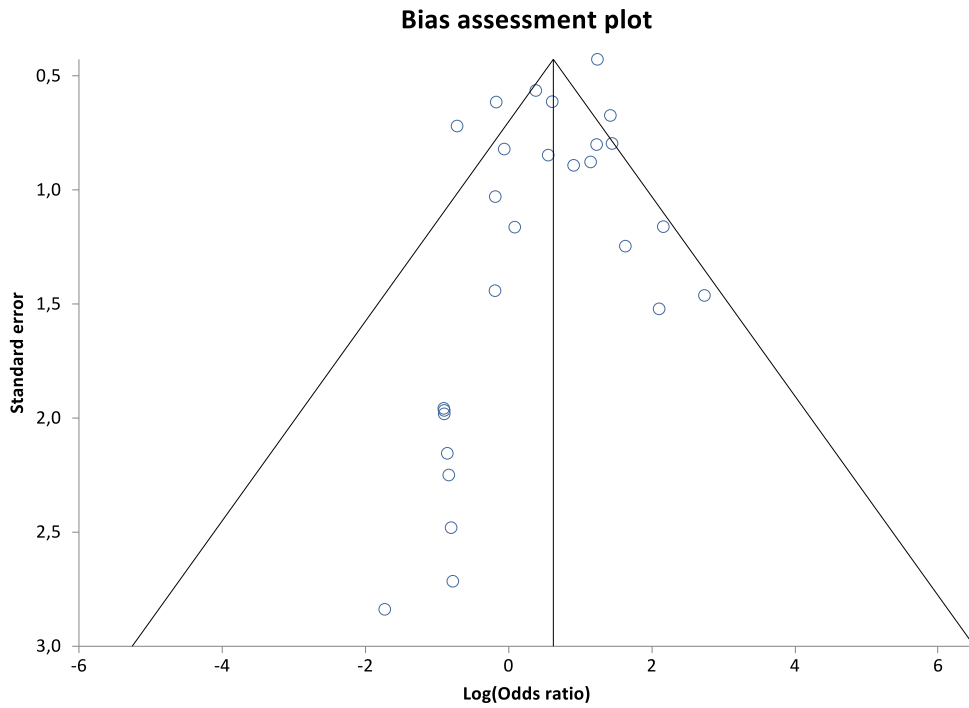


Abbildung 9: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)

Die Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss der motorischen FTD-Erkrankungen FTD-ALS, PSP und CBS sind statistisch signifikant (Tab.3 + 4; Abb.35 + 36). Dieses wiederholt sich bei den Auswertungen der Analysen mit Ausschluss der Studien, deren Kontrollgruppe das HWE nicht erfüllt (Tab. 3 + 4; Abb.39 + 40). Analysen hinsichtlich der Ethnizität sind nur für die kaukasische Subgruppe in beiden Modellen signifikant, nicht für die asiatische Bevölkerung (Tab. 3 + 4; Abb.43,44,47,48).

Tabelle 3: Ergebnistabelle zu APO E (ε4ε4 + ε4ε3 vs. ε3ε3)

ε4ε4 + ε4ε3 vs. ε3ε3	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	2376 / 9978	< 0,0001	Random Effects	1,61 (1,29 - 2,01)	0,17
Nur bvFTD + PPA	1941 / 9978	< 0,0001	Random Effects	1,69 (1,33 - 2,14)	0,24
HWE erfüllt	2239 / 9538	< 0,0001	Random Effects	1,51 (1,23 - 1,86)	0,37
Kaukasier	2049 / 8308	< 0,0001	Random Effects	1,65 (1,28 - 2,11)	0,21
Asiaten	327 / 1670	0,03	Random Effects	1,47 (0,89 - 2,43)	0,07

Tabelle 4: Ergebnistabelle zu APO E (ε4ε4 vs. ε4ε3 + ε3ε3)

ε4ε4 vs. ε4ε3 + ε3ε3	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	2376 / 9978	0,68	Fixed Effects	1,87 (1,36 - 2,58)	0,17
Nur bvFTD + PPA	1941 / 9978	0,66f	Fixed Effects	1,97 (1,40 - 2,78)	0,16
HWE erfüllt	2239 / 9538	0,67	Fixed Effects	1,79 (1,28 - 2,49)	0,11
Kaukasier	2049 / 8308	0,75	Fixed Effects	2,07 (1,47 - 2,92)	0,18
Asiaten	327 / 1670	0,32	Fixed Effects	0,94 (0,36 - 2,43)	0,92

5.1.2 APO E $\epsilon 3/\epsilon 2$

Die Fallgruppe für die Analyse des dominanten und rezessiven Modells mit Einschluss des Allels $\epsilon 2$ hat eine Größe von 1894, die Kontrollgruppe von 9128 (Tab.5 + 6). Sowohl für das dominante Modell als auch für das rezessive Modell wird das Fixed Effects Modells verwendet. Die errechnete OR liegt für das dominante Modell $\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ bei 0,86 (95%-CI = 0,73 - 1,00) (Abb.10) und für das rezessive Modell $\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$ bei 1,32 (95%-CI = 0,75 - 2,34) (Abb.11). Beide Ergebnisse sind somit nicht statistisch signifikant.

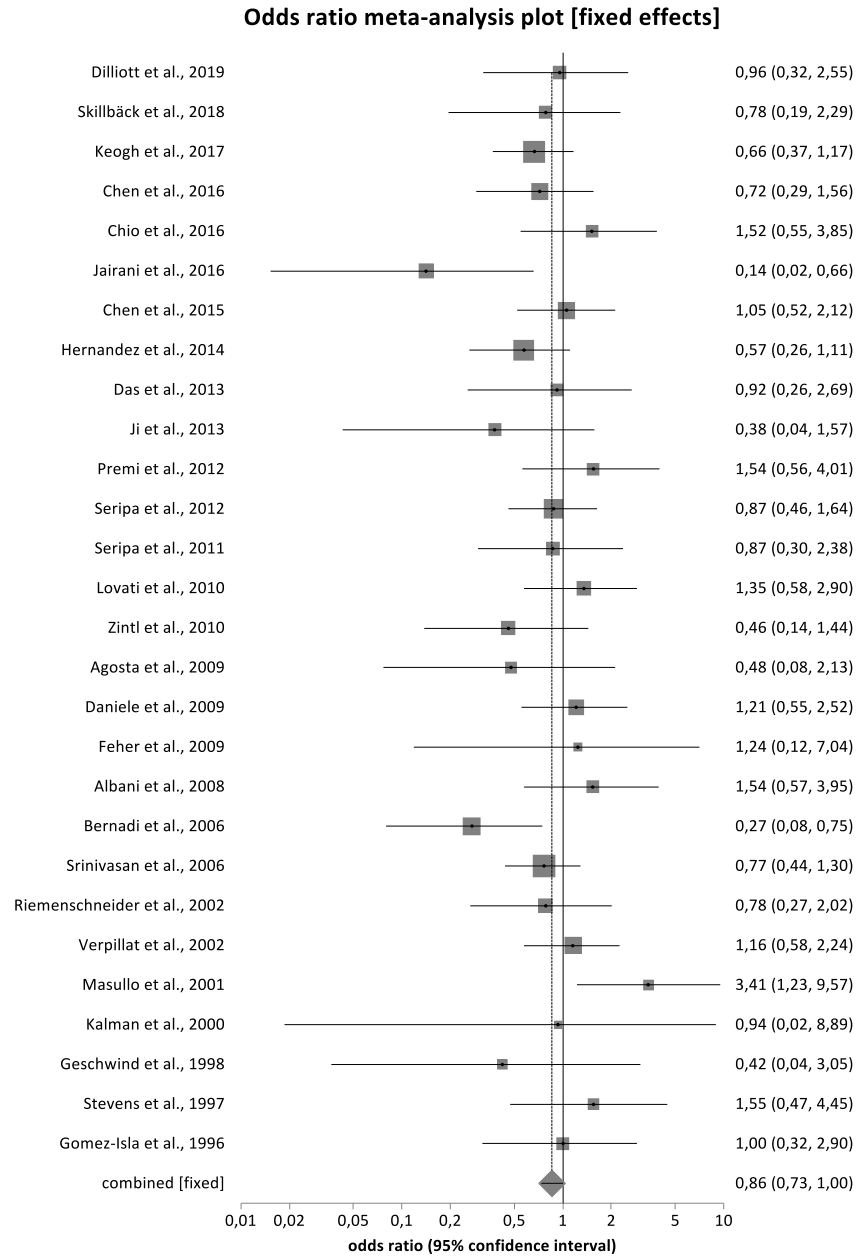


Abbildung 10: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)

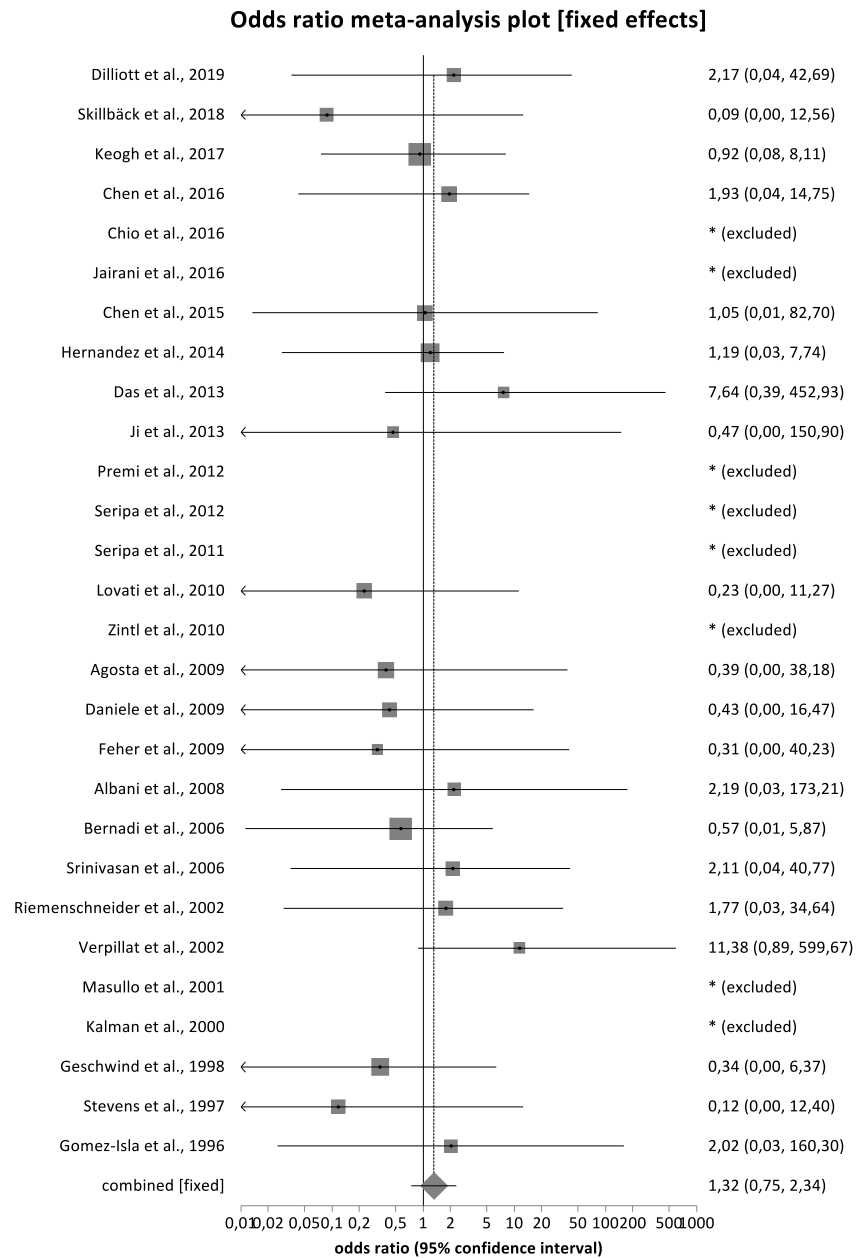


Abbildung 11: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2$ vs. $\epsilon_2\epsilon_3 + \epsilon_3\epsilon_3$)

Der Eggers Test ergibt für das dominante Modell den p-Wert 0,45 und der Funnel Plot ist symmetrisch verteilt, weshalb nicht von einem Publikationsbias ausgegangen werden muss (Abb.12). Im rezessiven Modell liegt der p-Wert mit 0,06 knapp über der 5%-Grenze und der Funnel Plot ist asymmetrisch nach links verteilt (Abb.13). Deshalb kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden.

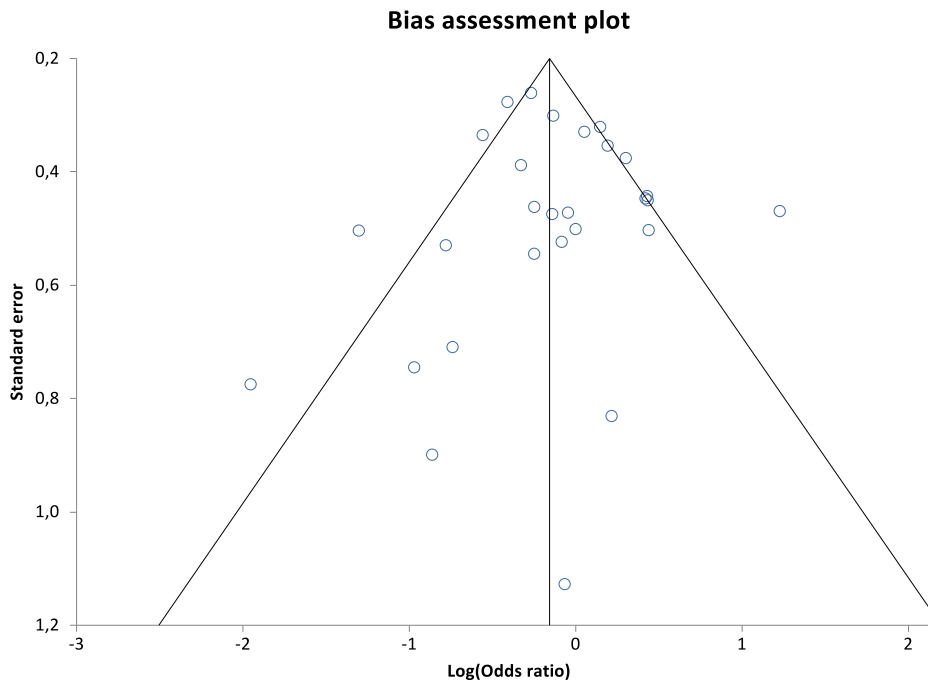


Abbildung 12: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2 + \epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$)

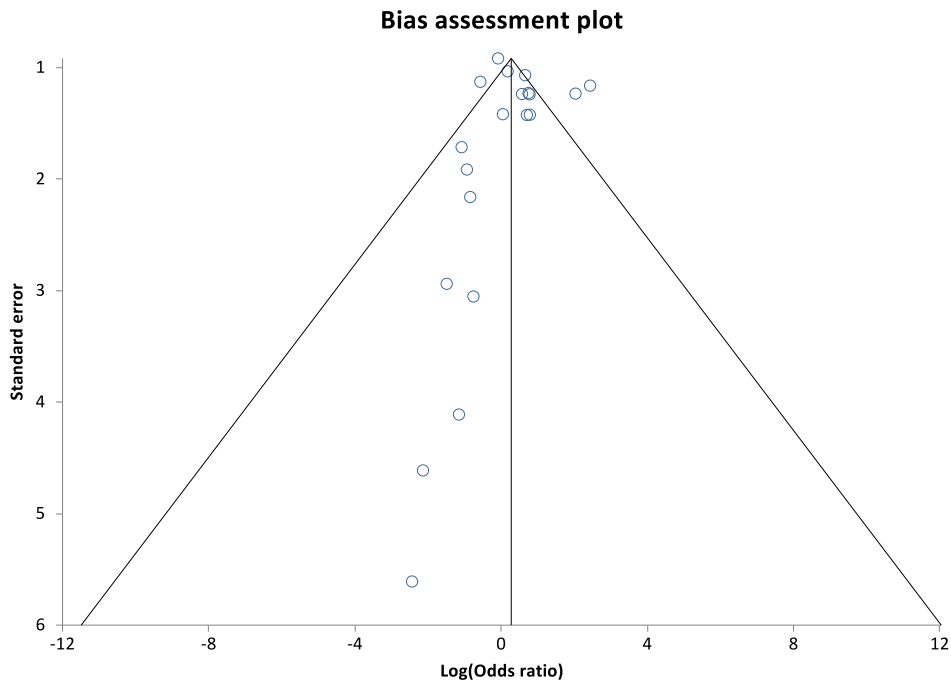


Abbildung 13: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2$ vs. $\epsilon_2\epsilon_3 + \epsilon_3\epsilon_3$)

Die Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss der Erkrankungen des motorischen FTD-Spektrums sind für beide Modelle nicht statistisch signifikant (Tab.5 + 6; Abb.49 + 50). Für die Berechnung muss die Studie von *Das et al.*

(2013) [44] ausgeschlossen werden, da sie trotz verschiedener untersuchter Subgruppen keine Angaben über die Verteilung der Genotypen der einzelnen Krankheitsbilder macht. Für die Arbeit von *Srinivasan et al. (2006)* [191] werden auch die Fälle mit progressiver Apraxie ausgeschlossen, da diese nicht eindeutig dem FTD-Spektrum zuzuordnen sind. Ebenso wenig statistisch signifikant sind die Analysen mit rein kaukasischer Fallgruppe (Tab.5 + 6; Abb.57 + 58) und die unter Ausschluss der Studien, die das HWE nicht erfüllen (Tab.5 + 6; Abb.53 + 54). Interessanterweise zeigt die Sensitivitätsanalyse zum dominanten Modell mit asiatischer Kohorte ein signifikantes Ergebnis (OR = 0,54 (95%-CI = 0,32 - 0,91)) (Tab.5; Abb.61). Das rezessive Modell ist nicht signifikant (Tab.6; Abb.62).

Tabelle 5: Ergebnistabelle zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)

$\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	1894 / 9128	0,10	Fixed Effects	0,86 (0,73 - 1,00)	0,45
Nur bvFTD + PPA	1539 / 8655	0,22	Fixed Effects	0,87 (0,73 - 1,03)	0,28
HWE erfüllt	1803 / 9033	0,24	Fixed Effects	0,88 (0,75 - 1,03)	0,84
Kaukasier	1640 / 7528	0,19	Fixed Effects	0,91 (0,77 - 1,07)	0,92
Asiaten	254 / 1600	0,19	Fixed Effects	0,54 (0,32 - 0,91)	0,22

Tabelle 6: Ergebnistabelle zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$)

$\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	1894 / 9128	0,97	Fixed Effects	1,32 (0,75 - 2,34)	0,06
Nur bvFTD + PPA	1539 / 8655	0,96	Fixed Effects	1,21 (0,64 - 2,29)	0,02
HWE erfüllt	1803 / 9033	0,97	Fixed Effects	1,32 (0,75 - 2,34)	0,19
Kaukasier	1640 / 7528	0,97	Fixed Effects	1,16 (0,62 - 2,18)	0,08
Asiaten	254 / 1600	0,57	Fixed Effects	2,88 (0,74 - 11,22)	-

5.2 TMEM106B rs1990622 T/C

Bei der Literaturrecherche werden neun geeignete Arbeiten gefunden (Tab.7). Darunter drei Studien im GWAS Design (Tab.7). Für eine vorhandene Metaanalyse kann leider kein Zugriffsrecht erlangt werden [80]. Aus einer Arbeit im GWAS Design [159] werden sowohl die Daten aus der Suchphase als auch der Replikationsstufe ausgewertet. Die Studien umfassen den Zeitraum 2010 bis 2020 (Tab.7). Insgesamt werden 3345 Fälle und 15890 Kontrollen in die Metaanalyse eingeschlossen (Tab.7). Zwei Arbeiten besitzen dieselbe Kontrollgruppe [76] [119]. Alle Studienteilnehmer sind kaukasischen Ursprungs (Tab.7). Zwei Subgruppen einer Arbeit werden aufgrund der geografischen Nähe von Manchester und London zu einer Kohorte zusammengefasst [175] (Tab.7). Nur zwei Studien machen eine Angabe zum durchschnittlichen Alter der untersuchten Patienten, welches zwischen 60 und 64 Jahren liegt [159] [204] (Tab.7). Der Anteil der weiblichen Probanden liegt zwischen 40% und 56,9% (Tab.7). In der Kontrollgruppe reicht die Altersspanne von 61,8 bis 69,3 Jahren und der Frauenanteil macht 47% bis 59,9% aus (Tab.7). Mit Ausnahme einer Studie erfüllen alle Arbeiten das HWE [59] (Tab.7). Der Ablauf der Studiensuche wird im Folgenden mittels Flowchart dargestellt (Abb.14).

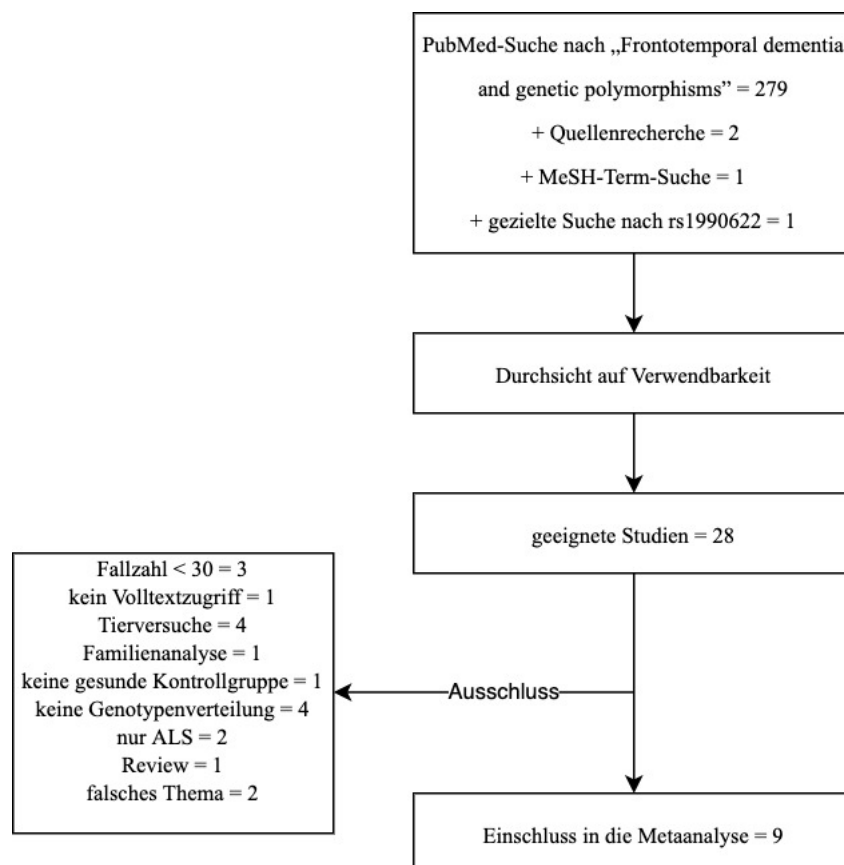


Abbildung 14: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu TMEM106B rs1990622 T/C

Tabelle 7: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu TMEM106B rs1990622 T/C

Autor	Jahr	Studien- design	n (F)	Sub- gruppe (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	GRN – Mutation	Diagnose	HWE	MAF (F/K)
Llibre- Guerra et al. [119]	2020	Fall- Kontroll- Studie	234	FTD (144); FTD- ALS (90)	5020	n/a	FTD: n/a; FTD-ALS: 58,65 ± 8,1	n/a	FTD: 52%; FTD-ALS: 40%	n/a	kaukasisch / UK	n/a	klinisch + patholog.	erfüllt	
Tropea et al. [204]	2019	Fall- Kontroll- Studie	179	FTD	137	64	n/a	68	56,9%	59,9%	kaukasisch	n/a	klinisch	erfüllt	
Pottier et al. [159]	2018	GWAS Discovery	382	FTD	1146	60	n/a	n/a	55%	55%	kaukasisch / USA, Kanada, Europa, Australien	382	n/a	erfüllt	0,26 / 0,39
Pottier et al. [159]	2018	GWAS Replication	210	FTD	1798	n/a	GRN-pos.: 59; GRN-neg.: 70	n/a	GRN-pos.: 52%; GRN- neg.: 43%	47%	kaukasisch / USA, Kanada, Europa, Australien	67	patholog. (143)	erfüllt	GRN- neg.: 0,38; GRN- pos.: 0,22 / 0,42
Harding et al. [76]	2017	Fall- Kontroll- Studie	198	FTD (182); FTD- ALS (5), CBS (7); PSP (4)	5020	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / UK	10	klinisch	erfüllt	

Autor	Jahr	Studien- design	n (F)	Sub- gruppe (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	GRN – Mutation	Diagnose	HWE	MAF (F/K)
Lattante et al. [111]	2014	Fall- Kontroll- Studie	605	FTD (460); FTD- ALS (145)	552	n/a	GRN-pos.: 60 ± 7,1; keine Mutation: 59,6 ± 12,1; C9orf72- pos.: 59,8 ± 8,7	69,3 ± 1,7	GRN-pos.: 48,6%; keine Mutation: 42,3%; C9orf72- pos.: 42,1%	50%	Kaukasisch / Frankreich, Italien	76	klinisch	erfüllt	
Rollinson et al. [175]	2011	GWAS	520	FTD	247	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / UK	0	klinisch	erfüllt	0,392 / 0,411
Finch et al. [59]	2011	Fall- Kontroll- Studie	640	FTD	822	n/a	GRN-neg.: 64,9 ± 9,4; GRN-pos.: 60,6 ± 8,5	67 ± 9,9	48,3%	47,2%	kaukasisch / USA, Kanada, Italien	78	klinisch (482) + patholog. (158)	nicht erfüllt	
Van der Zee et al. [209]	2011	Fall- Kontroll- Studie	288	FTD	595	n/a	62,8 ± 10,7	61,8 ± 15,4	n/a	n/a	kaukasisch / Flandern- Belgien	15	klinisch + patholog. (14)	erfüllt	0,35 / 0,42
Van Deerlin et al. [208]	2010	GWAS Replication	89	FTD	553	n/a	63,5 ± 8,3	n/a	46,1%	n/a	n/a	89	patholog.	erfüllt	
gesamt			3345		15890							862			

Für die Berechnung des dominanten Modells CC + CT vs. TT wird das Random Effects Modell verwendet. Die OR liegt bei 0,69 (95%-CI = 0,57 - 0,84) (Abb.15). Ebenfalls mittels Random Effects Modell berechnet, ergibt sich für das rezessive Modell CC vs. CT + TT eine OR von 0,68 (95%-CI = 0,57 - 0,83) (Abb. 16). Hieraus resultiert die statistische Signifikanz beider Ergebnisse.

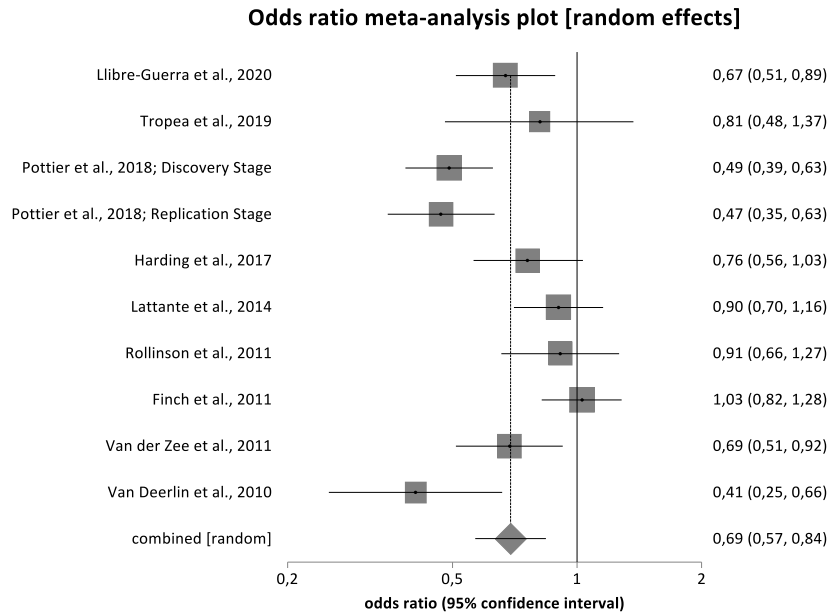


Abbildung 15: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT)

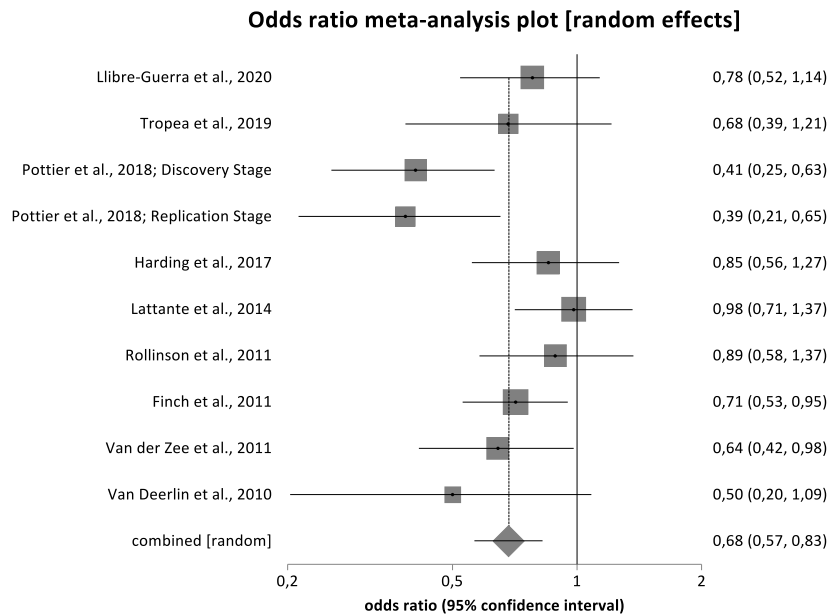


Abbildung 16: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT)

Die Funnel Plots (Abb. 17 + 18) sind symmetrisch verteilt und die Ergebnisse des Eggers Tests (dominantes Modell: p-Wert = 0,44; rezessives Modell: p-Wert = 0,12) sprechen gegen ein Publikationsverzerrung.

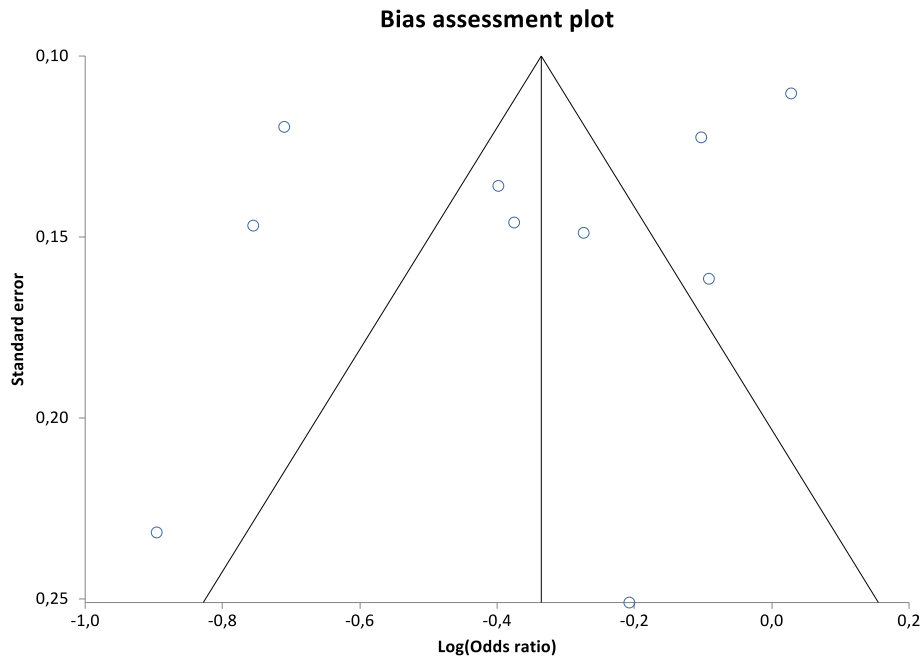


Abbildung 17: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT)

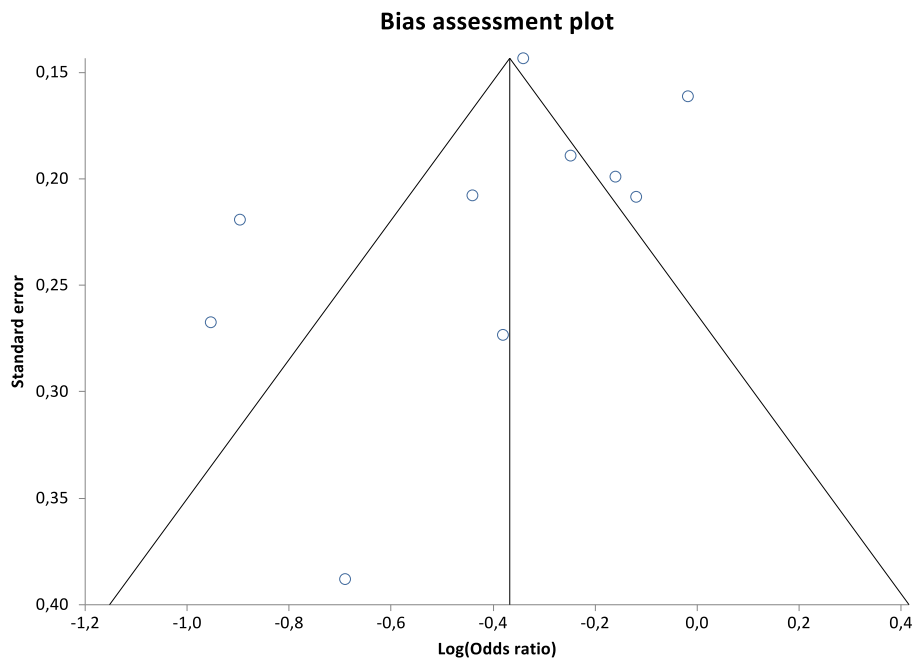


Abbildung 18: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT)

Die Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss der Patienten, welche an einer FTD-ALS, PSP oder einem CBS erkrankt sind, ändern die Resultate nur marginal (Tab.8 + 9; Abb.71 + 73). Sie sind ebenfalls signifikant.

Da GRN-Mutationen als mögliche Einflussfaktoren im Zusammenhang mit dem SNP rs1990622 T/C stehen, wird eine Sensitivitätsanalyse unter Einbeziehung aller Fälle, die eine solche besitzen, durchgeführt. Drei Studien können dafür nicht berücksichtigt werden [76] [119] [209]. Darin werden zwar FTLD-TDP-43-Fälle untersucht, allerdings fehlen eine genauere Bezeichnung der vorhandenen Mutationen oder die Verteilung der Genotypen ist nicht gegeben. Die Ergebnisse für beide Modelle sind statistisch signifikant (Tab.8 + 9; Abb.75 + 77).

Weil alle Studienpopulationen aus dem kaukasischen Raum stammen, bietet sich eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Ethnizität nicht an (Tab.7).

Da bei zwei Studien [159] [175] nur die MAF und bei einer Arbeit [209] zusätzlich die Frequenzen der Genotypen gegeben ist, wird in diesen Fällen die Verteilung der Genotypen selbstständig berechnet und diese Studien im Anschluss in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse bleiben statistisch signifikant (Tab.8 + 9; Abb.79 + 81). Die Sensitivitätsanalyse ohne die Studie, welche das HWE nicht erfüllt [59], hat ebenfalls ein signifikantes Ergebnis (Tab.8 + 9; Abb.83 + 85).

In einer Arbeit besteht eine Ungereimtheit in der Fallgruppe [59]. Bei Addierung der Genotypen in ihrer Gesamtheit ergibt sich nur eine Fallzahl von 639, anstatt wie angegeben 640 Fälle. Eine Berechnung mit Hilfe der Genotypenfrequenzen bestätigt dieses Ergebnis. Für die Metaanalyse werden die in der Studie angegebenen Daten verwendet.

Tabelle 8: Ergebnistabelle zu *TMEM106B* rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT)

CC + CT vs. TT	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	3354 / 15890	< 0,0001	Random Effects	0,69 (0,57 - 0,84)	0,44
Nur bvFTD + PPA	3094 / 15890	< 0,0001	Random Effects	0,69 (0,57 - 0,85)	0,49
GRN-Mutationsträger	692 / 4871	0,44	Fixed Effects	0,50 (0,42 - 0,59)	0,82
Genotypenfrequenzen angegeben	1945 / 12104	0,01	Random Effects	0,76 (0,61 - 0,95)	0,13
HWE erfüllt	2714 / 15068	0,001	Random Effects	0,66 (0,55 - 0,79)	0,89

Tabelle 9: Ergebnistabelle zu *TMEM106B* rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT)

CC vs. CT + TT	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	3354 / 15890	0,02	Random Effects	0,68 (0,57 - 0,83)	0,12
Nur bvFTD + PPA	3094 / 15890	0,002	Random Effects	0,70 (0,55 - 0,88)	0,38
GRN-Mutationsträger	692 / 4871	0,16	Fixed Effects	0,31 (0,22 - 0,44)	0,09
Genotypenfrequenzen angegeben	1945 / 12104	0,53	Fixed Effects	0,79 (0,67 - 0,92)	0,29
HWE erfüllt	2714 / 15068	0,01	Random Effects	0,67 (0,54 - 0,85)	0,07

5.3 TMEM106B rs1020004 A/G

Die Suche nach dem rs1020004 A/G Polymorphismus ergibt vier Studien mit einer Fallgruppe von 1546 und einer Kontrollgruppe von 2216 Personen (Tab.10). Es wird keine Metaanalyse zu diesem SNP gefunden. Alle Studienteilnehmer haben eine kaukasische Ethnizität und kommen entweder aus dem westeuropäischen oder angloamerikanischen Raum (Tab.10). Der Studienzeitraum umfasst die Jahre 2010 und 2011 (Tab.10). Angaben zum Alter der Patienten werden bei keiner Studie gemacht (Tab.10). Lediglich das Einsetzen der Erkrankung ist mit 62,8 bis 63,5 Jahren angegeben (Tab.10). Der weibliche Anteil liegt zwischen 46,1% und 48,3%. [208] (Tab.10). Nur eine Studie macht für die Kontrollgruppe eine Angabe zur Geschlechterverteilung [59] (Tab.10). Die weiblichen Probanden machen darin 47,2% aus (Tab.10). Bei allen Studien ist das HWE erfüllt (Tab.10). Nachstehend wird die Auswahl der Studien in einem Flussdiagramm dargestellt (Abb.19).

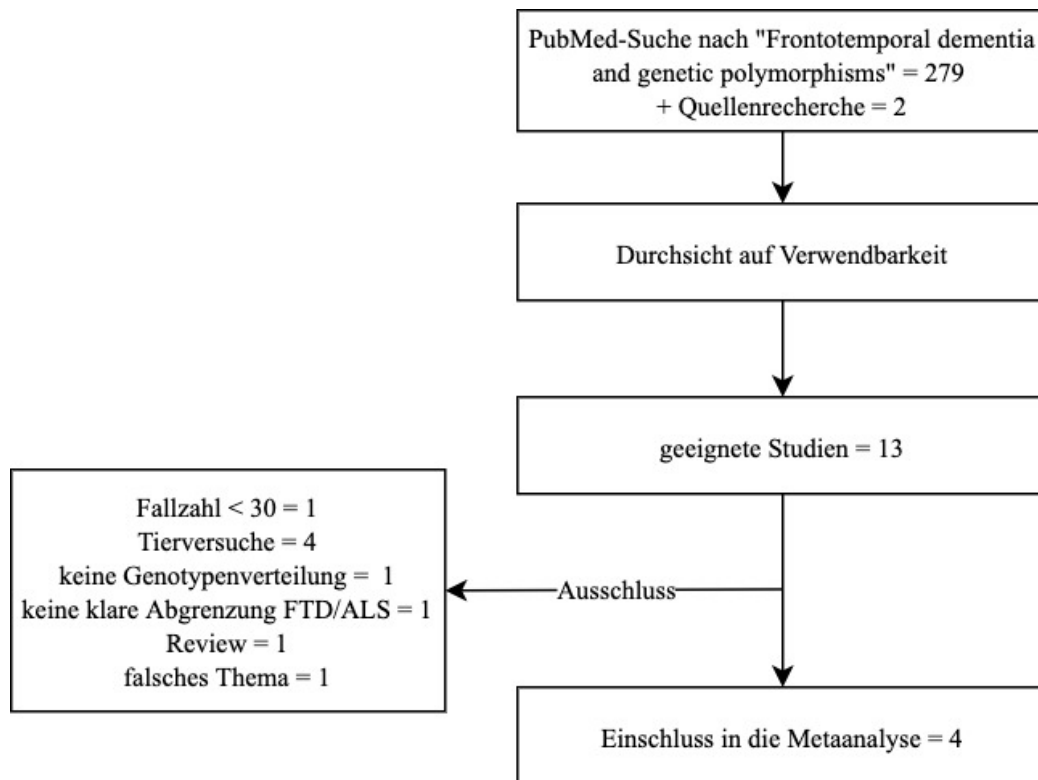


Abbildung 19: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu TMEM106B rs1020004 A/G

Tabelle 10: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu TMEM106B rs1020004 A/G

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose	HWE	MAF (F/K)
Finch et al. [59]	2011	Fall-Kontroll-Studie	640	FTD	822	n/a	n/a	67,0 ± 9,9	48,3%	47,2%	kaukasisch / USA, Kanada, Italien	klinisch (482) + pathologisch (158)	erfüllt	
Rollinson et al. [175]	2011	GWAS	520	FTD	247	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / UK	klinisch	erfüllt	0,292 / 0,332
Van der Zee et al. [209]	2011	Fall-Kontroll-Studie	288	FTD	595	n/a	62,8 ± 10,7	61,8 ± 15,4	n/a	n/a	kaukasisch / Flandern-Belgien	klinisch + pathologisch (14)	erfüllt	0,26 / 0,31
Deerlin et al. [208]	2010	GWAS Replication	89	FTD	552	n/a	63,5 ± 8,3	n/a	46,1%	n/a	kaukasisch	pathologisch	erfüllt	
gesamt			1546		2216									

Die Analyse des dominanten Modells von rs1020004 GG + GA vs. AA, bestimmt mit dem Random Effects Modell, ergibt eine OR von 0,62 (95%-CI = 0,37 - 1,06) (Abb.20). Dies spricht gegen die statistische Signifikanz des Ergebnisses. Für das rezessive Modell GG vs. GA + AA wird ebenfalls das Random Effects Modell bei einer OR von 0,63 (95%-CI = 0,37 - 1,08) verwendet (Abb.21). Somit ist auch dieses Modell nicht signifikant.

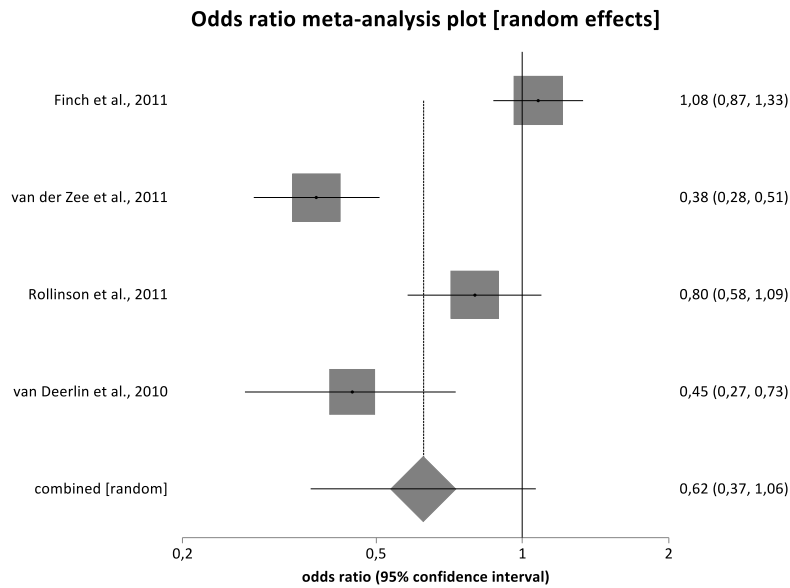


Abbildung 20: Forest Plot zu TMEM106B rs1020004 A/G (GG + GA vs. AA)

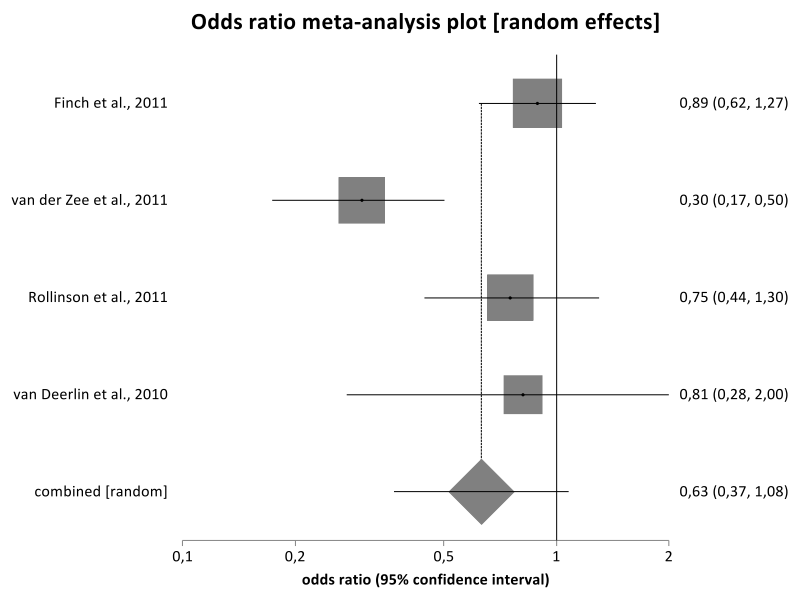


Abbildung 21: Forest Plot zu TMEM106B rs1020004 A/G (GG vs. GA + AA)

Da die Studienzahl zu gering ist, bietet sich keine Untersuchung zum Vorliegen eines Publikationsbias an (Tab.10). Eine Arbeit [175] gibt ausschließlich die MAF an, eine weitere [209] zusätzlich die Frequenzen der Genotypen. Hierüber wird nachfolgend die Verteilung der Genotypen berechnet. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien erfolgt keine Sensitivitätsanalyse (Tab.10).

Wie auch bei der Analyse des rs1990622 T/C Polymorphismus macht eine Arbeit [59] unterschiedliche Angaben zu ihrer Fallgruppe. Die angegebene Fallgruppengröße von 640 wird durch Summation der einzelnen Patienten nicht erreicht (n=639). Es wird sich auch hier entschieden, mit den vorgegebenen Daten von 640 Patienten zu arbeiten.

Tabelle 11: Ergebnistabelle zu TMEM106B rs1020004 A/G

Modelle	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
GG + GA vs. AA	1546 / 2216	< 0,0001	Random Effects	0,62 (0,37 - 1,06)	0,34
GG vs. GA + AA	1546 / 2216	0,005	Random Effects	0,63 (0,37 - 1,08)	0,75

5.4 PRNP rs1799990 A/G

Durch die PubMed-Recherche zum Polymorphismus rs1799990 A/G werden vier für die Metaanalyse geeignete Fall-Kontroll-Studien, aber keine Metaanalyse gefunden (Tab.12). Eine Studienpopulation stammt aus China [228], drei haben einen kaukasischen Ursprung (Tab.12). Die berechnete Fallgruppengröße beträgt 276, die Kontrollgruppengröße 1715 (Tab.12). Das durchschnittliche Alter reicht bei den Patienten von 58,4 bis knapp 67,9 Jahren (Tab.12). Der weibliche Prozentsatz liegt zwischen 53,3% und 54,3% (Tab.12). In der Kontrollgruppe liegt das mittlere Alter zwischen 63,8 und 72,3 Jahren und der weibliche Anteil zwischen 49% und 57,6% (Tab.12). Die Studien stammen aus dem Zeitraum 2005 bis 2016 (Tab.12). Alle Studien erfüllen das HWE in der Kontrollgruppe (Tab.12). Das nachfolgende Flussdiagramm bildet die Literaturrecherche ab (Abb.22).

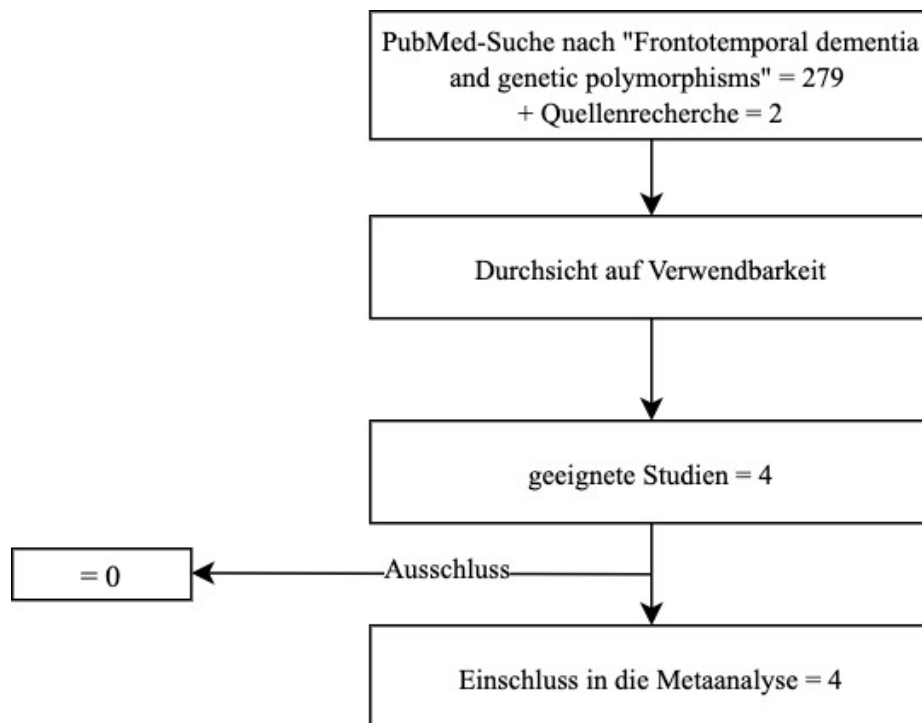


Abbildung 22: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu PRNP rs1799990 A/G

Tabelle 12: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu PRNP rs1799990 A/G

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose	HWE
Zhang et al. [228]	2016	Fall-Kontroll-Studie	77	FTD	534	58,4 ± 15,3	55,6 ± 14,5	68,3 ± 11,6	53,3%	50,9%	chinesisch	n/a	erfüllt
Premi et al. [160]	2012	Fall-Kontroll-Studie	94	FTD	200	n/a	65,7 ± 9,1	63,8 ± 7,6	54,3%	49%	kaukasisch / Italien	klinisch	erfüllt
Rohrer et al. [173]	2006	Fall-Kontroll-Studie	66	FTD (53); FTD-ALS (6); CBS (7)	566	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch	klinisch	erfüllt
Li et al. [116]	2005	Fall-Kontroll-Studie	39	FTD	415	67,9 ± 7,1	n/a	72,3 ± 13	53,9%	57,6%	kaukasisch	klinisch	erfüllt
Gesamt			276		1715								

Das Random Effects Modell ergibt für das dominante Modell GG + GA vs. AA eine OR von 1,22 (95%-CI = 0,46 - 3,23) (Abb.23). Für das rezessive Modell GG vs. GA + AA erhält man über das Fixed Effects Modell eine OR von 0,84 (95%-CI = 0,47 – 1,47) (Abb.24). Beide Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant.

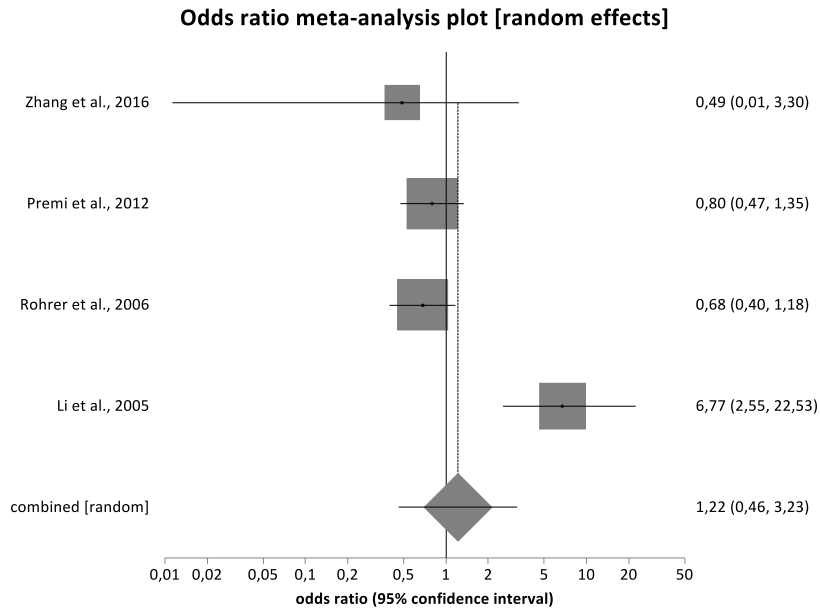


Abbildung 23: Forest Plot zu PRNP rs1799990 A/G (GG + GA vs. AA)

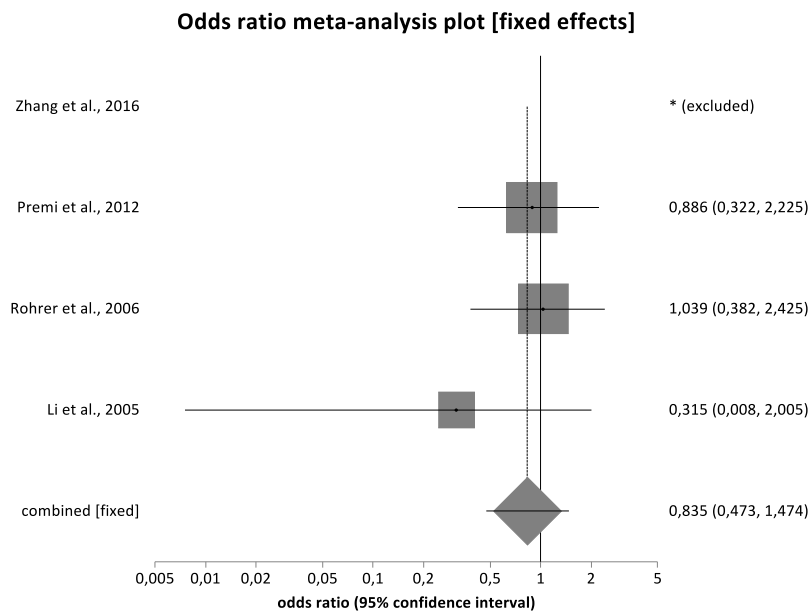


Abbildung 24: Forest Plot zu PRNP rs1799990 A/G (GG vs. GA + AA)

Eine Untersuchung auf ein Publikationsbias als auch Sensitivitätsanalysen werden aufgrund der zu geringen Studienzahl von nur vier Arbeiten nicht durchgeführt (Tab.12).

Tabelle 13: Ergebnistabelle zu PRNP rs1799990 A/G

Modelle	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
GG + GA vs. AA	276 / 1715	0,0003	Random Effects	1,22 (0,46 - 3,23)	0,61
GG vs. GA + AA	276 / 1715	0,55	Fixed Effects	0,84 (0,47 - 1,47)	-

5.5 MAPT H1/H2

Die Literaturrecherche zu den Haplotypen H1 und H2 im MAPT Gen ergibt 19 verwertbare Treffer, inklusive der Metaanalyse von *Zhang et al.* aus dem Jahr 2017 [227] (Tab.14). Zu erwähnen ist allerdings, dass diese Arbeit nicht die Genotypen, sondern jeweils die Haplotypen einzeln gegeneinander auswertet. Drei Arbeiten können daraus einbezogen werden. Die Studie von *Verpillat et al. (2002)* [213] analysiert nur das dominante Modell H2H2 + H2H1 vs. H1H1, weshalb bei der Metaanalyse des rezessiven Modells nur insgesamt 17 Studien aufgenommen werden. Zwei Studien erfüllen in der Kontrollgruppe nicht das HWE [100] [190] (Tab.14). Für eine weitere Studie kann dieses nicht berechnet werden [213] (Tab.14). Insgesamt erhält man für die Fallgruppe 2311 Patienten und für die Kontrollgruppe 3829 Individuen (Tab.14). Mit Ausnahme einer Studie, welche eine indische Population untersucht, sind alle Studienteilnehmer kaukasischen Ursprungs [93] (Tab.14). Die Studien umfassen den Zeitraum 1999 bis 2019 und das Alter der Fallgruppe liegt im Durchschnitt zwischen 63 und 68,1 Jahren (Tab.14). Der prozentuale weibliche Anteil beträgt zwischen 0% und 60,4% (Tab.14). In der Kontrollgruppe haben die Individuen ein durchschnittliches Alter zwischen 40,6 und 80,3 Jahren (Tab.14). Der Anteil der Frauen liegt zwischen 37,7% und 69,6% (Tab.14). Die Suche nach geeigneter Literatur wird abschließend durch ein Flussdiagramm dargestellt (Abb.25).

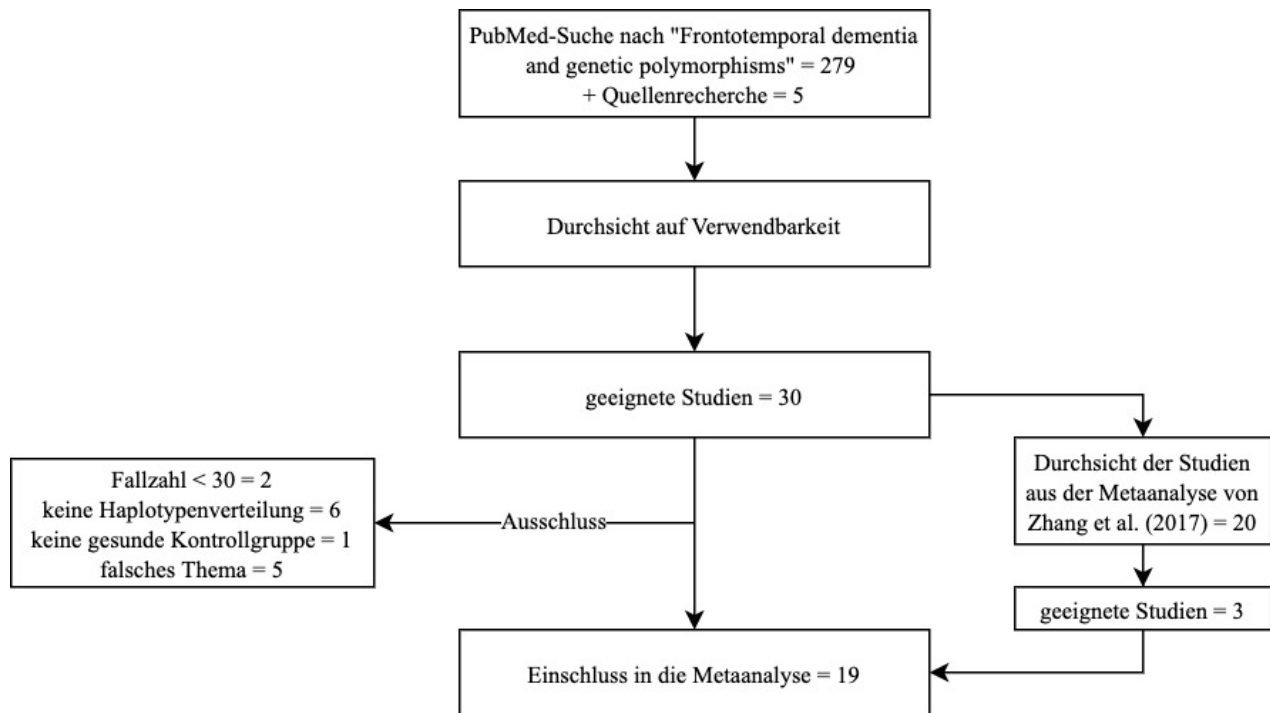


Abbildung 25: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu MAPT H1/H2

Tabelle 14: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zu MAPT H1/H2

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose	HWE
Dilliot et al. [52]	2019	Fall-Kontroll-Studie	53	FTD (35); CBS (3); PSP (15)	189	67,8 ± 7,0	n/a	74,0 ± 8,2	35,9%	59,3%	kaukasisch / Kanada	klinisch	erfüllt
Zhang et al. [227]	2017	Metaanalyse											
Jairani et al. [93]	2016	Fall-Kontroll-Studie	127	FTD	138	64,7 ± 9,8	n/a	68,7 ± 8,2	44,1%	46,4%	Indien	klinisch	erfüllt
Cervera-Carles et al. [31]	2016	Fall-Kontroll-Studie	151	PSP (96), CBS (55)	325	n/a	PSP: 66,8 ± 9; CBS: 67 ± 10	69,4 ± 9,2	PSP: 54,2%; CBS: 52,7%	44,6%	kaukasisch / Spanien	klinisch	erfüllt
Ferrari et al. [58]	2015	GWAS	516	FTD, FTD-ALS	909	n/a	64,1 ± 20,7	58,2 ± 6,1	54,2%	37,7%	kaukasisch / Italien	klinisch	erfüllt
Chen et al. [33]	2015	GWAS	202	FTD (168), FTD-ALS (8), PSP (48)	224	FTD: 67; FTD-ALS: 63; PSP: 76	n/a	71	FTD: 43,5%; FTD-ALS: 0%; PSP: 60,4%	58%	kaukasisch / Europa, USA	klinisch	erfüllt
Webb et al. [218]	2008	Fall-Kontroll-Studie	132	FTD (56), FTD-ALS (18), PSP (36), CBS (22)	98	67	60	73	FTD: 42,9%; FTD-ALS: 38,9%; CBS: 59,1%; PSP: 44,4%	57,1%	kaukasisch / USA	klinisch	erfüllt
Kaivorinne et al. [100]	2008	Fall-Kontroll-Studie	59	FTD (53); FTD-ALS (6)	198	n/a	58,5	40,6	49%	n/a	kaukasisch / Finnland	klinisch	nicht erfüllt
Ghidoni et al. [66]	2006	Fall-Kontroll-Studie	103	FTD	99	66,9 ± 9,9	n/a	69,2 ± 6,5	59,2%	66,7%	kaukasisch / Italien	klinisch	erfüllt
Bernadi et al. [13]	2006	Fall-Kontroll-Studie	100	FTD	180	n/a	65,1 ± 9,4	65,2 ± 6,7	47%	53,3%	kaukasisch / Italien	klinisch	erfüllt
Johansson et al. [97]	2005	Fall-Kontroll-Studie	96	FTD	161	64 ± 7,9	61 ± 8,3	72 ± 9,2	60,4%	n/a	kaukasisch / Schweden	klinisch	erfüllt
Borroni et al. [19]	2005	Fall-Kontroll-Studie	85	FTD	50	n/a	57,2 ± 7,7	n/a	50,6%	n/a	kaukasisch / UK	klinisch	erfüllt

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen (n)	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose	HWE
Rademakers et al. [163]	2005	Fall-Kontroll-Studie	274	PSP	424	68,1 ± 7,4	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / USA	klinisch (30) + pathologisch	erfüllt
Sobrido et al. [190]	2003	Fall-Kontroll-Studie	45	FTD	36	n/a	54,2	n/a	51,1%	61,1%	kaukasisch / USA	klinisch + pathologisch (12)	nicht erfüllt
Hughes et al. [88]	2003	Fall-Kontroll-Studie	113	FTD (103); FTD-ALS (10)	168	n/a	FTD: 57,9 ± 7,9; FTD-ALS: 63,25 ± 6,2	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / UK	klinisch + pathologisch (45)	erfüllt
Verpillat et al. [213]	2002	Fall-Kontroll-Studie	100	FTD	79	n/a	60,6 ± 9,3	60 ± 8,8	56%	69,6%	kaukasisch / Frankreich	klinisch	nicht erfüllt
Russ et al. [178]	2001	Fall-Kontroll-Studie	33	FTD	186	61,1 ± 10,4	n/a	80,3 ± 4,2	n/a	n/a	kaukasisch / UK	pathologisch	erfüllt
Houlden et al. [85]	2001	Fall-Kontroll-Studie	57	CBS	220	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / USA, Kanada, UK	pathologisch	erfüllt
Baker et al. [9]	1999	Fall-Kontroll-Studie	64	PSP	145	65,3	n/a	63	n/a	n/a	kaukasisch	klinisch + pathologisch (18)	erfüllt
gesamt			2311		3829								

Das dominante Modell H2H2 + H2H1 vs. H1H1 ergibt im Cochran's Q Test einen p-Wert von < 0,0001, weshalb das Random Effects Modell genutzt wird. Hierfür beträgt die OR 0,70 (95%-CI = 0,52 - 0,94) und ist somit statistisch signifikant (Abb.26). Für das rezessive Modell H2H2 vs. H2H1 + H1H1 wird ebenfalls das Random Effects Modell verwendet. Eine OR von 0,91 (95%-CI = 0,62 - 1,35) macht das Resultat jedoch nicht statistisch signifikant (Abb.27).

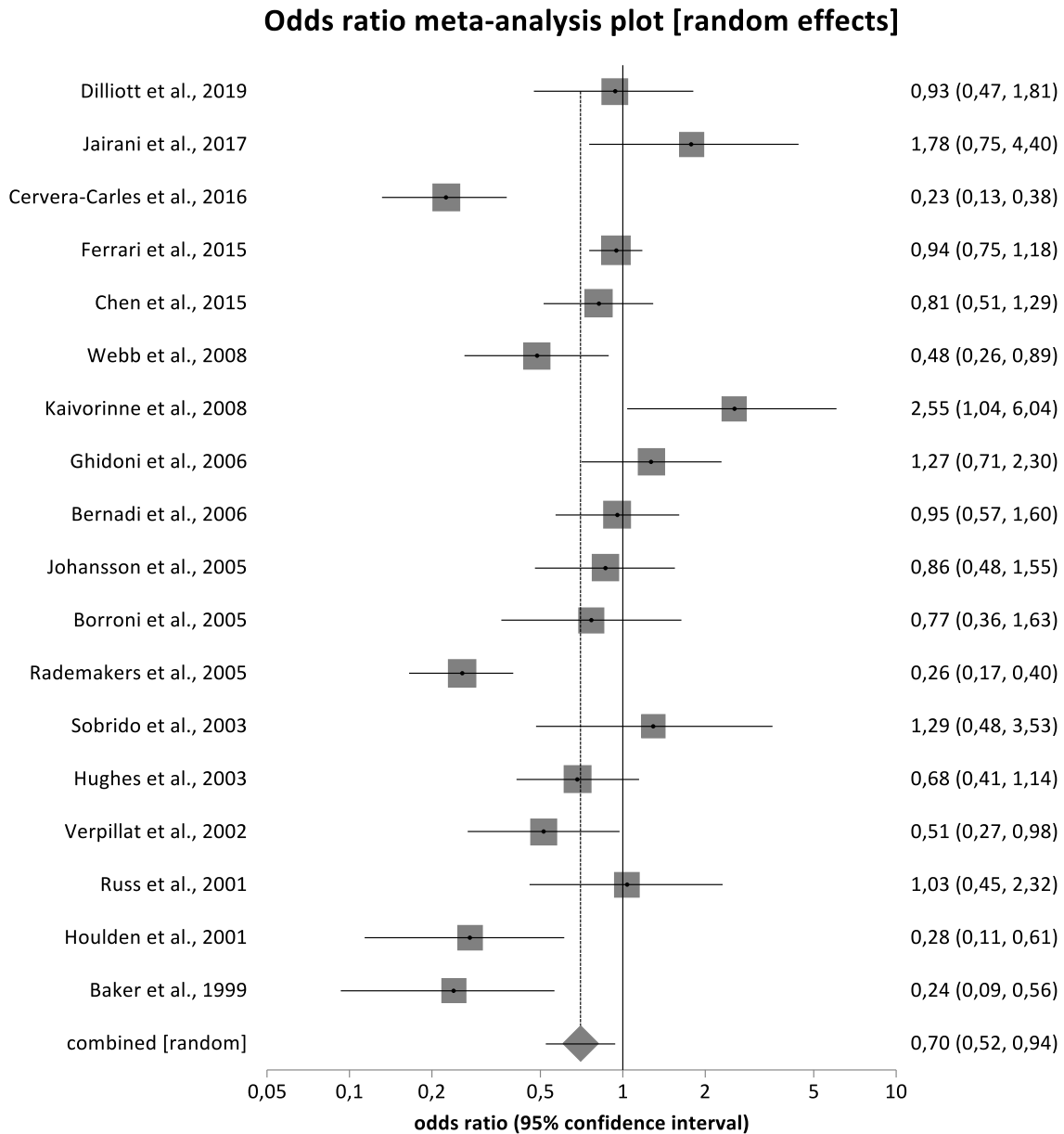


Abbildung 26: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1)

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

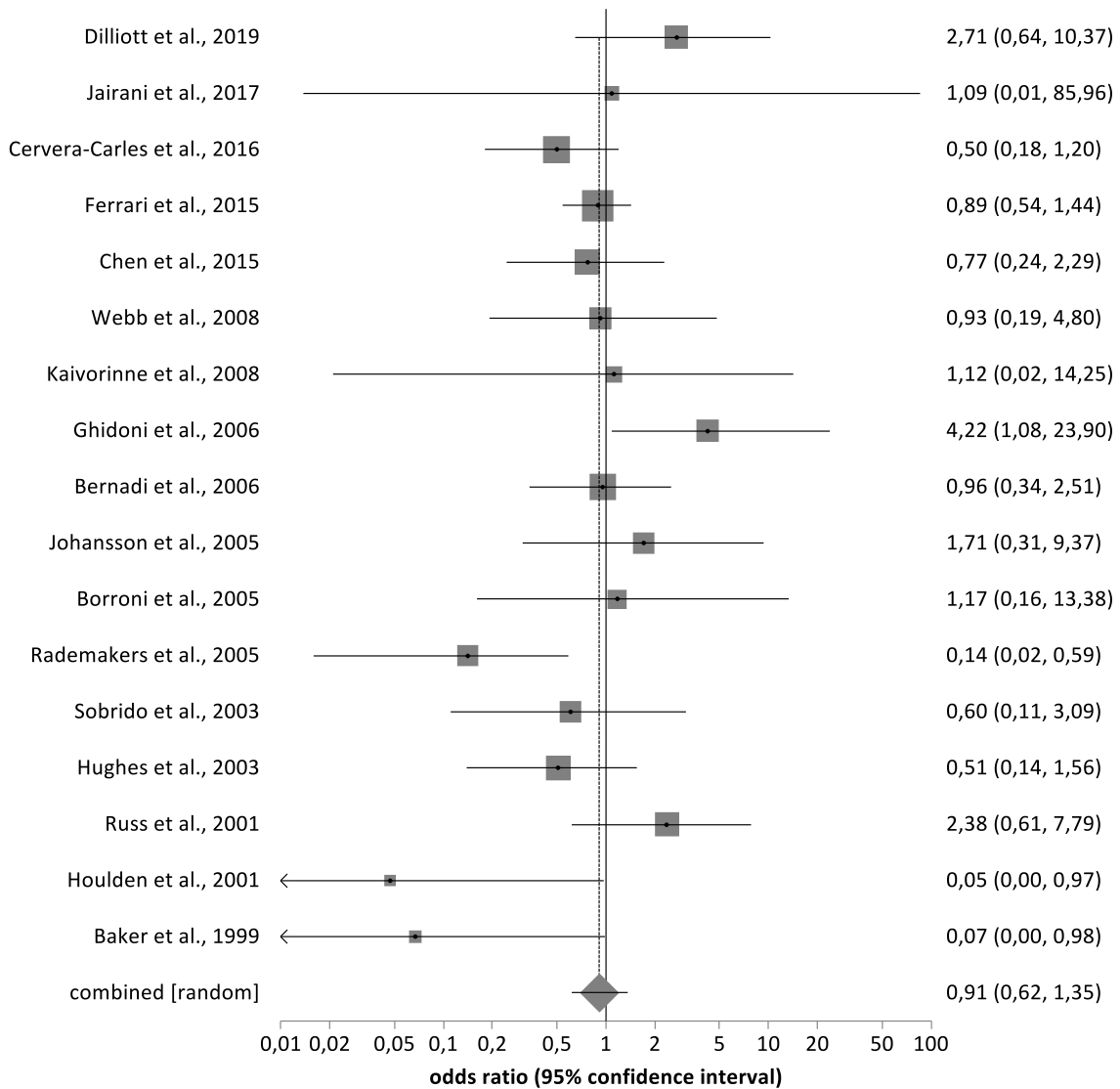


Abbildung 27: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1)

Bei Überprüfung auf ein vorliegendes Publikationsbias ergibt sich für das dominante Modell ein p-Wert von 0,77 und für das rezessive Modell von 0,66 im Eggers Test. Der jeweilige Funnel Plot (Abb.28+29) zeigt für das dominante Modell eine breite Streuung und für das rezessive Modell eine asymmetrische Verteilung. Deshalb kann trotz der Ergebnisse des Eggers Tests ein Publikationsbias nicht vollständig ausgeschlossen werden.

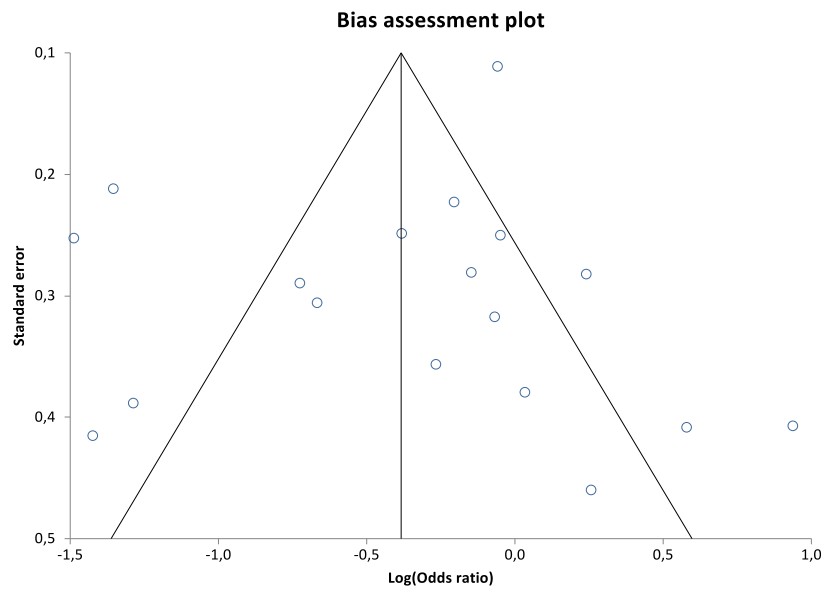


Abbildung 28: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1)

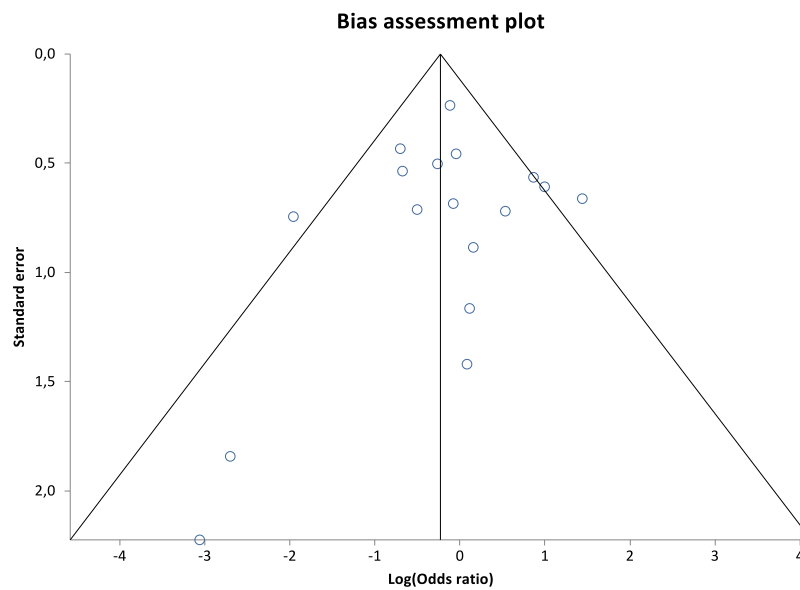


Abbildung 29: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1)

Die vorangehende Metaanalyse aus dem Jahr 2017 [227] trennt die Gruppen nach der FTD, dem CBS und der PSP auf und führt separate Metaanalysen durch. Da letztere Krankheitsbilder jedoch zum erweiterten Kreis zur FTD gerechnet werden, werden in dieser Metaanalyse zunächst alle Fälle als Gesamtheit überprüft. Anschließend erfolgen Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss des motorischen FTD-Spektrums. Beide Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant (Tab.15 + 16; Abb.87 + 89). Weitere Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt unter Ausschluss der Studien, bei denen die Kontrollgruppe nicht das HWE erfüllt (Tab.15 + 16; Abb.95 + 97). Die

Arbeit von *Verpillat et al. (2010)* [213] wird dabei ebenfalls ausgeschlossen, da nur die Genotypenfrequenzen des dominanten Modells vorgegeben sind und somit nicht auf ein erfülltes HWE überprüft werden kann. Die Ergebnisse der Analyse des dominanten Modells sind dadurch nicht mehr statistisch signifikant (Tab.15; Abb.95). Um den Zusammenhang zwischen der PSP und dem Risiko durch die Haplotypen für eine FTD zu überprüfen, werden in einer Sensitivitätsanalyse alle anderen Patienten ausgeschlossen (Tab15 + 16; Abb.91 + 93). Eine Arbeit [52] muss dafür zusätzlich exkludiert werden, da die Studienautoren keine Genotypenverteilung für die einzelnen Fallgruppen des FTD-Spektrums angeben. Das Ergebnis dieser beiden Analysen zeigt eine signifikante Risikoreduzierung für das dominante Modell (Tab.15; Abb.91). Die Sensitivitätsanalysen zur kaukasischen Population sind nur für das dominante Modell signifikant (Tab.15 + 16; Abb.99 + 101). Keine Sensitivitätsanalyse kann zu den Subgruppen FTD-ALS und CBS durchgeführt werden, da hierzu jeweils nur drei Studiengruppen verfügbar sind (Tab.14).

Ferrari et al. (2015) [58] gibt eine Fallgruppengröße von 516 an. Bei Addition der Patienten zeigt sich jedoch ein Gesamtergebnis von 525. Auch bei Rechnung mit den Genotypenfrequenzen erhält man nicht die angegebene Zahl. Es wird mit den durch die Studienautoren angegebenen Daten gearbeitet. Die Fallgruppe von *Chen et al. (2015)* [33] besteht aus 20 Patienten, welche nicht genotypisiert sind. Dies führt zu deren Ausschluss in der Metaanalyse und folglich einer kleineren Fallgruppe als in der Originalstudie angegeben.

Die aktualisierten Tabellen zu den Fallgruppen mit reiner FTD (bvFTD und PPA) und PSP finden sich im Anhang (Tab.24+25).

Tabelle 15: Ergebnistabelle zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1)

H2H2 + H2H1 vs. H1H1	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	2311 / 3829	< 0,0001	Random Effects	0,70 (0,52 - 0,94)	0,77
Nur bvFTD + PPA	1624 / 2715	0,22	Fixed Effects	0,94 (0,82 - 1,08)	0,48
Nur PSP-Patienten	518 / 1216	0,83	Fixed Effects	0,23 (0,17 - 0,31)	0,46
HWE erfüllt	1956 / 3191	< 0,0001	Random Effects	0,73 (0,54 - 1,00)	0,51
Kaukasier	2184 / 3691	< 0,0001	Random Effects	0,67 (0,50 - 0,90)	0,58

Tabelle 16: Ergebnistabelle zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1)

H2H2 vs. H2H1 + H1H1	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	2211 / 3750	0,04	Random Effects	0,912 (0,62 - 1,35)	0,66
Nur bvFTD + PPA	1624 / 2636	0,43	Fixed Effects	1,14 (0,86 - 1,50)	0,21
Nur PSP-Patienten	518 / 1216	0,001	Random Effects	0,48 (0,10 - 2,25)	0,35
HWE erfüllt	1956 / 3191	0,03	Random Effects	1,00 (0,63 - 1,58)	0,64
Kaukasier	2084 / 3612	0,03	Random Effects	0,91 (0,61 - 1,36)	0,62

5.6 STH rs62063857 A/G

Im Rahmen der Literaturrecherche zum STH rs62063857 A/G Polymorphismus werden sechs Fall-Kontroll-Studien über die Datenbank Pubmed ermittelt (Tab.17). Eine Metaanalyse wird nicht gefunden. Insgesamt stehen 395 Fälle und 834 Kontrollen für die Metaanalyse zur Verfügung (Tab.17). Für alle Studienteilnehmer ist ein kaukasischer Ursprung angegeben (Tab.17). Mit einer Ausnahme [122] erfüllen alle Studien das HWE (Tab.17). Das durchschnittliche Alter der Fallgruppe liegt zwischen 64 und 65,6 Jahren und der prozentuale Anteil der Frauen beträgt 39,6% bis 60,4% (Tab.17). In der Kontrollgruppe liegt das mittlere Alter zwischen 66,6 und 81,6 Jahren und das weibliche Geschlecht macht einen Anteil von 46,8% bis 59% aus (Tab.17). Die Literaturrecherche wird im Folgenden mittels Flussdiagramms dargestellt (Abb.30).

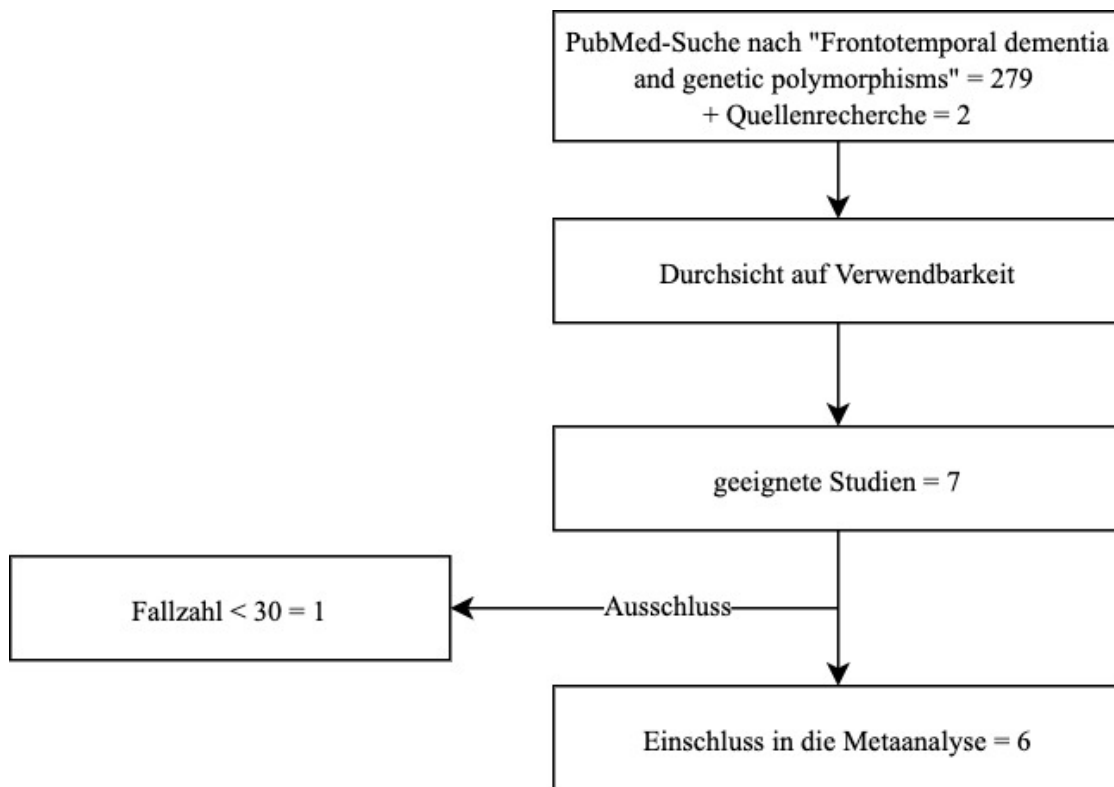


Abbildung 30: Flussdiagramm zur Literaturrecherche zu STH rs62063857 A/G

Tabelle 17: Ausgewählte Studien mit ihren Charakteristika zum *STH rs62063857 A/G Polymorphismus*

Autor	Jahr	Studiendesign	n (F)	Subgruppen	n (K)	Mittleres Alter (F)	Mittlerer AOO (F)	Mittleres Alter (K)	Anteil Frauen (F)	Anteil Frauen (K)	Ethnie / Land	Diagnose	HWE
Bosia et al. [21]	2012	Fall-Kontroll-Studie	48	FTD	47	65,6 ± 8,9	61,5 ± 8,0	81,6 ± 10,9	39,6%	46,8%	kaukasisch / Italien	klinisch	erfüllt
Lorenzi et al. [122]	2010	Fall-Kontroll-Studie	54	FTD	54	65,4 ± 9,5	62,1 ± 9,3	66,8 ± 6,9	44,4%	48,2%	kaukasisch / Italien	klinisch	nicht erfüllt
Johansson et al. [97]	2005	Fall-Kontroll-Studie	96	FTD	186	64 ± 7,9	61 ± 8,3	72 ± 9,2	60,4%	56,5%	kaukasisch / Schweden	klinisch	erfüllt
Ezquerro et al. [55]	2004	Fall-Kontroll-Studie	57	PSP	83	n/a	70 ± 5,5	68,9 ± 7,5	54,4%	59%	kaukasisch / Spanien	klinisch	erfüllt
de Silva et al. [45]	2003	Fall-Kontroll-Studie	49	PSP	62	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	kaukasisch / UK, Westeuropa	klinisch (29) + pathologisch (20)	erfüllt
Verpillat et al. [214]	2002	Fall-Kontroll-Studie	91	FTD	402	n/a	59,7 ± 9,3	66,6 ± 10,2	58,2%	51,9%	kaukasisch / Frankreich	Klinisch	erfüllt
Gesamt			395		834								

Getestet wird das dominante Modell GG + GA vs. AA sowie das rezessive Modell GG vs. GA + AA. Eine Ausnahme bildet die Studie von *Lorenzi et al. (2010)* [122], für die nur das dominante Modell analysiert werden kann. Für dieses wird das Random Effects Modell genutzt (Abb. 31). Die OR liegt bei 0,68 (95%-CI = 0,23 - 1,97). Für die Metaanalyse des rezessiven Modells wird das Fixed Effects Modell ausgewählt, wodurch sich eine OR von 0,95 (95%-CI = 0,49 - 1,85) ergibt (Abb.32). Somit sind beide Ergebnisse statistisch nicht signifikant.

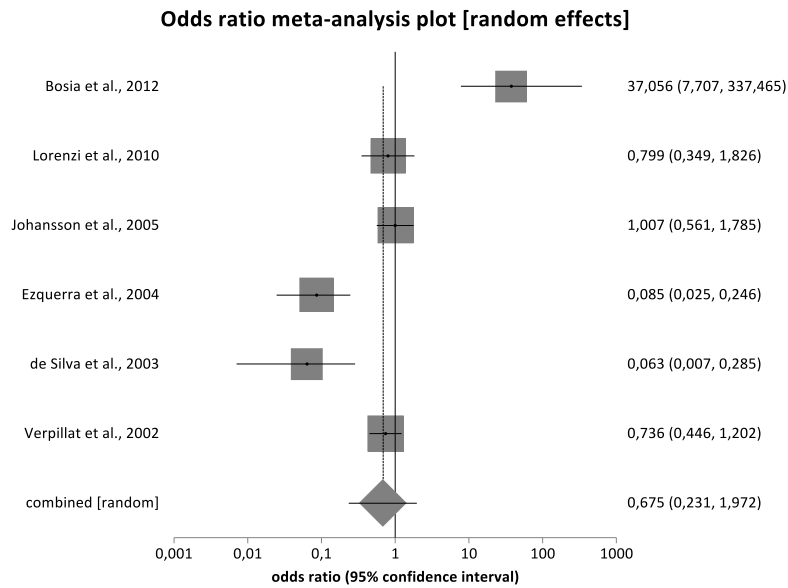


Abbildung 31: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA)

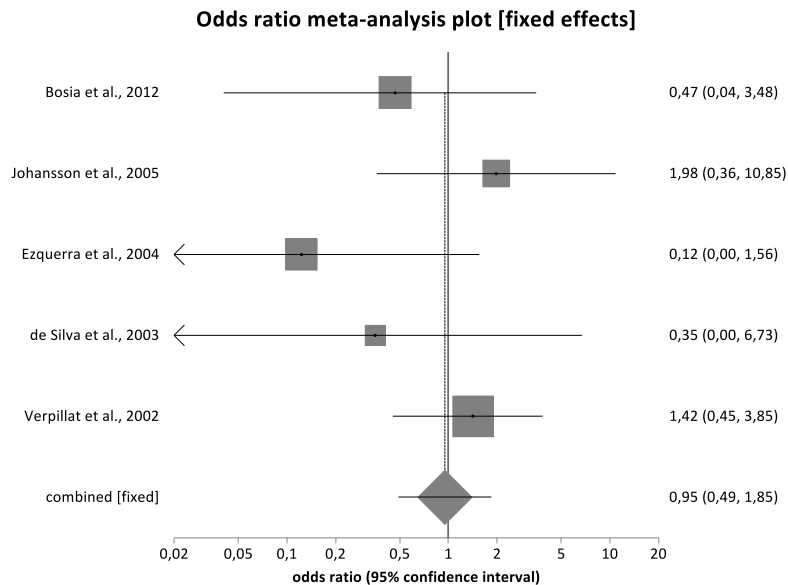


Abbildung 32: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG vs. GA + AA)

Um zu überprüfen, ob ein Publikationsbias vorliegt, wird der Eggers Test durchgeführt. Dieser ergibt für das dominante Modell einen p-Wert von 0,87 (Abb.33), für das rezessive Modell von 0,10 (Abb.34). Die Funnel Plots sind in beiden Modellen symmetrisch verteilt, was einen Publikationsbias mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt.

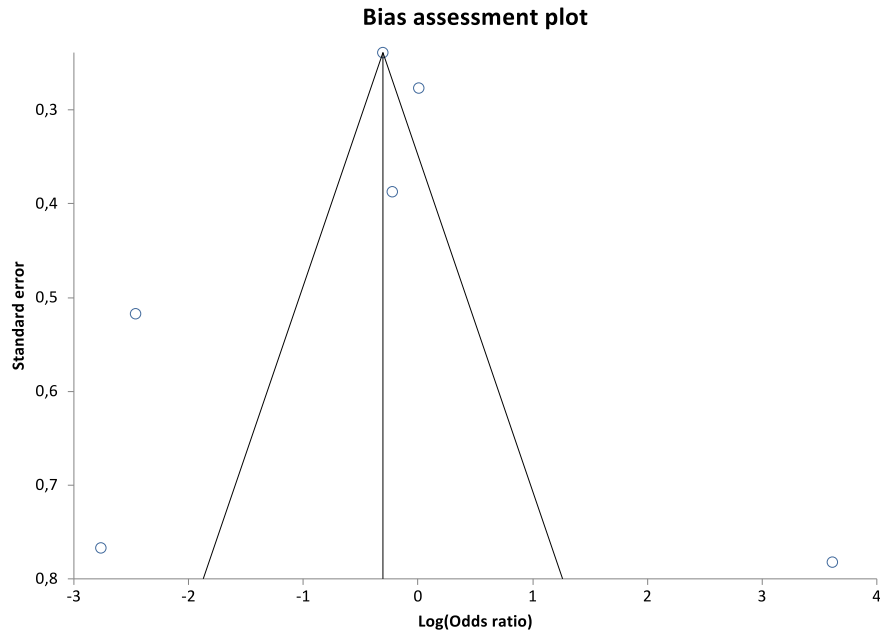


Abbildung 33: Funnel Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA)

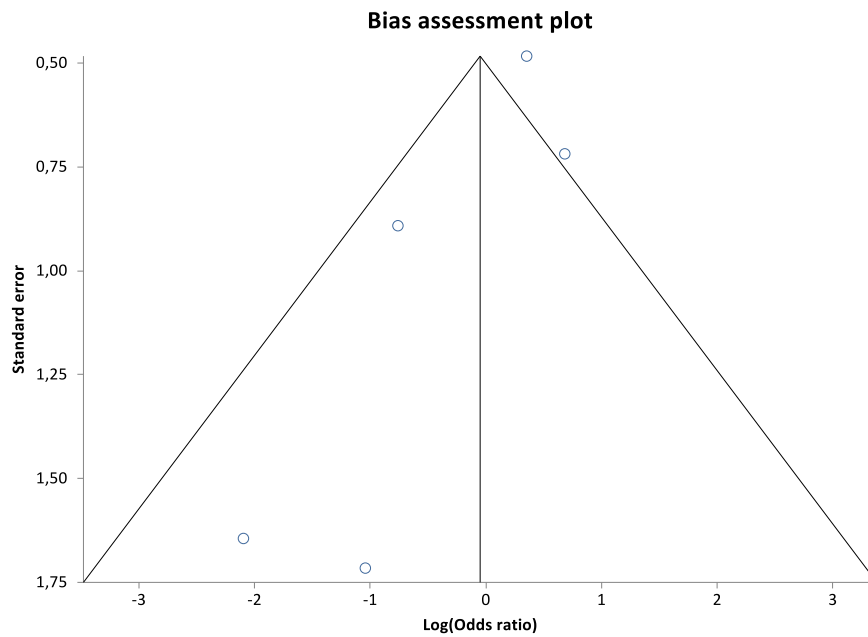


Abbildung 34: Funnel Plot zu STH rs62063857 A/G (GG vs. GA + AA)

Eine Sensitivitätsanalyse des dominanten Modells unter Ausschluss der Studien, die das HWE nicht erfüllen, verändert die Resultate nur minimal und erbringt ebenfalls kein signifikantes Resultat (Tab.18; Abb.105). Die Sensitivitätsanalysen mit Ausschluss der Studien, die nur Patienten mit diagnostizierter PSP untersuchen [45] [55], zeigen keine signifikanten Resultate (Tab.18 + 19; Abb. 103 + 104).

Tabelle 18: Ergebnistabelle zu STH rs62063857A/G (GG + GA vs. AA)

GG + GA vs. AA	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	395 / 834	< 0,0001	Random Effects	0,68 (0,23 - 1,97)	0,87
ohne PSP	289 / 689	< 0,0001	Random Effects	1,64 (0,61 - 4,43)	0,11
HWE erfüllt	341 / 780	< 0,0001	Random Effects	0,66 (0,17 - 2,51)	0,88

Tabelle 19: Ergebnistabelle zu STH rs62063857A/G (GG vs. GA + AA)

GG vs. GA + AA	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
Gesamtes FTD-Spektrum	341 / 780	0,37	Fixed Effects	0,95 (0,49 - 1,85)	0,10
ohne PSP	235 / 635	0,43	Fixed Effects	1,25 (0,61 - 2,55)	-

6 Diskussion

Angesichts des demographischen Wandels und trotz verbesserter medizinischer Versorgung wird es in Zukunft weltweit zu einem deutlichen Anstieg der an einer Demenz erkrankten Personen kommen. Berechnungen gehen davon aus, dass sich die Anzahl der Patienten, die beispielsweise in der Europäischen Union an einer Demenz leiden, bis zum Jahr 2050 verdoppeln könnte [15]. Neben der schicksalhaften Diagnose für den Einzelnen beutet dies aus ökonomischer Sicht eine enorme finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem. Die Patienten sind durch die fortschreitende Atrophie des Hirngewebes und sich damit zunehmend verschlimmernder Symptomatik deutlich in ihrem Alltag beeinträchtigt und auf Unterstützung angewiesen. Das rapide Fortschreiten der Krankheit, besonders bei der FTD mit Überschneidungen zur ALS, und die infauste Prognose mit fehlenden medikamentösen Therapieoptionen bedeuten eine starke Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen. All das zeigt, welches enorme Forschungspotential die genetische Prädisposition der FTD birgt.

6.1 APO E

APO E spielt eine essentielle Rolle im Lipoproteinhaushalt und scheint darüber hinaus mit seinen Allelen entscheidend an der Entstehung diverser Krankheitsbilder beteiligt zu sein. So gilt $\epsilon 4$ als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung der Alzheimer-Demenz [132], was eine Überprüfung des Zusammenhangs von APO E mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der FTD nahelegt. Mit der Arbeit von *Su et al. im Jahr 2017* [198] existiert bereits eine Metaanalyse zur Überprüfung des Risikos der auf dem APO E Gen gelegenen Allele $\epsilon 2$ - $\epsilon 4$ in Hinblick auf die FTD. Die Arbeit wird in dieser Metaanalyse durch Hinzunahme seither neuer veröffentlichter Studien [52] [102] [187] und zweier zusätzlich identifizierter Arbeiten [33] [93] ergänzt. Zur kritischen Betrachtung zählt, dass nicht alle Studien, welche in *Su et al. (2017)* [198] verwendet sind, auch in diese Metaanalyse miteinbezogen werden können. Grund dafür ist, dass nicht alle Studien öffentlich zugänglich sind. Dies beeinträchtigt möglicherweise die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Für das dominante Modell $\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ ergibt sich eine OR von 1,61 (95%-CI = 1,29 - 2,01). Der zugehörige Forest Plot (Abb.6) zeigt eine relativ homogene Verteilung. Fünf der 28 eingeschlossenen Studien zeigen als Einzelergebnis ein signifikantes Resultat [13] [57] [94] [101] [184]. Dies sind vor allem Studien mit einer eher geringeren Fallzahl. Alle untersuchen entweder die bvFTD oder die PPA und entgehen dadurch einer Verzerrung durch andere Subgruppen. Drei Studienpopulationen beruhen auf einer klinischen Diagnosestellung [13] [94] [185], eine Arbeit nutzt pathologische Diagnosekriterien [57], eine weitere diagnostiziert die Patienten unter Zuhilfenahme beider Methoden [101]. Die beiden statistisch signifikanten Ausreißer nach oben mit einer OR von 14,21 (95%-CI = 5,06 - 42,97) [57] und 16,86 (95%-CI = 5,21 - 57,01) [101] können möglicherweise durch die geringe Fallzahl von 29 Patienten begründet werden, da auch das CI eine sehr große Spannweite besitzt. Für das rezessive Modell $\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$ ist das erhaltene Resultat mit einer OR von 1,87 (95%-CI = 1,36 - 2,58) ebenfalls statistisch signifikant. Jedoch fällt bei genauerer Betrachtung des Forest Plots (Abb.7) die enorme

Heterogenität auf mit Ausreißern sowohl in die risikoerniedrigende als auch in die risikoerhöhende Richtung. Nur zwei der untersuchten Studien weisen ein signifikantes Einzelergebnis auf [93] [191], wovon Letztere auch Patienten mit FTD-MND untersucht hat und deshalb in einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wird. Die große Streuung der Ergebnisse beruht möglicherweise auf der geringen Patientenzahl für den im rezessiven Modell homozygot untersuchten Genotypen $\epsilon 4\epsilon 4$. Dies macht die Resultate anfällig für Zufallsfehler. Generell muss auch die enorme Diskrepanz zwischen der Größe der Fallgruppe mit 2700 Patienten und der Größe der Kontrollgruppe mit 11572 Patienten angemerkt werden. Dies allein birgt mögliche Risiken der Verzerrung.

Auch die Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der motorischen Erkrankungen FTD-ALS, PSP und CBS mit einer OR von 1,69 (95%-CI = 1,33 - 2,14) für das dominante und 1,97 (95%-CI = 1,40 - 2,78) für das rezessive Modell weisen eine statistische Signifikanz auf. Der Forest Plot des dominanten Modells (Abb.35) zeigt wie in der Gesamtanalyse zwei Ausreißer in die risikoerhöhende Richtung, was auch hier an der geringen Fallzahl liegen könnte [57] [101]. Der Forest Plot des rezessiven Modells (Abb.36) ist insgesamt deutlich heterogener verteilt, was ebenfalls durch die geringe Zahl der untersuchten Patienten und die niedrige Anzahl der Individuen mit dem Genotypen $\epsilon 4\epsilon 4$ begründet werden könnte. Aufgrund der Signifikanz der Ergebnisse kann sowohl für die bvFTD und die PPA als auch für das motorische Spektrum der FTD von einer Risikoerhöhung für die Krankheitsentwicklung durch das $\epsilon 4$ -Allel ausgegangen werden. Dies bestätigt die Ergebnisse der Metaanalyse aus dem Jahr 2017 [198]. Jedoch lassen sich die Resultate der Sensitivitätsanalysen nur begrenzt mit denen aus *Su et al. (2017)* [198] vergleichen, da die Arbeit nicht genauer definiert hat, welche Patienten als „MND-negativ“ ausgeschlossen wurden. Auch unter Ausschluss der Studien ohne erfülltes HWE in der Kontrollgruppe ergibt sich sowohl für das dominante Modell (OR = 1,51 (95%-CI = 1,23 - 1,86)) als auch für das rezessive Modell (OR = 1,79 (95%-CI = 1,28 - 2,49)) ein signifikantes Resultat.

Interessanterweise scheint die Erhöhung des Risikos durch $\epsilon 4$ nur für Patienten mit kaukasischer Ethnizität zu gelten, wie auch schon *Su et al. (2017)* festgestellt haben [198]. Die Resultate in der asiatischen Kohorte sind für das dominante Modell weder als gepoolte OR mit 1,47 (95%-CI = 0,89 - 2,43) noch in den Einzelstudien statistisch signifikant. So kann das von *Su et al. (2017)* [198] für Asiaten im dominanten Modell nachgewiesene erhöhte Risiko nicht repliziert werden. Bei Betrachtung des Forest Plots des dominanten Modells (Abb.47) sticht die Studie von *Jairani et al. (2016)* [93] als einzige potentiell risikoerniedrigende Studie hervor. Im Vergleich zu den drei weiteren untersuchten Studien [34] [44] [94], bei denen die untersuchte Patientenkohorte zwischen 62 und 82 Patienten liegt, umfasst die Fallgruppe von *Jairani et al. (2016)* [93] 127 Individuen und könnte dadurch möglicherweise ein verlässlicheres Ergebnis abbilden.

Die OR liegt für das rezessive Modell der asiatischen Population mit einem Wert von 0,94 (95%-CI = 0,36 - 2,43) sogar unter Eins und deutet auf einen entgegengesetzten Trend hin, welcher allerdings nicht statistisch signifikant ist. Vergleichend ist in dieser Metaanalyse mit vier Studien eine Arbeit weniger aufgenommen als in der Metaanalyse von 2017. Die Patientenzahl liegt mit 327 Individuen jedoch höher als bei *Su et al. (2017)* [198], bei der sie bei 203 Patienten gelegen hatte. Somit müssen die Ergebnisse von 2017 kritisch hinterfragt werden, da

durch die kleinere Fallgruppe die Resultate leichter verzerrt sein könnten. Generell lässt die bei beiden Metaanalysen geringe Studienzahl jedoch nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit zu.

Auch für die beiden Modelle zu APO E $\epsilon 3/\epsilon 2$ fällt die Diskrepanz zwischen der Größe der Fallgruppe von 1894 und der Größe der Kontrollgruppe von 9128 auf. Für das dominante Modell $\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ ergibt sich eine OR von 0,86 (95%-CI = 0,73 - 1,00), womit das Ergebnis leider knapp der Signifikanz entgeht. Zwei der Studien sind statistisch signifikant [13] [93] (Abb.10). Die Arbeit von *Masullo et al. (2001)* [133] präsentiert sich als Ausreißer mit einer OR von 3,41 (95%-CI = 1,23 - 9,57). Ursächlich könnten die eingeschlossenen Subgruppen der FTD sein, welche nachfolgend in Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen werden.

Auch das rezessive Modell $\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$ ist mit einer OR von 1,32 (95%-CI = 0,75 - 2,34) nicht statistisch signifikant. Der Forest Plot ist sehr inhomogen und einige Studien werden nicht abgebildet, da ihr CI zu groß ist und die OR nicht auf dem Plot liegt (Abb.11). Dies liegt wahrscheinlich an der für den Genotypen $\epsilon 2\epsilon 2$ geringen Fallzahl, was die Analyse sehr fehleranfällig macht. Die Ergebnisse für das rezessive Modell stehen im Widerspruch zu den Resultaten der Metaanalyse aus dem Jahr 2017 [198], welche für $\epsilon 2\epsilon 2$ eine signifikante Risikoerhöhung nachweisen konnten. Beim Vergleich der Fallgruppengröße liegt die in dieser Metaanalyse untersuchte Patientengruppe mit 1894 Individuen deutlich über den 944 Patienten, welche in die Arbeit von *Su et al. (2017)* [198] eingeschlossen wurden. Prognosen zum Allel $\epsilon 2$ in Hinblick auf die Entwicklung einer FTD sind aufgrund der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse jedoch nicht möglich.

Bei ausschließlicher Betrachtung der bvFTD und der PPA in Sensitivitätsanalysen liegt die OR für das dominante Modell bei 0,87 (95%-CI = 0,73 - 1,03) und für das rezessive Modell bei 1,21 (95%-CI = 0,64 - 2,29), was ebenfalls nicht signifikant ist.

Auch der Ausschluss von Studien, welche das HWE nicht erfüllen, führt nicht zu einer Signifikanz der Ergebnisse. Bei Gruppierung der Probanden nach Ethnizität ergibt das dominante Modell, wie in der vorangegangenen Metaanalyse [198], für die asiatische Kohorte ein signifikantes Ergebnis (OR = 0,54 (95%-CI = 0,32 - 0,91)). Deshalb könnte, unter Berücksichtigung der geringen Studienzahl von vier Arbeiten, das $\epsilon 2$ -Allel zu einer Risikoreduktion für die Entwicklung einer FTD in der asiatischen Bevölkerung führen. Für die kaukasische Fallgruppe ergibt sich weder im dominanten Modell (OR = 0,91 (95%-CI = 0,77 - 1,07)) noch im rezessiven Modell (OR = 1,16 (95%-CI = 0,62 - 2,17)) ein signifikantes Ergebnis.

Für die beiden rezessiven Modelle kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Beide Funnel Plots zeigen eine asymmetrische Verteilung nach links an der Basis des Trichters (Abb.9 + 13). In diesem Bereich werden kleinere Studien mit geringer Fallzahl abgebildet. Das macht sie anfälliger für Zufallsfehler, was ein möglicher Grund für den Bias sein könnte. Als weitere Ursache kommt infrage, dass einige Studien aufgrund anders prognostizierter oder erwünschter Ergebnisse nicht veröffentlicht wurden. Somit sind die für die rezessiven Modelle erhaltenen Resultate unter Vorbehalt zu betrachten.

Neben den Analysen für das dominante und rezessive Modell stehen zusätzlich die Modelle zu den homozygoten Genotypen $\epsilon 2\epsilon 2$ und $\epsilon 4\epsilon 4$ und zu den heterozygoten Genotypen $\epsilon 2\epsilon 3$ und $\epsilon 3\epsilon 4$ zur Verfügung, welche jeweils gegen den Wildtyp $\epsilon 3\epsilon 3$ getestet sind (Tab.22). $\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ ergibt eine OR von 2,07 (95%-CI = 1,51 - 2,87) und bekräftigt damit die These, dass Epsilon 4 mit einem erhöhten Risiko für die FTD einhergeht (Abb.63). Auch für das heterozygote Modell $\epsilon 3\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ zeigt sich durch das Vorhandensein des $\epsilon 4$ -Allels eine statistisch signifikante Risikoerhöhung (OR = 1,57 (95%-CI = 1,26 - 1,96)) (Abb.67). Für das homozygote Modell $\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ ist bei einer OR von 1,01 (95%-CI = 0,59 - 1,74) von keinem Effekt auszugehen (Abb.64). Auch für das heterozygote Modell für das $\epsilon 2$ -Allel zeigt die Analyse kein signifikantes Ergebnis (OR = 0,92 (95%-CI = 0,74 - 1,14)) (Abb.68). Dies spiegelt die für die dominanten und rezessiven Modelle erhaltenen Resultate wider.

Um andere mögliche Einflussfaktoren zu evaluieren und die Ergebnisse besser zu differenzieren, bietet sich die Durchführung diverser weiterer Sensitivitätsanalysen an, die jedoch den Rahmen dieser Metaanalyse überschreiten würden. Sicherlich aufschlussreich wären Analysen zu den einzelnen Subgruppen der FTD. Für Sensitivitätsanalysen mit dieser Unterteilung liegen in dieser Metaanalyse jedoch zu wenig Patientengruppen mit diagnostizierter PSP oder einem CBS vor. Auch eine Aufteilung der FTD nach der bvFTD und der PPA mit getrennter Analyse wäre eine Option. Ein weiterer interessanter Ansatz besteht neben der Unterscheidung nach der Ethnizität in einer zusätzlichen Unterteilung nach dem Herkunftsland. Die Metaanalyse von *Su et al. (2017)* [198] weist auf eine Risikoerhöhung durch das $\epsilon 4$ -Allel speziell für die italienische Bevölkerung hin. Auch eine Unterscheidung in Kontrollpersonen, welche aus der breiten Bevölkerung oder aber im Krankenhaus akquiriert wurden, ist eine Option.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass APO E $\epsilon 4$ einen entscheidenden Einfluss auf die genetische Prädisposition der FTD hat und das Risiko erhöht, eine solche zu entwickeln. Für zukünftige Studien wäre es wünschenswert, besonders den Einfluss des $\epsilon 2$ -Allels genauer zu analysieren, da für dieses die Resultate bisher keine eindeutige Aussage zulassen.

6.2 TMEM106B

Das Protein TMEM106B ist vor allem in lyso- und endosomalen Membranen zu finden. Auf dem zugehörigen Genlocus liegt der intronale SNP rs1990622 T/C. Dieser wurde 2010 im Rahmen der GWAS von *van Deerlin et al.* [208] entdeckt, die einen Zusammenhang zwischen den drei SNPs rs1990622, rs1020004, rs6966915 und einem Einfluss auf das Auftreten einer FTD feststellten. Die SNPs liegen im LD zueinander. Besonders hoch war die Assoziation, wenn die Patienten parallel eine für die FTD-TDP-43 typische Mutation des GRN-Gens besaßen [208]. Der SNP steht im Verdacht, die Plasmaspiegel des neuroprotektiven Progranulins zu beeinflussen. Auch das gleichzeitige Vorliegen der HRE im C9orf72-Gen könnte das Entstehungsrisiko, das Alter beim Einsetzen der Krankheit und den Todeszeitpunkt modulieren [63] [205].

Der Gesamteffekt ist mit einer OR von 0,69 (95%-CI = 0,57 - 0,84) im dominanten Modell statistisch signifikant. Von den neun Fallgruppen, deren Daten für diese Metaanalyse genutzt werden, sind fünf signifikant und der Forest Plot präsentiert sich relativ homogen (Abb.15). Einen Ausreißer mit einer OR von 1,03 (95%-CI = 0,82 - 1,28) und damit als einzige Studie mit einer OR > 1 stellt die Studie von *Finch et al. (2011)* [59] dar, wofür sich jedoch kein eindeutiger Grund evaluieren lässt. Auffällig ist einzig, dass in dieser Arbeit das HWE nicht erfüllt ist [46]. Durch eine OR von 0,68 (95%-CI = 0,57 - 0,83) ist auch für das rezessive Modell von einer statistischen Signifikanz auszugehen. Bei Betrachtung des Forest Plots fällt auf, dass nur drei Einzelstudien ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen [59] [159] [209] (Abb.16). Keine der Studien sticht als starker Ausreißer hervor. Somit lässt sich die Schlussfolgerung aufstellen, dass Patienten durch das Minor Allel C ein erniedrigtes Risiko für die Entwicklung einer FTD besitzen. Beachtet werden muss für beide Analysen die Diskrepanz zwischen einer Fallgruppe der Größe 3345 und einer Kontrollgruppe der Größe 15890.

Über zwei Sensitivitätsanalysen werden die beeinflussenden Faktoren des nicht erfüllten HWE und der ausschließlichen Angabe der MAF ausgeschlossen, da die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant sind. Aufgrund der Ergebnisse des Eggers Tests und der Symmetrie der Funnel Plots ist auch ein Publikationsbias unwahrscheinlich. Ein weiterer möglicher Verzerrungsfaktor sind die FTD-Subgruppen. Einige Fallgruppen der Studien bestehen ausschließlich aus bvFTD- und PPA-Patienten [59] [159] [175] [204] [208] [209], wohingegen andere zusätzlich Patienten aus dem motorischen FTD-Spektrum analysieren [76] [111] [119]. Eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss aller Patienten mit zusätzlichen motorischen FTD-Erkrankungen ergibt für das dominante Modell eine OR von 0,69 (95%-CI = 0,57 - 0,85) und für das rezessive Modell eine OR von 0,70 (95%-CI = 0,55 - 0,88). Im Forest Plot des rezessiven Modells sticht die Studie von *Llibre-Guerra et al. (2020)* [119] als risikoe erhöhend heraus, auch wenn das Ergebnis mit einer OR von 1,42 (95%-CI = 0,93 - 2,12) nicht signifikant ist (Abb.73). Als Grund könnte der hohe Anteil (n=90) der Patienten mit diagnostizierter FTLD-ALS-TDP-43 sein. Durch den Ausschluss dieser Gruppe in der Sensitivitätsanalyse reduziert sich die Fallgruppe auf 144 Patienten und wird dadurch möglicherweise vulnerabler für Zufallsfehler. Schlussfolgernd geht auch für die Patientengruppe mit ausschließlich diagnostizierter bvFTD oder PPA das Minor Allel C mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung der Erkrankung einher.

Da die Studie von *van Deerlin et al. (2010)* [208] einen starken Zusammenhang des Major Allels T mit dem Auftreten der FTD bei gleichzeitigen GRN-Mutationsträgern ermittelt hat, wurde diese These in einer Sensitivitätsanalyse überprüft. Die Resultate sprechen für eine noch stärkere Reduzierung des Risikos durch das Minor Allel C für beide Modelle. So liegt die OR für das dominante Modell bei 0,50 (95%-CI = 0,42 - 0,59) und für das rezessive Modell bei 0,31 (95%-CI = 0,22 - 0,44). Beide Ergebnisse sind statistisch signifikant.

Da auch die HRE auf dem C9orf72-Gen einen möglichen Einfluss auf die FTD-Entstehung im Zusammenhang mit rs1990622 T/C haben könnte, würden sich Studien mit diesem Schwerpunkt in Zukunft anbieten. Eine weitere Option stellt eine generelle Untersuchung von Patienten mit FTD-TDP-43 dar. Damit würde sich das Spektrum der untersuchten Mutationen deutlich erweitern. Zwei der bereits in dieser Metaanalyse untersuchten Studien gehen nach diesem Schema vor, was jedoch nicht ausreicht, um eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen [76] [119].

Da bisher keine Metaanalysen zu rs1990622 T/C in der Online-Datenbank PubMed publiziert sind, können keine Vergleiche angestellt werden.

Zusammengenommen sprechen die Daten für eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer FTD und somit einen protektiven Effekt des Minor Allels C. Gleichzeitig scheint das Risikoallel T die Entstehung der FTD zu fördern [208] [209]. Allerdings unterscheiden sich die Diagnosekriterien je nach Arbeit und können deshalb als möglicher beeinflussender Faktor gezählt werden. Die klinische Diagnosestellung ist sehr schwierig und nur die endgültige pathologische Untersuchung des Gehirns bringt ein abschließendes sicheres Ergebnis. So können andere Arbeiten diese Vermutung nicht replizieren [175]. Da alle Studienteilnehmer einen kaukasischen Hintergrund besitzen, lässt sich diese Aussage zunächst nur für diese Ethnizität aussprechen. Studien, die andere Bevölkerungsgruppen untersuchen, wären für die Zukunft wünschenswert.

Die Metaanalyse für den auf dem gleichen Genabschnitt und im LD zu rs1990622 T/C liegenden SNP rs1020004 A/G zeigt sowohl für das dominante (OR = 0,62 (95%-CI = 0,37 - 1,06)) als auch für das rezessive Modell (OR = 0,63 (95%-CI = 0,37 - 1,08)) keine signifikanten Resultate. Als Grund hierfür kommt die geringe Studienzahl von nur vier Arbeiten und die Fallgruppengröße von 1546 infrage, was auch keine Sensitivitätsanalysen erlaubt. Im dominanten Modell zeigen die Einzelstudien von *van der Zee et al. (2011)* [209] und *van Deerlin et al. (2010)* [208] eine statistische Signifikanz. Die Arbeit von *van der Zee et al. (2011)* [209] ist gleichzeitig auch im rezessiven Modell signifikant. Auch in dieser Analyse zeigte sich die Studie von *Finch et al. (2011)* [59] als Ausreißer im dominanten Modell (OR = 1,08 (0,87 - 1,33)). Letztendlich weisen die Daten trotz fehlender statistischer Aussagekraft ebenfalls auf den risikoerniedrigenden Effekt durch das Minor Allel G hin. Aufgrund der geringen Studienzahl wird keine Untersuchung auf eine vorliegende Publikationsbias durchgeführt.

6.3 PRNP rs1799990 A/G

Vorangehende Studienergebnisse weisen auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PPA durch das Vorliegen einer Heterozygotie für rs1799990 A/G, alias Met129Val, hin [116]. Dieser Effekt ist allerdings in nachfolgenden Arbeiten nicht bestätigt worden [173].

Die Ergebnisse, die man bei der Auswertung der Analysen zu rs1799990 A/G in dieser Metaanalyse erhält, sind nicht statistisch signifikant, da die OR des dominanten Modells bei 1,22 (95%-CI = 0,46 - 3,23) und des rezessiven Modells bei 0,84 (95%-CI = 0,47 - 1,47) liegt. Ursächlich könnte die geringe Studienzahl von nur vier Arbeiten und die deshalb niedrige Patientenzahl von 276 sein. Dies lässt die Resultate kritisch hinterfragen. Ein weiterer möglicher Störfaktor könnten die uneinheitlichen FTD-Subgruppen sein. So bestehen die Fallgruppen von *Li et al. (2005)* [116] und *Premi et al. (2012)* [160] nur aus Patienten mit diagnostizierter PPA. Letztere Studiengruppe weist bei Patienten, die homozygot für Methionin sind, eine verminderte Durchblutung im Stirnlappen nach [160]. *Zhang et al. (2016)* [228] machen keine Angaben zu den FTD-Subgruppen und können auch keinen Zusammenhang zwischen dem SNP und der FTD erkennen. *Rohrer et al. (2006)* [173] untersuchen zusätzlich

Patienten mit bekannten motorischen Symptomen, ausgelöst entweder durch eine FTD-ALS oder ein CBS und kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der SNP wahrscheinlich nicht im Zusammenhang zur FTD steht. Auch eine Verzerrung durch unterschiedliche Ethnien ist nicht auszuschließen, da eine Arbeit [116] eine chinesische Kohorte untersucht. Interessanterweise zeigt sich in dieser Gruppe, dass die Patienten deutlich häufiger heterozygot für den Polymorphismus sind, was die ursprüngliche These bestärken würde. In dieser Metaanalyse präsentiert sich die Studie sowohl im dominanten Modell (OR = 6,77 (95%-CI = 2,55 - 22,53)) als auch im rezessiven Modell (OR = 0,32 (95%-CI = 0,01 - 2,01)) als Ausreißer (Abb.23 + 24). Möglicherweise hat der Polymorphismus in der asiatischen Bevölkerung allgemein keinen oder nur einen geringen Einfluss, da das Allel G sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Fallgruppe sehr wenig vertreten ist [228].

Eine Untersuchung, ob die Analyse eventuell durch einen Publikationsbias verzerrt ist, wurde aufgrund der niedrigen Studienzahl nicht durchgeführt.

Weitere Studien werden benötigt, um festzustellen, ob die FTD, und hierbei besonders die PPA, im Zusammenhang mit rs1799990 A/G steht. Die in dieser Metaanalyse erhaltenen Ergebnisse lassen darüber keine Aussage zu. Unklar ist auch, was für eine Funktion der SNP dabei innehat. Sollten zukünftige Studien jedoch einen Zusammenhang zwischen der PPA und dem PRNP Polymorphismus bestätigen, so müsste möglicherweise die Zuteilung der Erkrankung zur FTD überdacht werden. Die Frage, ob die PPA eine abnorme Variante aus dem Spektrum der Prionenerkrankungen darstellt, könnte dadurch aufkommen. Am wahrscheinlichsten ist es jedoch, dass der SNP das Erscheinungsbild der PPA beeinflusst [116].

6.4 MAPT H1/H2 und STH rs62063857 A/G

Das Tau-Protein hat in der Zelle stabilisierende und transportierende Funktionen. Mutationen können eine Fehlfaltung mit konsekutiver Aggregation des Proteins im Zytoplasma bewirken. Krankheitsbilder mit dieser Neuropathologie werden unter dem Sammelbegriff Tauopathien zusammengefasst. Dazu zählen im FTD-Spektrum neben der bvFTD und der PPA auch die PSP und das CBS. Der Haplotyp H1 steht im Verdacht, besonders das Risiko für die Entstehung der PSP und des CBS, welche neuropathologisch eine 4R-Tau-Isoform aufweisen, zu erhöhen [9] [31] [85] [163] [213]. Bei der bvFTD und der PPA findet sich mikroskopisch stattdessen die 3R-Tau-Isoform im Zytoplasma. Dies löst die Frage aus, ob H1 überhaupt einen Einfluss auf das Risiko dieser beiden Varianten hat. Die Ergebnisse bisheriger Studien sind sehr inhomogen. Einige Arbeiten haben auch für H1 und die bvFTD und die PPA einen Zusammenhang festgestellt [9] [52]. Andere gehen insbesondere für die familiäre FTD von einer Risikoerhöhung durch H2 aus [66] [100]. Zusätzlich gibt es Belege, dass H2 zu einem früheren Einsetzen der Erkrankung führt [19].

Von den 18 Studien, deren Daten in die Metaanalyse einfließen, zeigen sieben für das dominante Modell ein statistisch signifikantes Ergebnis [9] [31] [85] [100] [163] [213] [218]. Mit Ausnahme einer Studie [213] untersuchen diese Arbeiten eine heterogene Fallgruppe mit Einschluss von FTD-ALS, CBS- und PSP-Patienten, was bei der Interpretation berücksichtigt werden sollte. Dies spricht für die These, dass womöglich nur diese

Subgruppen von einer Risikoerhöhung durch H1H1 betroffen sind. Einen deutlichen Ausreißer nach oben bildet die Arbeit von *Jairani et al. (2017)* [93] mit einer OR von 1,78 (95%-CI = 0,75 - 4,40) (Abb.26). Als mögliche Ursache kommt die indische Ethnizität der Studienpopulation in Frage. Ebenfalls deutlich abweichende Ergebnisse zeigt die Arbeit von *Kaivorinne et al. (2008)* (OR = 2,55 (95%-CI = 1,04 - 6,04)) mit finnischer Population und nicht erfülltem HWE [100]. Letzteres gilt auch für die Arbeit von *Sobrido et al. (2003)* (OR = 1,29 (95%-CI = 0,48 - 3,53)) [190]. Das Endresultat für das dominante Modell H2H2 + H2H1 vs. H1H1 ist mit einer OR 0,70 (95%-CI = 0,52 - 0,94) statistisch signifikant. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass der Genotyp H1H1 als Risikofaktor für eine FTD gilt.

Das rezessive Modell H2H2 vs. H2H1 + H1H1 wiederum zeigt keine statistische Signifikanz (OR = 0,91 (95%-CI = 0,62 - 1,35)). Jedoch deutet sich ein ähnlicher Trend wie im dominanten Modell an. Der Forest Plot ist deutlich heterogener (Abb.27). Signifikant sind die Ergebnisse lediglich dreier Studien [9] [85] [163]. Als Ursache kommt hier die Untersuchung reiner PSP- und CBS-Patienten infrage.

Die Ergebnisse gleichen denen einiger vorangehender Studien, die auch eine Risikoerhöhung für die FTD durch den Haplotypen H1 nachgewiesen haben [213]. *Zhang et al. (2017)* [227] werteten als Modell die Haplotypen H1 oder H2 separat gegeneinander aus und stellten dadurch ein erhöhtes Risiko durch H1 und den diesen Haplotypen definierenden SNPs rs1267967, rs242557, rs3785883, rs2471738 und rs7521 für die PSP und CBS fest. Die Sensitivitätsanalysen ohne die motorischen Erkrankungen FTD-ALS, PSP und CBS führen für das dominante Modell zu einer Anhebung der OR auf 0,94 und dem Verlust der Signifikanz des Ergebnisses (95%-CI = 0,82 - 1,07). Dies bekräftigt die für die Gesamtanalyse aufgestellte These (s.o.). Allerdings fällt bei Betrachtung des Forest Plots die sehr heterogene Verteilung auf (Abb.87). Hinzu kommt, dass einige Studien sehr breite CI aufweisen [93] [100] [190]. Dies liegt möglicherweise an der aufgrund des Ausschlusses der anderen Subgruppen nun geringeren Fallzahl von 1624 Patienten. Für das rezessive Modell deuten die Ergebnisse sogar einen Zusammenhang des H2-Haplotypen mit der Entstehung der FTD an (OR = 1,14 (95%-CI = 0,86 - 1,50)). Auch dieser Forest Plot ist geprägt von Studien mit breiten CI [93] [100] (Abb.89). Jedoch ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Dies spricht für die Hypothese, dass die motorischen Subgruppen die größte Assoziation zu H1 ausweisen, H2 aber möglicherweise eher mit der bvFTD und der PPA assoziiert ist.

Eine Sensitivitätsanalyse mit einer reinen PSP-Fallgruppe zeigt eine deutliche Risikoreduktion durch H2 für das dominante Modell (OR = 0,23 (95%-CI = 0,17 - 0,31)). Einschränkend muss hierbei jedoch die kleine Fallgruppe mit 518 Patienten aus fünf Studien genannt werden. Das rezessive Modell erbringt kein signifikantes Ergebnis (OR = 0,48 (95%-CI = 0,10 - 2,25)). *Chen et al. (2015)* [33] sticht deutlich heraus (OR = 3,65 (95%-CI = 1,11 - 11,29)) (Abb.93). Als Ursache kommt der große Anteil an bvFTD- und PPA-Patienten infrage, wodurch sich bei deren Ausschluss die Fallgruppe von 202 auf 48 reduziert.

Aufgrund der Ergebnisse der separaten Analysen für die kaukasische Bevölkerung kann für das dominante Modell (OR = 0,91 (95%-CI = 0,51 - 0,91)) von einer Risikoreduktion durch H1/H1 ausgegangen werden. Die Ergebnisse der Analyse für das rezessive Modell (OR = 0,91 (95%-CI = 0,61 - 1,36)) sind nicht signifikant. Da lediglich eine

Studie [93] für diese Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen wurde, war dadurch keine starke Ergebnisänderung zu erwarten.

Von einem Publikationsbias muss mit Blick auf die Ergebnisse des Eggers Tests nicht ausgegangen werden. Jedoch zeigt der Funnel Plot für das dominante Modell eine starke Streuung (Abb.28). Für das rezessive Modell ist er asymmetrisch verteilt (Abb.29). Bei genauerer Betrachtung fallen die fehlenden Studien im Bereich der Basis des Plots auf. Dies deutet daraufhin, dass in der Analyse relativ wenig kleine Studien mit geringer Fallzahl präsentiert sind. Dieser Trend ist in der nachfolgenden Metaanalyse des STH rs62063857 A/G SNP nicht zu erkennen, was durch die geringe Studienzahl bedingt sein kann. Sensitivitätsanalysen ohne HWE erfüllende Arbeiten zeigen keine signifikante Ergebnisänderung.

In einigen Studien wird auf eine mögliche Interaktion zwischen H1 und APO E ε2 hingewiesen [13] [213]. Auch ein Zusammenhang zu einem erhöhten Risiko bei gleichzeitigem Vorliegen des APO E ε4 Allels ist nicht auszuschließen [19] [91].

Die Untersuchung der Haplotypen birgt ein gewisses Risiko für Ungenauigkeiten, da nicht jede Studie die Haplotypen über die exakt gleichen SNPs definiert. Eine Tabelle über die jeweils zur Beschreibung der Haplotypen genutzten SNPs ist im Anhang zu finden (Tab.23).

Die zusätzliche Metaanalyse zum im LD mit den Haplotypen liegenden Polymorphismus rs62063857 A/G dient der Überprüfung dieses Einflussfaktors. Zu berücksichtigen ist jedoch die mit sieben Arbeiten geringe Studienzahl. Dies ist deutlich weniger, als für die MAPT-Haplotypen zur Verfügung steht. Leider können die Ergebnisse der Analysen zu den Haplotypen H1/H2 sowohl für das dominante Modell (OR = 0,68 (95%-CI = 0,23 - 1,97)) als auch für das rezessive Modell (OR = 0,95 (95%-CI = 0,49 - 1,85)) nicht repliziert werden. In einem homogen verteilten Forest Plot für das dominante Modell sind zwei Studien statistisch signifikant [45] [55] (Abb.31). Diese unterscheiden sich von den restlichen vier Arbeiten dadurch, dass sie eine reine PSP-Fallgruppe untersuchen. Dies spricht für den Verdacht der Risikoerhöhung für eine PSP-Entwicklung durch den Genotypen AA. Durch die Lage von Q7R im LD zu MAPT H1/H2 würde dies die Erkenntnisse aus dieser Analyse bestärken. Die Studie von *Bosia et al. (2012)* [21] bricht im dominanten Modell deutlich nach oben aus (OR = 37,06 (95%-CI = 7,71 - 337,47)) (Abb.31). Ein Grund lässt sich leider nicht evaluieren. Der Forest Plots für das rezessive Modell ist heterogen verteilt (Abb.32). Keine Studie ist statistisch signifikant. Womöglich liegt dies an der niedrigen Fallzahl der Patienten mit dem Genotypen GG.

Die Sensitivitätsanalyse mit Ausschluss der PSP-Patienten ergibt für das dominante Modell eine OR von 1,64 (95%-CI = 0,61 - 4,43) und für das rezessive Modell eine OR von 1,25 (95%-CI = 0,61 - 2,55) und ist nicht statistisch signifikant. Dennoch deutet dies auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer FTD bei Vorliegen von mindestens einem Minor Allel G hin, welches durch diese Daten als Risikoallel vorgeschlagen werden könnte. Ein Ausschluss der Studie, welche das HWE nicht erfüllt, bringt keine signifikante Ergebnisänderung (OR = 0,66 (95%-CI = 0,17 - 2,51)) [122].

Bedauerlicherweise lässt sich durch diese Ergebnisse lediglich die Aussage bestätigen, dass der H1 Haplotyp mit einem erhöhten Risiko für die motorischen Subgruppe der FTD einhergeht. Studienergebnisse, die eine Assoziation der bvFTD und der PPA eher zu H1 oder H2 feststellten, lassen sich nicht replizieren, da die Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind. Zukünftige Arbeiten sollten sich besonders mit diesem Schwerpunkt beschäftigen. Auch Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen den MAPT-Haplotypen und dem APO E Gen analysieren, wären aufschlussreich.

7 Schlusswort

Die Metaanalyse zur genetischen Prädisposition bei der FTD anhand von Polymorphismen zeigt als statistisch signifikantes Ergebnis ein erhöhtes Risiko durch das Vorhandensein von $\epsilon 4$ im dominanten ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$) und rezessiven ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$) sowie homozygoten ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$) und heterozygoten ($\epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$) Modell, eine FTD zu entwickeln. Dies scheint jedoch nicht für die asiatische Bevölkerung zu gelten. Für $\epsilon 2$ ist allein in der asiatischen Fallgruppe im dominanten Modell ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$) eine Risikoreduktion durch $\epsilon 2$ erkennbar. Auch das Major Allel T des Polymorphismus rs1990622 T/C ist, besonders bei gleichzeitigem Vorliegen einer GRN-Mutation, ein Risikofaktor für die FTD. Diese Ergebnisse lassen sich für rs1020004 A/G nicht replizieren, obwohl sie im LD zueinander vererbt werden. Für rs1799990 A/G zeigt sich kein signifikantes Ergebnis. Die Analyse der MAPT-Haplotypen legt ein erhöhtes Risiko für die Krankheitsentstehung durch H1 für das gesamte Spektrum der FTD durch ein statistisch signifikantes dominantes Modell ($H2H2 + H2H1$ vs. $H1H1$) nahe. Durch einen Ausschluss der motorischen Subgruppen lässt sich dieses erhöhte Risiko allerdings nicht mehr belegen. Somit lassen die Ergebnisse keine alleinige Aussage für die bvFTD und die PPA zu. Keine signifikanten Ergebnisse ergeben die Analysen des SNP Q7R.

Die bei der Literaturrecherche geringe Anzahl an verfügbaren Studien zeigt deutlich, wie wenig dieses Krankheitsbildes bisher erforscht ist. Dies erklärt, warum die Anzahl der pro SNP berücksichtigten Studien in dieser Metaanalyse eher geringer ausfällt als in Arbeiten mit vergleichbaren neurologischen Krankheitsbildern, wie beispielsweise Morbus Alzheimer. Zur kritischen Betrachtung dieser Arbeit zählt, dass alle Studien ausschließlich durch eine Person ausgewählt sind und es hierbei trotz großer Sorgfalt unwissentlich zum Übersehen oder zum Ausschluss möglicherweise relevanter Studien gekommen sein kann. Auch Berechnungs- und Übertragungsfehler können nicht mit eindeutiger Sicherheit eliminiert werden. Trotz Anwendung des Eggers Tests und zusätzlicher Erstellung eines Funnel Plots ist ein Publikationsbias nie vollständig ausschließbar. Da nur Veröffentlichungen in deutscher oder englischer Sprache einbezogen und manche Studien nicht öffentlich zugänglich sind, können eventuelle Ergebnisänderungen, die sich durch das Einbeziehen dieser Arbeiten eventuell ergeben hätten, nicht berücksichtigt werden. Aufgrund oft fehlender Angaben wurden keine separaten Analysen für weibliche und männliche Gruppen durchgeführt. Mit Ausnahme des APO E Gens $\epsilon 2$ - $\epsilon 4$ wurde nur das dominante und rezessive Modell analysiert. Weitere Modelle der Vererbung wurden nicht berücksichtigt.

8 Ausblick

Die FTD ist ein sehr komplexes genetisches Krankheitsbild. Hinzu kommt, dass sich bisher wenige Forschungsarbeiten mit der gleichen Fragestellung, wie in der hier vorliegenden Metaanalyse beschäftigen. Obwohl diese Arbeit gewissen Einschränkungen unterliegt, sprechen die Ergebnisse dennoch für eine enorme Relevanz von Polymorphismen in Hinblick auf die genetische Prädisposition für die FTD und ihr Krankheitsspektrum.

Die Resultate müssen durch künftige Studien, vorzugsweise als größer angelegte Arbeiten mit deutlich höherer Fallzahl, weiter abgesichert werden. Auch andere SNPs, zu denen aktuell noch nicht genügend Arbeiten für eine Metaanalyse vorliegen, sollten auf ihren Einfluss hinsichtlich der FTD untersucht werden. Hilfreich wäre dabei das Einbeziehen anderer Ethnizitäten, um eine Aussage über andere Bevölkerungsgruppen zu ermöglichen. Eine eindeutige Definition der FTD anhand pathologischer Kriterien würde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander verbessern. Zusätzlich sollte sich auf eine einheitliche Definition der FTD und der Subgruppen geeinigt werden. Dies wird allerdings durch stets neue genetische und neuropathologische Erkenntnisse auch in Zukunft ein schwieriges Unterfangen sein.

Die Frage nach der genetischen Prädisposition gilt es in Zukunft weiter zu erforschen, um Patienten alsbald gezielte Methoden der Früherkennung, eindeutige Prognosestellungen und wirksame Therapieoptionen anbieten zu können.

9 Literaturverzeichnis

1. Agosta F, Vessel KA, Miller BL, Migliaccio R, Bonasera SJ, Filippi M, Boxer AL, Karydas A, Possin KL, Gorno-Tempini ML (2009) Apolipoprotein E ϵ 4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106:2018-2022
2. Aichinger E, Grimm T (2008) 100 Jahre Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. *medizinische genetik* 20:276-281
3. Albani D, Prato F, Fenoglio C, Batelli S, Dusi S, De Mauro S, Polito L, Lovati C, Galimberti D, Mariani C, Scarpini E, Forloni G (2008) Association study to evaluate the serotonin transporter and apolipoprotein E genes in frontotemporal lobar degeneration in Italy. *Journal of Human Genetics* 53:1029-1033
4. Alzheimer A (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4:356
5. Amado DA, Rieders JM, Diatta F, Hernandez-Con P, Singer A, Mak JT, Zhang J, Lancaster E, Davidson BL, Chen-Plotkin AS (2019) AAV-Mediated Progranulin Delivery to a Mouse Model of Progranulin Deficiency Causes T Cell-Mediated Toxicity. *Molecular Therapy* 27:465-478
6. Arendt T, Stieler JT, Holzer M (2016) Tau and tauopathies. *Brain Research Bulletin* 126:238-292
7. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ (2013) Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 80:496-503
8. Arrant AE, Onyilo VC, Unger DE, Roberson ED (2018) Progranulin Gene Therapy Improves Lysosomal Dysfunction and Microglial Pathology Associated with Frontotemporal Dementia and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *The Journal of Neuroscience* 38:2341-2358
9. Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, Hardy J, Lynch T, Bigio E, Hutton M (1999) Association of an Extended Haplotype in the Tau Gene with Progressive Supranuclear Palsy. *Human Molecular Genetics* 8:711-715
10. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Neary D, Melquist S, Richardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, Dickey CA, Crook R, McGowan E, Mann D, Boeve B, Feldman H, Hutton M (2006) Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442:916-919
11. Balendra R, Isaacs AM (2018) C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nature reviews Neurology* 14:544-558
12. Bendheim PE, Brown HR, Rudelli RD, Scala LJ, Goller NL, Wen GY, Kascsak RJ, Cashman NR, Bolton DC (1992) Nearly ubiquitous tissue distribution of the scrapie agent precursor protein. *Neurology* 42:149-149
13. Bernardi L, Maletta RG, Tomaino C, Smirne N, Di Natale M, Perri M, Longo T, Colao R, Curcio SAM, Puccio G, Mirabelli M, Kawarai T, Rogueva E, St. George Hyslop PH, Passarino G, De Benedictis G, Bruni AC (2006) The effects of APOE and tau gene variability on risk of frontotemporal dementia. *Neurobiology of Aging* 27:702-709
14. Binetti G, Nicosia F, Benussi L, Ghidoni R, Feudatari E, Barbiero L, Signorini S, Villa A, Mattioli F, Zanetti O, Alberici A (2003) Prevalence of TAU mutations in an Italian clinical series of familial frontotemporal patients. *Neuroscience Letters* 338:85-87
15. Bintener CG, Jean; Miller, Owen (2020). *Dementia in Europe Yearbook 2019; Estimating the prevalence of dementia in Europe (Alzheimer Europe)*
16. Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RCP, Harrell LE, Perry RT, Bassett SS, Chase G, Meyers D, Albert MS, Tanzi R (1997) ApoE-4 and Age at Onset of Alzheimer's Disease. *The NIMH Genetics Initiative* 48:139-147
17. Bland JM, Altman DG (2000) The odds ratio. *BMJ* 320:1468

18. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR (2010) A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research Synthesis Methods* 1:97-111
19. Borroni B, Yancopoulou D, Tsutsui M, Padovani A, Sawcer SJ, Hodges JR, Spillantini MG (2005) Association Between Tau H2 Haplotype and Age at Onset in Frontotemporal Dementia. *Archives of Neurology* 62:1419-1422
20. Borroni B, Perani D, Agosti C, Anchisi D, Paghera B, Archetti S, Alberici A, Di Luca M, Padovani A (2008) Tau haplotype influences cerebral perfusion pattern in frontotemporal lobar degeneration and related disorders. *Acta Neurologica Scandinavica* 117:359-366
21. Bosia M, Buonocore M, Guglielmino C, Pirovano A, Lorenzi C, Marcone A, Bramanti P, Cappa SF, Aguglia E, Smeraldi E, Cavallaro R (2012) Saitohin polymorphism and executive dysfunction in schizophrenia. *Neurological Sciences* 33:1051-1056
22. Bounhar Y, Zhang Y, Goodyer CG, LeBlanc A (2001) Prion Protein Protects Human Neurons against Bax-mediated Apoptosis*. *Journal of Biological Chemistry* 276:39145-39149
23. Brady OA, Zheng Y, Murphy K, Huang M, Hu F (2012) The frontotemporal lobar degeneration risk factor, TMEM106B, regulates lysosomal morphology and function. *Human Molecular Genetics* 22:685-695
24. Brandt R, Léger J, Lee G (1995) Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *Journal of Cell Biology* 131:1327-1340
25. Brown DR, Qin K, Herms JW, Madlung A, Manson J, Strome R, Fraser PE, Kruck T, von Bohlen A, Schulz-Schaeffer W, Giese A, Westaway D, Kretschmar H (1997) The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 390:684-687
26. Brown DR, Wong BS, Hafiz F, Clive C, Haswell SJ, Jones IM (1999) Normal prion protein has an activity like that of superoxide dismutase. *The Biochemical journal* 344 Pt 1:1-5
27. Brun A (1987) Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 6:193-208
28. Buratti E, Dörk T, Zuccato E, Pagani F, Romano M, Baralle FE (2001) Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon 9 skipping. *The EMBO Journal* 20:1774-1784
29. Bürger K, Arzberger T, Stephan J, Levin J, Edbauer D (2017) Pathomechanismen und klinische Aspekte der frontotemporalen Lobärdegeneration. *Der Nervenarzt* 88:163-172
30. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR (2011) Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* 134:2582-2594
31. Cervera-Carles L, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Pastor P, Campolongo A, Fortea J, Blesa R, Alcolea D, Morenas-Rodríguez E, Sala I, Lleó A, Kulisevsky J, Clarimón J (2016) Copy number variation analysis of the 17q21.31 region and its role in neurodegenerative diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 171:175-180
32. Chayer C, Freedman M (2001) Frontal lobe functions. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 1:547-552
33. Chen JA, Wang Q, Davis-Turak J, Li Y, Karydas AM, Hsu SC, Sears RL, Chatzopoulou D, Huang AY, Wojta KJ, Klein E, Lee J, Beekly DL, Boxer A, Faber KM, Haase CM, Miller J, Poon WW, Rosen A, Rosen H, Sapozhnikova A, Shapira J, Varpertian A, Foroud TM, Levenson RW, Levey AI, Kukull WA, Mendez MF, Ringman J, Chui H, Cotman C, DeCarli C, Miller BL, Geschwind DH, Coppola G (2015) A Multiancestral Genome-Wide Exome Array Study of Alzheimer Disease, Frontotemporal Dementia, and Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurology* 72:414-422
34. Chen K-L, Sun Y-M, Zhou Y, Zhao Q-H, Ding D, Guo Q-H (2016) Associations between APOE polymorphisms and seven diseases with cognitive impairment including Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and dementia with Lewy bodies in southeast China. *Psychiatric Genetics* 26:124-131
35. Chiò A, Brunetti M, Barberis M, Iazzolino B, Montuschi A, Ilardi A, Cammarosano S, Canosa A, Moglia C, Calvo A (2016) The Role of APOE in the Occurrence of Frontotemporal Dementia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology* 73:425-430
36. Chow TW, Mendez MF (2002) Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 17:267-272

37. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah E, Thal LJ, Katzman R, Xia Y, Saitoh T (1997) Genetic evidence for the involvement of τ in progressive supranuclear palsy. *Annals of Neurology* 41:277-281
38. Conrad C, Vianna C, Freeman M, Davies P (2002) A polymorphic gene nested within an intron of the tau gene: Implications for Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99:7751-7756
39. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB (2016) Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 86:1736-1743
40. Cruchaga C, Graff C, Chiang H-H, Wang J, Hinrichs AL, Spiegel N, Bertelsen S, Mayo K, Norton JB, Morris JC, Goate A (2011) Association of TMEM106B Gene Polymorphism With Age at Onset in Granulin Mutation Carriers and Plasma Granulin Protein Levels. *Archives of Neurology* 68:581-586
41. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, Rademakers R, Vandenberghe R, Dermaut B, Martin J-J, van Duijn C, Peeters K, Sciot R, Santens P, De Pooter T, Mattheijssens M, Van den Broeck M, Cuijt I, Vennekens KI, De Deyn PP, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C (2006) Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 442:920-924
42. Daniel R, He Z, Carmichael KP, Halper J, Bateman A (2000) Cellular Localization of Gene Expression for Progranulin. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 48:999-1009
43. Daniele A, Matera MG, Seripa D, Acciarri A, Bizzarro A, Pilotto A, Masullo C (2009) APOE ϵ 2/ ϵ 4 Genotype a Risk Factor for Primary Progressive Aphasia in Women. *Archives of Neurology* 66:910-916
44. Das G, Sadhukhan T, Sadhukhan D, Biswas A, Pal S, Ghosh A, Das SK, Ray K, Ray J (2013) Genetic study on frontotemporal lobar degeneration in India. *Parkinsonism & Related Disorders* 19:487-489
45. de Silva R, Hope A, Pittman A, Weale ME, Morris HR, Wood NW, Lees AJ (2003) Strong association of the Saitohin gene Q7 variant with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 61:407-409
46. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie Ian R, Boeve Bradley F, Boxer Adam L, Baker M, Rutherford Nicola J, Nicholson Alexandra M, Finch NiCole A, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung G-Yuek R, Karydas A, Seeley William W, Josephs Keith A, Coppola G, Geschwind Daniel H, Wszolek Zbigniew K, Feldman H, Knopman David S, Petersen Ronald C, Miller Bruce L, Dickson Dennis W, Boylan Kevin B, Graff-Radford Neill R, Rademakers R (2011) Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* 72:245-256
47. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuND, Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Alzheimer Gesellschaft – Selbsthilfe Demenz. (2016) S3-Leitlinie "Demenzen" Langversion.18-22
48. DeVos SL, Miller RL, Schoch KM, Holmes BB, Kebodeaux CS, Wegener AJ, Chen G, Shen T, Tran H, Nichols B, Zanardi TA, Kordasiewicz HB, Swayze EE, Bennett CF, Diamond MI, Miller TM (2017) Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Science translational medicine* 9:eaag0481
49. Diehl-Schmid J, Förstl H, Perneczky R, Pohl C, Kurz A (2008) A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 23:754-759
50. Diehl-Schmid J, Knels C, Danek A (2009) Chronisch progrediente Aphasien. *Der Nervenarzt* 80:1452
51. Diehl-Schmid J, Oexle K (2015) Genetik der Demenzen. *Der Nervenarzt* 86:891-902
52. Dillioott AA, Evans EC, Farhan SMK, Ghani M, Sato C, Zhang M, McIntyre AD, Cao H, Racacho L, Robinson JF, Strong MJ, Masellis M, Bulman DE, Rogaeva E, Black SE, Finger E, Frank A, Freedman M, Hassan A, Lang A, Shoosmith CL, Swartz RH, Tang-Wai D, Tartaglia MC, Turnbull J, Zinman L, Hegele RA (2019) Genetic Variation in the Ontario Neurodegenerative Disease Research Initiative. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 46:491-498
53. e.V. DBfL (2021) Sprechapraxie: <https://www.dbl-ev.de/logopaedie/stoerungen-bei-erwachsenen/stoerungsbereiche/sprechen/sprechapraxie/> (21.04.2021)
54. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629-634

55. Ezquerra M, Campdelacreu J, Muñoz E, Oliva R, Tolosa E (2004) Sequence analysis of tau 3'untranslated region and saito-hin gene in sporadic progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75:155-157
56. Farrajota L, Maruta C, Maroco J, Martins IP, Guerreiro M, de Mendonça A (2012) Speech Therapy in Primary Progressive Aphasia: A Pilot Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2:321-331
57. Fehér Á, Juhász A, Rimanóczy Á, Kálmán J, Janka Z (2009) Association Between BDNF Val66Met Polymorphism and Alzheimer Disease, Dementia With Lewy Bodies, and Pick Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 23:224-228
58. Ferrari R, Grassi M, Salvi E, Borroni B, Palluzzi F, Pepe D, D'Avila F, Padovani A, Archetti S, Rainero I, Rubino E, Pinessi L, Benussi L, Binetti G, Ghidoni R, Galimberti D, Scarpini E, Serpente M, Rossi G, Giaccone G, Tagliavini F, Nacmias B, Piaceri I, Bagnoli S, Bruni AC, Maletta RG, Bernardi L, Postiglione A, Milan G, Franceschi M, Puca AA, Novelli V, Barlassina C, Glorioso N, Manunta P, Singleton A, Cusi D, Hardy J, Momeni P (2015) A genome-wide screening and SNPs-to-genes approach to identify novel genetic risk factors associated with frontotemporal dementia. *Neurobiology of Aging* 36:2904.e2913-2904.e2926
59. Finch N, Carrasquillo MM, Baker M, Rutherford NJ, Coppola G, DeJesus-Hernandez M, Crook R, Hunter T, Ghidoni R, Benussi L, Crook J, Finger E, Hantanpaa KJ, Karydas AM, Sengdy P, Gonzalez J, Seeley WW, Johnson N, Beach TG, Mesulam M, Forloni G, Kertesz A, Knopman DS, Uitti R, White CL, Caselli R, Lippa C, Bigio EH, Wszolek ZK, Binetti G, Mackenzie IR, Miller BL, Boeve BF, Younkin SG, Dickson DW, Petersen RC, Graff-Radford NR, Geschwind DH, Rademakers R (2011) TMEM106B regulates progranulin levels and the penetrance of FTL in GRN mutation carriers. *Neurology* 76:467-474
60. Forrest SL, Kril JJ, Stevens CH, Kwok JB, Hallupp M, Kim WS, Huang Y, McGinley CV, Werka H, Kiernan MC, Götz J, Spillantini MG, Hodges JR, Ittner LM, Halliday GM (2017) Retiring the term FTDP-17 as MAPT mutations are genetic forms of sporadic frontotemporal tauopathies. *Brain* 141:521-534
61. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S, Participants C (1997) Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: A consensus conference. *Annals of Neurology* 41:706-715
62. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, DeCarli CS, Scott Turner R, Koeppe RA, Higdon R, Minoshima S (2007) FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 130:2616-2635
63. Gallagher MD, Suh E, Grossman M, Elman L, McCluskey L, Van Swieten JC, Al-Sarraj S, Neumann M, Gelpi E, Ghetti B, Rohrer JD, Halliday G, Van Broeckhoven C, Seilhean D, Shaw PJ, Frosch MP, Alafuzoff I, Antonell A, Bogdanovic N, Brooks W, Cairns NJ, Cooper-Knock J, Cotman C, Cras P, Cruts M, De Deyn PP, DeCarli C, Dobson-Stone C, Engelborghs S, Fox N, Galasko D, Gearing M, Gijssels I, Grafman J, Hartikainen P, Hatanpaa KJ, Highley JR, Hodges J, Hulette C, Ince PG, Jin L-W, Kirby J, Kofler J, Kril J, Kwok JBJ, Levey A, Lieberman A, Llado A, Martin J-J, Masliah E, McDermott CJ, McKee A, McLean C, Mead S, Miller CA, Miller J, Munoz DG, Murrell J, Paulson H, Piguet O, Rossor M, Sanchez-Valle R, Sano M, Schneider J, Silbert LC, Spina S, van der Zee J, Van Langenhove T, Warren J, Wharton SB, White III CL, Woltjer RL, Trojanowski JQ, Lee VMY, Van Deerlin V, Chen-Plotkin AS (2014) TMEM106B is a genetic modifier of frontotemporal lobar degeneration with C9orf72 hexanucleotide repeat expansions. *Acta Neuropathologica* 127:407-418
64. Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B (1998) The apolipoprotein E ε4 allele is not a significant risk factor for frontotemporal dementia. *Annals of Neurology* 44:134-138
65. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, Johnson KA, Dickerson BC, Goedert M (2015) Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 41:24-46
66. Ghidoni R, Signorini S, Barbiero L, Sina E, Cominelli P, Villa A, Benussi L, Binetti G (2006) The H2 MAPT haplotype is associated with familial frontotemporal dementia. *Neurobiology of Disease* 22:357-362
67. Gill SS, Bronskill SE, Normand S-LT, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA (2007) Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. *Annals of Internal Medicine* 146:775-786

68. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA (1989) Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 3:519-526
69. Golbe LI (2014). Progressive Supranuclear Palsy. In *Seminars in Neurology* (New York, Georg Thieme Verlag KG), pp. 151-159
70. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, Lomen-Hoerth C, Wilhelmsen KC, Lee VM-Y, Grossman M, Miller BL (2005) Comparison of family histories in FTLTD subtypes and related tauopathies. *Neurology* 65:1817-1819
71. Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, Harr SD, Growdon JH, Locascio JJ, Perls TT, Lipsitz LA, Hyman BT (1996) Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E ϵ 4 in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 39:62-70
72. 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 (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76:1006-1014
73. Greaves CV, Rohrer JD (2019) An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology* 266:2075-2086
74. Griffiths AJF MJ, Suzuki DT, et al. (2000). *An Introduction to Genetic Analysis*. (New York, W. H. Freeman), pp. Mutant types
75. Groups TLaM (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 57:416-418
76. Harding SR, Bocchetta M, Gordon E, Cash DM, Cardoso MJ, Drueyeh R, Ourselin S, Warren JD, Mead S, Rohrer JD (2017) The TMEM106B risk allele is associated with lower cortical volumes in a clinically diagnosed frontotemporal dementia cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 88:997-998
77. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, Pal P, Mann DMA, Snowden JS, Jones M (2013) Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology* 81:1832-1839
78. He ZB, Andrew (1999) Progranulin Gene Expression Regulates Epithelial Cell Growth and Promotes Tumor Growth in Vivo. *Cancer Research* 59:3222-3229
79. Hernández I, Mauleón A, Rosense-Roca M, Alegret M, Vinyes G, Espinosa A, Sotolongo-Grau O, Becker JT, Valero S, Tarraga L, López OL, Ruiz A, Boada M (2014) Identification of misdiagnosed frontotemporal dementia using APOE genotype and phenotype-genotype correlation analyses. *Current Alzheimer research* 11:182-191
80. Hernández I, Rosende-Roca M, Alegret M, Mauleón A, Espinosa A, Vargas L, Sotolongo-Grau O, Tarraga L, Boada M, Ruiz A (2015) Association of TMEM106B rs1990622 marker and frontotemporal dementia: evidence for a recessive effect and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 43:325-334
81. Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctôt KL (2012) Serotonergic Function and Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Frontotemporal Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 20:789-797
82. Hirokawa N (1994) Microtubule organization and dynamics dependent on microtubule-associated proteins. *Current Opinion in Cell Biology* 6:74-81
83. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, Bots ML, Slooter AJC, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE (1997) Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *The Lancet* 349:151-154
84. Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, Sleiman PMA, Wang L-S, Klei L, Rademakers R, de Silva R, Litvan I, Riley DE, van Swieten JC, Heutink P, Wszolek ZK, Uitti RJ, Vandrovcova J, Hurtig HI, Gross RG, Maetzler W, Goldwurm S, Tolosa E, Borroni B, Pastor P, Albin RL, Alonso E, Antonini A, Apfelbacher M, Arnold SE, Avila J, Beach TG, Beecher S, Berg D, Bird TD, Bogdanovic N, Boon AJW, Bordelon Y, Brice A, Budka H, Canesi M, Chiu WZ, Cilia R, Colosimo C, De Deyn PP, de Yebenes JG, Kaat LD, Duara R, Durr A, Engelborghs S, Fabbrini G, Finch NA, Flook R, Frosch MP, Gaig C, Galasko DR, Gasser T, Gearing M, Geller ET, Ghetti B, Graff-Radford NR, Grossman M, Hall DA, Hazrati L-N, Höllherhage M, Jankovic J, Juncos JL, Karydas A, Kretschmar HA, Leber I, Lee VM, Lieberman AP, Lyons KE, Mariani C, Masliah E, Massey LA, McLean CA, Meucci N, Miller BL, Mollenhauer B, Möller

- JC, Morris HR, Morris C, O'Sullivan SS, Oertel WH, Ottaviani D, Padovani A, Pahwa R, Pezzoli G, Pickering-Brown S, Poewe W, Rabano A, Rajput A, Reich SG, Respondek G, Roeber S, Rohrer JD, Ross OA, Rossor MN, Sacilotto G, Seeley WW, Seppi K, Silveira-Moriyama L, Spina S, Srulijes K, St. George-Hyslop P, Stamelou M, Standaert DG, Tesi S, Tourtellotte WW, Trenkwalder C, Troakes C, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Van Deerlin VM, Vonsattel JPG, Wenning GK, White CL, Winter P, Zarow C, Zecchinelli AL, Cantwell LB, Han MR, Dillman A, van der Brug MP, Gibbs JR, Cookson MR, Hernandez DG, Singleton AB, Farrer MJ, Yu C-E, Golbe LI, Revesz T, Hardy J, Lees AJ, Devlin B, Hakonarson H, Müller U, Schellenberg GD, Group PSPGS (2011) Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nature Genetics* 43:699-705
85. Houlden H, Baker M, Morris HR, MacDonald N, Pickering-Brown S, Adamson J, Lees AJ, Rossor MN, Quinn NP, Kertesz A, Khan MN, Hardy J, Lantos PL, St. George-Hyslop P, Munoz DG, Mann D, Lang AE, Bergeron C, Bigio EH, Litvan I, Bhatia KP, Dickson D, Wood NW, Hutton M (2001) Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 56:1702-1706
 86. Hu F, Padukkavidana T, Vægter CB, Brady OA, Zheng Y, Mackenzie IR, Feldman HH, Nykjaer A, Strittmatter SM (2010) Sortilin-Mediated Endocytosis Determines Levels of the Frontotemporal Dementia Protein, Progranulin. *Neuron* 68:654-667
 87. Hu WT, Watts K, Grossman M, Glass J, Lah JJ, Hales C, Shelnett M, Van Deerlin V, Trojanowski JQ, Levey AI (2013) Reduced CSF p-Tau 181 to Tau ratio is a biomarker for FTLTDP. *Neurology* 81:1945-1952
 88. Hughes A, Mann D, Pickering-Brown S (2003) Tau haplotype frequency in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology* 181:12-16
 89. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joosse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenberg T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JBJ, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P (1998) Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393:702-705
 90. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H (2004) Efficacy of Fluvoxamine as a Treatment for Behavioral Symptoms in Frontotemporal Lobar Degeneration Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17:117-121
 91. Ingelsson M, Fabre SF, Lilius L, Andersen C, Viitanen M, Almkvist O, Wahlund L-O, Lannfelt L (2001) Increased risk for frontotemporal dementia through interaction between tau polymorphisms and apolipoprotein E ϵ 4. *NeuroReport* 12:905-909
 92. Jadhav S, Avila J, Schöll M, Kovacs GG, Kövari E, Skrabana R, Evans LD, Kontsekova E, Malawska B, de Silva R, Buee L, Zilka N (2019) A walk through tau therapeutic strategies. *Acta Neuropathologica Communications* 7:22
 93. Jairani PS, Aswathy PM, Gopala S, Verghese J, Mathuranath PS (2016) Interaction with the MAPT H1H1 Genotype Increases Dementia Risk in APOE ϵ 4 Carriers in a Population of Southern India. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 42:255-264
 94. Ji Y, Liu M, Huo YR, Liu S, Shi Z, Liu S, Wisniewski T, Wang J (2013) Apolipoprotein E ϵ 4 Frequency Is Increased among Chinese Patients with Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 36:163-170
 95. Jiang J, Zhu Q, Gendron Tania F, Saberi S, McAlonis-Downes M, Seelman A, Stauffer Jennifer E, Jafarnejad P, Drenner K, Schulte D, Chun S, Sun S, Ling S-C, Myers B, Engelhardt J, Katz M, Baughn M, Platoshyn O, Marsala M, Watt A, Heyser Charles J, Ard MC, De Muijnck L, Daugherty Lillian M, Swing Deborah A, Tessarollo L, Jung Chris J, Delpoux A, Utschneider Daniel T, Hedrick Stephen M, de Jong Pieter J, Edbauer D, Van Damme P, Petrucelli L, Shaw Christopher E, Bennett CF, Da Cruz S, Ravits J, Rigo F, Cleveland Don W, Lagier-Tourenne C (2016) Gain of Toxicity from ALS/FTD-Linked Repeat Expansions in C9ORF72 Is Alleviated by Antisense Oligonucleotides Targeting GGGGCC-Containing RNAs. *Neuron* 90:535-550

96. Jo M, Lee S, Jeon Y-M, Kim S, Kwon Y, Kim H-J (2020) The role of TDP-43 propagation in neurodegenerative diseases: integrating insights from clinical and experimental studies. *Experimental & Molecular Medicine* 52:1652-1662
97. Johansson A, Zetterberg H, Håkansson A, Nissbrandt H, Blennow K (2005) TAU Haplotype and the Saitohin Q7R Gene Polymorphism Do Not Influence CSF Tau in Alzheimer's Disease and Are Not Associated with Frontotemporal Dementia or Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Diseases* 2:28-35
98. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, Chute DJ, Roberson ED, Pace-Savitsky C, Neumann M, Chow TW, Rosen HJ, Forstl H, Kurz A, Miller BL (2005) Frontotemporal Lobar Degeneration: Demographic Characteristics of 353 Patients. *Archives of Neurology* 62:925-930
99. Jun M-H, Han J-H, Lee Y-K, Jang D-J, Kaang B-K, Lee J-A (2015) TMEM106B, a frontotemporal lobar dementia (FTLD) modifier, associates with FTD-3-linked CHMP2B, a complex of ESCRT-III. *Molecular Brain* 8:85
100. Kaivorinne A-L, Krüger J, Kuivaniemi K, Tuominen H, Moilanen V, Majamaa K, Remes AM (2008) Role of MAPT mutations and haplotype in frontotemporal lobar degeneration in Northern Finland. *BMC Neurology* 8:48
101. Kálmán J, Juhász A, Majtényi K, Rimanóczy Á, Jakab K, Gárdián G, Raskó I, Janka Z (2000) Apolipoprotein E polymorphism in Pick's disease and in Huntington's disease. *Neurobiology of Aging* 21:555-558
102. Keogh MJ, Wei W, Wilson I, Coxhead J, Ryan S, Rollinson S, Griffin H, Kurzawa-Akanbi M, Santibanez-Koref M, Talbot K, Turner MR, McKenzie C-A, Troakes C, Attems J, Smith C, Al Sarraj S, Morris CM, Ansorge O, Pickering-Brown S, Ironside JW, Chinnery PF (2017) Genetic compendium of 1511 human brains available through the UK Medical Research Council Brain Banks Network Resource. *Genome Research* 27:165-173
103. Kersaitis C, Halliday GM, Kril JJ (2004) Regional and cellular pathology in frontotemporal dementia: relationship to stage of disease in cases with and without Pick bodies. *Acta Neuropathologica* 108:515-523
104. Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, Jellinger K, Verny M (1998) Pharmacological Therapy in Progressive Supranuclear Palsy. *Archives of Neurology* 55:1099-1102
105. Kovacs GG, Murrell JR, Horvath S, Haraszti L, Majtenyi K, Molnar MJ, Budka H, Ghetti B, Spina S (2009) TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. *Movement Disorders* 24:1842-1847
106. Kovacs GG, Seguin J, Quadrio I, Höftberger R, Kapás I, Streichenberger N, Biacabe AG, Meyronet D, Sciot R, Vandenberghe R, Majtenyi K, László L, Ströbel T, Budka H, Perret-Liaudet A (2011) Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. *Acta Neuropathologica* 121:39-57
107. Kovacs GG (2015) Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 41:3-23
108. Kovacs GG, Respondek G, van Eimeren T, Höller E, Levin J, Müller U, Schwarz S, Rösler TW, Schweyer K, Höglinger GU (2018) Tauopathien. *Der Nervenarzt* 89:1083-1094
109. Kretzschmar HA, Prusiner SB, Stowring LE, DeArmond SJ (1986) Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *The American journal of pathology* 122:1-5
110. Lang CM, Fellerer K, Schwenk BM, Kuhn P-H, Kremmer E, Edbauer D, Capell A, Haass C (2012) Membrane Orientation and Subcellular Localization of Transmembrane Protein 106B (TMEM106B), a Major Risk Factor for Frontotemporal Lobar Degeneration*♦. *Journal of Biological Chemistry* 287:19355-19365
111. Lattante S, Le Ber I, Galimberti D, Serpente M, Rivaud-Péchoux S, Camuzat A, Clot F, Fenoglio C, Scarpini E, Brice A, Kabashi E (2014) Defining the association of TMEM106B variants among frontotemporal lobar degeneration patients with GRN mutations and C9orf72 repeat expansions. *Neurobiology of Aging* 35:2658.e2651-2658.e2655
112. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F (2004) Frontotemporal Dementia: A Randomised, Controlled Trial with Trazodone. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17:355-359
113. Lemberg MK (2011) Intramembrane Proteolysis in Regulated Protein Trafficking. *Traffic* 12:1109-1118

114. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GnU (2016) The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl International* 113:61-69
115. Lewis CM (2002) Genetic association studies: Design, analysis and interpretation. *Briefings in Bioinformatics* 3:146-153
116. Li X, Rowland LP, Mitsumoto H, Przedborski S, Bird TD, Schellenberg GD, Peskind E, Johnson N, Siddique T, Mesulam M-M, Weintraub S, Mastrianni JA (2005) Prion protein codon 129 genotype prevalence is altered in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology* 58:858-864
117. Liao Y, Lebo R, Clawson G, Smuckler E (1986) Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science* 233:364-367
118. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS (1996) Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop* 47:1-9
119. Llibre-Guerra JJ, Lee SE, Suemoto CK, Ehrenberg AJ, Kovacs GG, Karydas A, Staffaroni A, Franca Resende EDP, Kim E-J, Hwang J-H, Ramos EM, Wojta KJ, Pasquini L, Pang SY-Y, Spina S, Allen IE, Kramer J, Miller BL, Seeley WW, Grinberg LT (2021) A novel temporal-predominant neuro-astroglial tauopathy associated with TMEM106B gene polymorphism in FTL/ALS-TDP. *Brain Pathology* 31:267-282
120. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B (2002) The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 59:1077-1079
121. Lomen-Hoerth C (2011) Clinical Phenomenology and Neuroimaging Correlates in ALS-FTD. *Journal of Molecular Neuroscience* 45:656
122. Lorenzi C, Marcone A, Pirovano A, Marino E, Cordici F, Cerami C, Delmonte D, Cappa SF, Bramanti P, Smeraldi E (2010) Serotonin transporter and saitoxin genes in risk of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar dementia: preliminary findings. *Neurological Sciences* 31:741-749
123. Lovati C, Galimberti D, Albani D, Bertora P, Venturelli E, Cislighi G, Guidi I, Fenoglio C, Cortini F, Clerici F, Finazzi D, Forloni G, Scarpini E, Mariani C (2010) APOE ϵ 2 and ϵ 4 influence the susceptibility for Alzheimer's disease but not other dementias. *International journal of molecular epidemiology and genetics* 1:193-200
124. Mackenzie IR, Arzberger T, Kremmer E, Troost D, Lorenzl S, Mori K, Weng S-M, Haass C, Kretschmar HA, Edbauer D, Neumann M (2013) Dipeptide repeat protein pathology in C9ORF72 mutation cases: clinico-pathological correlations. *Acta Neuropathologica* 126:859-879
125. Mackenzie IRA, Rademakers R (2007) The molecular genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: recent developments. *Neurogenetics* 8:237-248
126. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DMA (2009) Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathologica* 119:1
127. Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Trojanowski JQ, Mann DMA, Lee VMY (2011) A harmonized classification system for FTL/ALS-TDP pathology. *Acta Neuropathologica* 122:111-113
128. Mahley R (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240:622-630
129. Mahley RW, Stanley C, Rall J (2000) Apolipoprotein E: Far More Than a Lipid Transport Protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 1:507-537
130. Mallik S, Yang W, Norstrom EM, Mastrianni JA (2010) Live Cell Fluorescence Resonance Energy Transfer Predicts an Altered Molecular Association of Heterologous PrPSc with PrPC*. *Journal of Biological Chemistry* 285:8967-8975
131. Mann DMA, Rollinson S, Robinson A, Bennion Callister J, Thompson JC, Snowden JS, Gendron T, Petrucelli L, Masuda-Suzukake M, Hasegawa M, Davidson Y, Pickering-Brown S (2013) Dipeptide repeat proteins are present in the p62 positive inclusions in patients with frontotemporal lobar degeneration and motor neurone disease associated with expansions in C9ORF72. *Acta Neuropathologica Communications* 1:68

132. Martins CAR, Oulhaj A, de Jager CA, Williams JH (2005) APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *A nonlinear model* 65:1888-1893
133. Masullo C, Daniele A, Fazio VM, Seripa D, Gravina C, Filippini V, Grossi D, Fragassi N, Nichelli P, Leone M, Gainotti G (2001) The Apolipoprotein E genotype in patients affected by syndromes with focal cortical atrophy. *Neuroscience Letters* 303:87-90
134. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ (2001) Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia: Report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology* 58:1803-1809
135. Mead S, Mahal SP, Beck J, Campbell T, Farrall M, Fisher E, Collinge J (2001) Sporadic—but Not Variant—Creutzfeldt-Jakob Disease Is Associated with Polymorphisms Upstream of PRNP Exon 1. *The American Journal of Human Genetics* 69:1225-1235
136. Meeter LH, Dopper EG, Jiskoot LC, Sanchez-Valle R, Graff C, Benussi L, Ghidoni R, Pijnenburg YA, Borroni B, Galimberti D, Laforce RJ, Masellis M, Vandenberghe R, Ber IL, Otto M, van Minkelen R, Papma JM, Rombouts SA, Balasa M, Öijersted L, Jelic V, Dick KM, Cash DM, Harding SR, Jorge Cardoso M, Ourselin S, Rossor MN, Padovani A, Scarpini E, Fenoglio C, Tartaglia MC, Lamari F, Barro C, Kuhle J, Rohrer JD, Teunissen CE, van Swieten JC (2016) Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 3:623-636
137. Meier-Ruge W, Iwangoff P, Reichlmeier K (1984) Neurochemical enzyme changes in Alzheimer's and Pick's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 3:161-165
138. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E (2007) Preliminary Findings: Behavioral Worsening on Donepezil in Patients With Frontotemporal Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 15:84-87
139. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH (2008) Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology* 63:709-719
140. Mesulam M-M (2003) Primary Progressive Aphasia — A Language-Based Dementia. *New England Journal of Medicine* 349:1535-1542
141. Mizielinska S, Isaacs AM (2014) C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: gain or loss of function? *Current Opinion in Neurology* 27:515-523
142. Moreno F, Alzualde A, Cambor PM, Barandiaran M, Van Deerlin VM, Gabilondo A, Martí Massó JF, de Munain AL, Indakoetxea B (2011) Prion Protein Codon 129 Polymorphism Modifies Age at Onset of Frontotemporal Dementia With the C.709-1G>A Progranulin Mutation. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 25:93-95
143. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A (2003) Frontotemporal Dementia: Paroxetine as a Possible Treatment of Behavior Symptoms. *European Neurology* 49:13-19
144. Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, Laplanche JL, Lehmann S, Launay JM, Kellermann O (2000) Signal Transduction Through Prion Protein. *Science* 289:1925-1928
145. Müller T (2008). ApoE4 erhöht nicht nur das Alzheimerisiko. In *Ärztezeitung (Springer Medizin)*
146. 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 (1998) Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria 51:1546-1554
147. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2006) Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science* 314:130-133
148. Neumann M, Kwong LK, Truax AC, Vanmassenhove B, Kretschmar HA, Van Deerlin VM, Clark CM, Grossman M, Miller BL, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (2007) TDP-43-Positive White Matter Pathology in Frontotemporal Lobar Degeneration With Ubiquitin-Positive Inclusions. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 66:177-183
149. Nicholson AM, Finch NA, Wojtas A, Baker MC, Perkinson III RB, Castanedes-Casey M, Rousseau L, Benussi L, Binetti G, Ghidoni R, Hsiung G-YR, Mackenzie IR, Finger E, Boeve BF, Ertekin-Taner N, Graff-Radford NR, Dickson DW, Rademakers R (2013) TMEM106B p.T185S regulates TMEM106B protein levels: implications for frontotemporal dementia. *Journal of Neurochemistry* 126:781-791

150. Nicholson AM, Rademakers R (2016) What we know about TMEM106B in neurodegeneration. *Acta Neuropathologica* 132:639-651
151. Oda Y (1999) Choline acetyltransferase: The structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system. *Pathology International* 49:921-937
152. Onyike CU, Diehl-Schmid J (2013) The epidemiology of frontotemporal dementia. *International review of psychiatry (Abingdon, England)* 25:130-137
153. Pan X-d, Chen X-c (2013) Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Translational Neurodegeneration* 2:8
154. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Fallanca F, Vanoli EG, Panzacchi A, Nobili F, Pappatà S, Marcone A, Garibotto V, Castiglioni I, Magnani G, Cappa SF, Gianolli L (2014) Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *NeuroImage: Clinical* 6:445-454
155. Pickering-Brown S, Baker M, Yen S-H, Liu W-K, Hasegawa M, Cairns N, Lantos PL, Rossor M, Iwatsubo T, Davies Y, Allsop D, Furlong R, Owen F, Hardy J, Mann D, Hutton M (2000) Pick's disease is associated with mutations in the tau gene. *Annals of Neurology* 48:859-867
156. Pijnenburg YAL, Verwey NA, van der Flier WM, Scheltens P, Teunissen CE (2015) Discriminative and prognostic potential of cerebrospinal fluid phosphoTau/tau ratio and neurofilaments for frontotemporal dementia subtypes. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)* 1:505-512
157. Pittman AM, Myers AJ, Abou-Sleiman P, Fung HC, Kaleem M, Marlowe L, Duckworth J, Leung D, Williams D, Kilford L, Thomas N, Morris CM, Dickson D, Wood NW, Hardy J, Lees AJ, de Silva R (2005) Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal of Medical Genetics* 42:837-846
158. Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E, Payami H, Sadovnick A, Nochlin D, Tabira T, Trojanowski JQ, Borson S, Galasko D, Reich S, Quinn B, Schellenberg G, Bird TD (2001) Frequency of Tau Gene Mutations in Familial and Sporadic Cases of Non-Alzheimer Dementia. *Archives of Neurology* 58:383-387
159. Pottier C, Zhou X, Perkerson RB, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, Ghidoni R, Benussi L, Binetti G, López de Munain A, Zulaica M, Moreno F, Le Ber I, Pasquier F, Hannequin D, Sánchez-Valle R, Antonell A, Lladó A, Parsons TM, Finch NA, Finger EC, Lippa CF, Huey ED, Neumann M, Heutink P, Synofzik M, Wilke C, Rissman RA, Slawek J, Sitek E, Johannsen P, Nielsen JE, Ren Y, van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Christopher E, Murray ME, Bieniek KF, Evers BM, Ferrari C, Rollinson S, Richardson A, Scarpini E, Fumagalli GG, Padovani A, Hardy J, Momeni P, Ferrari R, Frangipane F, Maletta R, Anfossi M, Gallo M, Petrucelli L, Suh E, Lopez OL, Wong TH, van Rooij JGJ, Seelaar H, Mead S, Caselli RJ, Reiman EM, Noel Sabbagh M, Kjolby M, Nykjaer A, Karydas AM, Boxer AL, Grinberg LT, Grafman J, Spina S, Oblak A, Mesulam MM, Weintraub S, Geula C, Hodges JR, Piguet O, Brooks WS, Irwin DJ, Trojanowski JQ, Lee EB, Josephs KA, Parisi JE, Ertekin-Taner N, Knopman DS, Nacmias B, Piaceri I, Bagnoli S, Sorbi S, Gearing M, Glass J, Beach TG, Black SE, Masellis M, Rogaeva E, Vonsattel J-P, Honig LS, Kofler J, Bruni AC, Snowden J, Mann D, Pickering-Brown S, Diehl-Schmid J, Winkelmann J, Galimberti D, Graff C, Öijerstedt L, Troakes C, Al-Sarraj S, Cruchaga C, Cairns NJ, Rohrer JD, Halliday GM, Kwok JB, van Swieten JC, White CL, Ghetti B, Murrell JR, Mackenzie IRA, Hsiung G-YR, Borroni B, Rossi G, Tagliavini F, Wszolek ZK, Petersen RC, Bigio EH, Grossman M, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Biernacka JM, Rademakers R (2018) Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology* 17:548-558
160. Premi E, Pilotto A, Alberici A, Papetti A, Archetti S, Seripa D, Daniele A, Masullo C, Garibotto V, Paghera B, Caobelli F, Padovani A, Borroni B (2012) FOXP2, APOE, and PRNP: new modulators in primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis* 28:941-950
161. Procter AW, Qurne M, Francis PT (1999) Neurochemical Features of Frontotemporal Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 10(suppl 1):80-84
162. Rademakers R, Cruts M, van Broeckhoven C (2004) The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Human Mutation* 24:277-295
163. Rademakers R, Melquist S, Cruts M, Theuns J, Del-Favero J, Poorkaj P, Baker M, Sleegers K, Crook R, De Pooter T, Kacem SB, Adamson J, Van den Bossche D, Van den Broeck M, Gass J, Corsmit E, De Rijk

- P, Thomas N, Engelborghs S, Heckman M, Litvan I, Crook J, De Deyn PP, Dickson D, Schellenberg GD, Van Broeckhoven C, Hutton ML (2005) High-density SNP haplotyping suggests altered regulation of tau gene expression in progressive supranuclear palsy. *Human Molecular Genetics* 14:3281-3292
164. Rademakers R, Eriksen JL, Baker M, Robinson T, Ahmed Z, Lincoln SJ, Finch N, Rutherford NJ, Crook RJ, Josephs KA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Caselli RJ, Wszolek ZK, Uitti RJ, Feldman H, Hutton ML, Mackenzie IR, Graff-Radford NR, Dickson DW (2008) Common variation in the miR-659 binding-site of GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. *Human Molecular Genetics* 17:3631-3642
 165. Rainero I, Rubino E, Michelerio A, D'Agata F, Gentile S, Pinessi L (2017) Recent advances in the molecular genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Functional neurology* 32:7-16
 166. 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-L, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, 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 (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134:2456-2477
 167. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58:1615-1621
 168. Reddy K, Zamiri B, Stanley SYR, Macgregor RB, Pearson CE (2013) The Disease-associated r(GGGGCC)_n Repeat from the C9orf72 Gene Forms Tract Length-dependent Uni- and Multimolecular RNA G-quadruplex Structures*. *Journal of Biological Chemistry* 288:9860-9866
 169. Renton Alan E, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick Jennifer C, Laaksovirta H, van Swieten John C, Myllykangas L, Kalimo H, Paetau A, Abramzon Y, Remes Anne M, Kaganovich A, Scholz Sonja W, Duckworth J, Ding J, Harmer Daniel W, Hernandez Dena G, Johnson Janel O, Mok K, Ryten M, Trabzuni D, Guerreiro Rita J, Orrell Richard W, Neal J, Murray A, Pearson J, Jansen Iris E, Sondervan D, Seelaar H, Blake D, Young K, Halliwell N, Callister Janis B, Toulson G, Richardson A, Gerhard A, Snowden J, Mann D, Neary D, Nalls Michael A, Peuralinna T, Jansson L, Isoviita V-M, Kaivorinne A-L, Hölttä-Vuori M, Ikonen E, Sulkava R, Benatar M, Wu J, Chiò A, Restagno G, Borghero G, Sabatelli M, Heckerman D, Rogaeva E, Zinman L, Rothstein Jeffrey D, Sendtner M, Drepper C, Eichler Evan E, Alkan C, Abdullaev Z, Pack Svetlana D, Dutra A, Pak E, Hardy J, Singleton A, Williams Nigel M, Heutink P, Pickering-Brown S, Morris Huw R, Tienari Pentti J, Traynor Bryan J (2011) A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron* 72:257-268
 170. Riedijk SR, De Vugt ME, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, van Swieten JC, Verhey FRJ, Tibben A (2006) Caregiver Burden, Health-Related Quality of Life and Coping in Dementia Caregivers: A Comparison of Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 22:405-412
 171. Riemenschneider M, Diehl J, Müller U, Förstl H, Kurz A (2002) Apolipoprotein E polymorphism in German patients with frontotemporal degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 72:639-641
 172. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, Forman MS, Miller CA, Trojanowski JQ, Kramer JH, Miller BL (2005) Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology* 65:719-725
 173. Rohrer JD, Mead S, Omar R, Poulter M, Warren JD, Collinge J, Rossor MN (2006) Prion protein (PRNP) genotypes in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Annals of Neurology* 60:616-616
 174. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IRA, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN (2009) The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 73:1451-1456
 175. Rollinson S, Mead S, Snowden J, Richardson A, Rohrer J, Halliwell N, Usher S, Neary D, Mann D, Hardy J, Pickering-Brown S (2011) Frontotemporal lobar degeneration genome wide association study replication confirms a risk locus shared with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging* 32:758.e751-758.e757

176. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer JH, Miller BL (2002) Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 58:198-208
177. Rosso SM, Landweer E-J, Houterman M, Donker Kaat L, van Duijn CM, van Swieten JC (2003) Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74:1574-1576
178. Russ C, Lovestone S, Baker M, Pickering-Brown SM, Andersen PM, Furlong R, Mann D, Powell JF (2001) The extended haplotype of the microtubule associated protein tau gene is not associated with Pick's disease. *Neuroscience Letters* 299:156-158
179. Sareen D, O'Rourke JG, Meera P, Muhammad AKMG, Grant S, Simpkinson M, Bell S, Carmona S, Ornelas L, Sahabian A, Gendron T, Petrucelli L, Baughn M, Ravits J, Harms MB, Rigo F, Bennett CF, Otis TS, Svendsen CN, Baloh RH (2013) Targeting RNA Foci in iPSC-Derived Motor Neurons from ALS Patients with a C9ORF72 Repeat Expansion. *Science Translational Medicine* 5:208ra149-208ra149
180. Schipper HM (2011) Apolipoprotein E: Implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiology of Aging* 32:778-790
181. Schwenk BM, Lang CM, Hogg S, Tahirovic S, Orozco D, Rentzsch K, Lichtenthaler SF, Hoogenraad CC, Capell A, Haass C, Edbauer D (2014) The FTLTD risk factor TMEM106B and MAP6 control dendritic trafficking of lysosomes. *The EMBO Journal* 33:450-467
182. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, Maat-Kievit JA, Anar B, Kaat LD, Breedveld GJ, Dooijes D, Rozemuller JM, Bronner IF, Rizzu P, van Swieten JC (2008) Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 71:1220-1226
183. Sellier C, Campanari M-L, Julie Corbier C, Gaucherot A, Kolb-Cheynel I, Oulad-Abdelghani M, Ruffenach F, Page A, Ciura S, Kabashi E, Charlet-Berguerand N (2016) Loss of C9ORF72 impairs autophagy and synergizes with polyQ Ataxin-2 to induce motor neuron dysfunction and cell death. *The EMBO Journal* 35:1276-1297
184. Seripa D, Bizzarro A, Panza F, Acciarri A, Pellegrini F, Pilotto A, Masullo C (2011) The APOE Gene Locus in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Archives of Neurology* 68:622-628
185. Seripa D, Bizzarro A, Pilotto A, Palmieri O, Panza F, D'Onofrio G, Gravina C, Archetti S, Daniele A, Borroni B, Padovani A, Masullo C (2012) TOMM40, APOE, and APOC1 in primary progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 31:731-740
186. Singh PP, Singh M, Mastana SS (2006) APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Annals of Human Biology* 33:279-308
187. Skillbäck T, Lautner R, Mattsson N, Schott JM, Skoog I, Nägga K, Kilander L, Wimo A, Winblad B, Eriksdotter M, Blennow K, Zetterberg H (2018) Apolipoprotein E genotypes and longevity across dementia disorders. *Alzheimer's & Dementia* 14:895-901
188. Slatkin M (2008) Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics* 9:477-485
189. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AMT, Gerhard A, Neary D, Mann DMA (2011) The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 134:2478-2492
190. Sobrido M-J, Miller BL, Havlioglu N, Zhukareva V, Jiang Z, Nasreddine ZS, Lee VM-Y, Chow TW, Wilhelmsen KC, Cummings JL, Wu JY, Geschwind DH (2003) Novel Tau Polymorphisms, Tau Haplotypes, and Splicing in Familial and Sporadic Frontotemporal Dementia. *Archives of Neurology* 60:698-702
191. Srinivasan R, Davidson Y, Gibbons L, Payton A, Richardson AMT, Varma A, Julien C, Stopford C, Thompson J, Horan MA, Pendleton N, Pickering-Brown SM, Neary D, Snowden JS, Mann DMA (2006) The apolipoprotein E ε4 allele selectively increases the risk of frontotemporal lobar degeneration in males. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77:154-158
192. Stagi M, Klein ZA, Gould TJ, Bewersdorf J, Strittmatter SM (2014) Lysosome size, motility and stress response regulated by fronto-temporal dementia modifier TMEM106B. *Molecular and Cellular Neuroscience* 61:226-240
193. Stefansson H, Helgason A, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, Masson G, Barnard J, Baker A, Jonasdottir A, Ingason A, Gudnadottir VG, Desnica N, Hicks A, Gylfason A, Gudbjartsson DF, Jonsdottir GM, Sainz

- J, Agnarsson K, Birgisdottir B, Ghosh S, Olafsdottir A, Cazier J-B, Kristjansson K, Frigge ML, Thorgeirsson TE, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K (2005) A common inversion under selection in Europeans. *Nature Genetics* 37:129-137
194. Stelzer G RR, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Iny Stein T, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary D, Warshawsky D, Guan - Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, and Lancet D (2016). The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analysis
195. Stevens M, Duijn CVv, Knijff Pd, Broeckhoven Cv, Heutink P, Oostra B, Niermeijer M, Swieten JVv (1997) Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia. *Neurology* 48:1526 - 1529
196. Strang KH, Golde TE, Giasson BI (2019) MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration. *Laboratory Investigation* 99:912-928
197. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, Mioshi E, Roberts-South A, Benatar M, HortobáGyi T, Rosenfeld J, Silani V, Ince PG, Turner MR (2017) Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 18:153-174
198. Su W-H, Shi Z-H, Liu S-L, Wang X-D, Liu S, Ji Y (2017) Updated meta-analysis of the role of APOE ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4 alleles in frontotemporal lobar degeneration. *Oncotarget* 8
199. Tanaka K (2001). Temporal Lobe. In *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, Smelser NJ, PB Baltes, eds. (Oxford, Pergamon), pp. 15595-15599.
200. Tang W, Lu Y, Tian Q-Y, Zhang Y, Guo F-J, Liu G-Y, Syed NM, Lai Y, Lin EA, Kong L, Su J, Yin F, Ding A-H, Zanin-Zhorov A, Dustin ML, Tao J, Craft J, Yin Z, Feng JQ, Abramson SB, Yu X-P, Liu C-j (2011) The Growth Factor Progranulin Binds to TNF Receptors and Is Therapeutic Against Inflammatory Arthritis in Mice. *Science* 332:478-484
201. Toh H, Chitramuthu BP, Bennett HPJ, Bateman A (2011) Structure, Function, and Mechanism of Progranulin; the Brain and Beyond. *Journal of Molecular Neuroscience* 45:538
202. Tranchant C, Geranton L, Guiraud-Chaumeil C, Mohr M, Warter JM (1999) Basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 52:1244-1244
203. Trikalinos T, Salanti G, Khoury M, Ioannidis J (2006) Trikalinos TA, Salanti G, Khoury MJ, Ioannidis JPImpact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations. *Am J Epidemiol* 163(4): 300-309. *American journal of epidemiology* 163:300-309
204. Tropea TF, Mak J, Guo MH, Xie SX, Suh E, Rick J, Siderowf A, Weintraub D, Grossman M, Irwin D, Wolk DA, Trojanowski JQ, Van Deerlin V, Chen-Plotkin AS (2019) TMEM106B Effect on cognition in Parkinson disease and frontotemporal dementia. *Annals of Neurology* 85:801-811
205. van Blitterswijk M, Mullen B, Nicholson AM, Bieniek KF, Heckman MG, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Finch NA, Brown PH, Murray ME, Hsiung G-YR, Stewart H, Karydas AM, Finger E, Kertesz A, Bigio EH, Weintraub S, Mesulam M, Hatanpaa KJ, White Iii CL, Strong MJ, Beach TG, Wszolek ZK, Lippa C, Caselli R, Petrucelli L, Josephs KA, Parisi JE, Knopman DS, Petersen RC, Mackenzie IR, Seeley WW, Grinberg LT, Miller BL, Boylan KB, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Rademakers R (2014) TMEM106B protects C9ORF72 expansion carriers against frontotemporal dementia. *Acta Neuropathologica* 127:397-406
206. van Blitterswijk M, Mullen B, Wojtas A, Heckman MG, Diehl NN, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Brown PH, Murray ME, Hsiung G-YR, Stewart H, Karydas AM, Finger E, Kertesz A, Bigio EH, Weintraub S, Mesulam M, Hatanpaa KJ, White CL, Neumann M, Strong MJ, Beach TG, Wszolek ZK, Lippa C, Caselli R, Petrucelli L, Josephs KA, Parisi JE, Knopman DS, Petersen RC, Mackenzie IR, Seeley WW, Grinberg LT, Miller BL, Boylan KB, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Rademakers R (2014) Genetic modifiers in carriers of repeat expansions in the C9ORF72 gene. *Molecular Neurodegeneration* 9:38
207. Van Damme P, Van Hoecke A, Lambrechts D, Vanacker P, Bogaert E, van Swieten J, Carmeliet P, Van Den Bosch L, Robberecht W (2008) Progranulin functions as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival. *Journal of Cell Biology* 181:37-41
208. Van Deerlin VM, Sleiman PMA, Martinez-Lage M, Chen-Plotkin A, Wang L-S, Graff-Radford NR, Dickson DW, Rademakers R, Boeve BF, Grossman M, Arnold SE, Mann DMA, Pickering-Brown SM, Seelaar H, Heutink P, van Swieten JC, Murrell JR, Ghetti B, Spina S, Grafman J, Hodges J, Spillantini MG, Gilman S, Lieberman AP, Kaye JA, Woltjer RL, Bigio EH, Mesulam M, al-Sarraj S, Troakes C,

- Rosenberg RN, White CL, Ferrer I, Lladó A, Neumann M, Kretschmar HA, Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Miller BL, Alzualde A, de Munain AL, McKee AC, Gearing M, Levey AI, Lah JJ, Hardy J, Rohrer JD, Lashley T, Mackenzie IRA, Feldman HH, Hamilton RL, Dekosky ST, van der Zee J, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C, Mayeux R, Vonsattel JPG, Troncoso JC, Kril JJ, Kwok JBJ, Halliday GM, Bird TD, Ince PG, Shaw PJ, Cairns NJ, Morris JC, McLean CA, DeCarli C, Ellis WG, Freeman SH, Frosch MP, Growdon JH, Perl DP, Sano M, Bennett DA, Schneider JA, Beach TG, Reiman EM, Woodruff BK, Cummings J, Vinters HV, Miller CA, Chui HC, Alafuzoff I, Hartikainen P, Seilhean D, Galasko D, Masliah E, Cotman CW, Tuñón MT, Martínez MCC, Munoz DG, Carroll SL, Marson D, Riederer PF, Bogdanovic N, Schellenberg GD, Hakonarson H, Trojanowski JQ, Lee VMY (2010) Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nature Genetics* 42:234-239
209. van der Zee J, Van Langenhove T, Kleinberger G, Slegers K, Engelborghs S, Vandenberghe R, Santens P, Van den Broeck M, Joris G, Brys J, Mattheijssens M, Peeters K, Cras P, De Deyn PP, Cruts M, Van Broeckhoven C (2011) TMEM106B is associated with frontotemporal lobar degeneration in a clinically diagnosed patient cohort. *Brain* 134:808-815
210. van der Zee J, Gijssels I, Dillen L, Van Langenhove T, Theuns J, Engelborghs S, Philtjens S, Vandenberghe R, Slegers K, Sieben A, Bäumer V, Maes G, Corsmit E, Borroni B, Padovani A, Archetti S, Pernecky R, Diehl-Schmid J, de Mendonça A, Miltenberger-Miltenyi G, Pereira S, Pimentel J, Nacmias B, Bagnoli S, Sorbi S, Graff C, Chiang H-H, Westerlund M, Sanchez-Valle R, Llado A, Gelpi E, Santana I, Almeida MR, Santiago B, Frisoni G, Zanetti O, Bonvicini C, Synofzik M, Maetzler W, vom Hagen JM, Schöls L, Heneka MT, Jessen F, Matej R, Parobkova E, Kovacs GG, Ströbel T, Sarafov S, Tournev I, Jordanova A, Danek A, Arzberger T, Fabrizi GM, Testi S, Salmon E, Santens P, Martin J-J, Cras P, Vandenberghe R, De Deyn PP, Cruts M, Van Broeckhoven C, van der Zee J, Gijssels I, Dillen L, Van Langenhove T, Theuns J, Philtjens S, Slegers K, Bäumer V, Maes G, Corsmit E, Cruts M, Van Broeckhoven C, van der Zee J, Gijssels I, Dillen L, Van Langenhove T, Philtjens S, Theuns J, Slegers K, Bäumer V, Maes G, Cruts M, Van Broeckhoven C, Engelborghs S, De Deyn PP, Cras P, Engelborghs S, De Deyn PP, Vandenberghe R, Vandenberghe R, Borroni B, Padovani A, Archetti S, Pernecky R, Diehl-Schmid J, Synofzik M, Maetzler W, Müller vom Hagen J, Schöls L, Synofzik M, Maetzler W, Müller vom Hagen J, Schöls L, Heneka MT, Jessen F, Ramirez A, Kurzweil D, Sachtleben C, Mairer W, de Mendonça A, Miltenberger-Miltenyi G, Pereira S, Firmo C, Pimentel J, Sanchez-Valle R, Llado A, Antonell A, Molinuevo J, Gelpi E, Graff C, Chiang H-H, Westerlund M, Graff C, Kinhult Ståhlbom A, Thonberg H, Nennesmo I, Börjesson-Hanson A, Nacmias B, Bagnoli S, Sorbi S, Bessi V, Piaceri I, Santana I, Santiago B, Santana I, Helena Ribeiro M, Rosário Almeida M, Oliveira C, Massano J, Garret C, Pires P, Frisoni G, Zanetti O, Bonvicini C, Sarafov S, Tournev I, Jordanova A, Tournev I, Kovacs GG, Ströbel T, Heneka MT, Jessen F, Ramirez A, Kurzweil D, Sachtleben C, Mairer, W, Jessen F, Matej R, Parobkova E, Danel A, Arzberger T, Maria Fabrizi G, Testi S, Ferrari S, Cavallaro T, Salmon E, Santens P, Cras P, Consortium obotEE-OD (2013) A Pan-European Study of the C9orf72 Repeat Associated with FTLD: Geographic Prevalence, Genomic Instability, and Intermediate Repeats. *Human Mutation* 34:363-373
211. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonniere C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, Michel B-F, Couratier P, Thomas-Antérion C, Verpillat P, Gabelle A, Golfier V, Cerato E, Lacomblez L (2010) Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 23:749-759
212. Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D, Thomas-Anterion C, Puel M, Belliard S, Dubois B, Didic M, Lacomblez L, Moreaud O, Golfier V, Campion D, Brice A, Clerget-Darpoux F (2002) Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and meta-analysis. *European Journal of Human Genetics* 10:399-405
213. Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D, Thomas-Anterion C, Puel M, Belliard S, Dubois B, Didic M, Michel B-F, Lacomblez L, Moreaud O, Sellal F, Golfier V, Campion D, Clerget-Darpoux F, Brice A (2002) Association Between the Extended tau Haplotype and Frontotemporal Dementia. *Archives of Neurology* 59:935-939

214. Verpillat P, Ricard S, Hannequin D, Dubois B, Bou J, Camuzat A, Pradier L, Frebourg T, Brice A, Clerget-Darpoux F, Deleuze J-F, Campion D (2002) Is the Saitohin gene involved in neurodegenerative diseases? *Annals of Neurology* 52:829-832
215. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, Carta MG (2013) Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH* 9:88-95
216. Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL, Gaudet D (2014) The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Frontiers in Aging Neuroscience* 6
217. Volkmer A, Rogalski E, Henry M, Taylor-Rubin C, Ruggero L, Khayum R, Kindell J, Gorno-Tempini ML, Warren JD, Rohrer JD (2020) Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia. *Practical Neurology* 20:154-161
218. Webb A, Miller B, Bonasera S, Boxer A, Karydas A, Wilhelmsen KC (2008) Role of the Tau Gene Region Chromosome Inversion in Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Related Disorders. *Archives of Neurology* 65:1473-1478
219. Webster CP, Smith EF, Bauer CS, Moller A, Hautbergue GM, Ferraiuolo L, Myszczyńska MA, Higginbottom A, Walsh MJ, Whitworth AJ, Kaspar BK, Meyer K, Shaw PJ, Grierson AJ, De Vos KJ (2016) The C9orf72 protein interacts with Rab1a and the ULK1 complex to regulate initiation of autophagy. *The EMBO Journal* 35:1656-1676
220. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW (1975) A protein factor essential for microtubule assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 72:1858-1862
221. Wightman G, Anderson VER, Martin J, Swash M, Anderton BH, Neary D, Mann D, Luthert P, Leigh PN (1992) Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Neuroscience Letters* 139:269-274
222. Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG (1994) Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *American journal of human genetics* 55:1159-1165
223. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ (2005) Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 128:1247-1258
224. Wood EM, Falcone D, Suh E, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Lee EB, Xie SX, Van Deerlin VM, Grossman M (2013) Development and Validation of Pedigree Classification Criteria for Frontotemporal Lobar Degeneration. *JAMA Neurology* 70:1411-1417
225. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP (2011) The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *The Journal of clinical psychiatry* 72:126-133
226. Zannis VI, Breslow JL, Utermann G, Mahley RW, Weisgraber KH, Havel RJ, Goldstein JL, Brown MS, Schonfeld G, Hazzard WR, Blum C (1982) Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *Journal of Lipid Research* 23:911-914
227. Zhang C-C, Zhu J-X, Wan Y, Tan L, Wang H-F, Yu J-T, Tan L (2017) Meta-analysis of the association between variants in MAPT and neurodegenerative diseases. *Oncotarget* 8
228. Zhang W, Jiao B, Xiao T, Pan C, Liu X, Zhou L, Tang B, Shen L (2016) Mutational analysis of PRNP in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia in China. *Scientific Reports* 6:38435
229. Zhou X, Nicholson AM, Ren Y, Brooks M, Jiang P, Zuberi A, Phuoc HN, Perkerson RB, Matchett B, Parsons TM, Finch NA, Lin W, Qiao W, Castanedes-Casey M, Phillips V, Librero AL, Asmann Y, Bu G, Murray ME, Lutz C, Dickson DW, Rademakers R (2020) Loss of TMEM106B leads to myelination deficits: implications for frontotemporal dementia treatment strategies. *Brain* 143:1905-1919
230. Zintl M, Petkov M, Schmitz G, Hajak G, Klünemann HH (2010) Frontotemporale Demenz im Zusammenhang mit Familienanamnese Demenz und ApoE-Genotyp. *Der Nervenarzt* 81:75-78

10 Anhang

Tabelle 20: Nicht berücksichtigte Polymorphismen

Polymorphismus	Ausschlussgrund
<ul style="list-style-type: none"> • SLC6A4 5-HTTLPR rs4795541 • UNCA13A rs12608932 • TOMM40: rs2075650, rs157590 • MOBKL2B rs2814707 • PRGN rs5848 • TMEM106B rs3173615 	Nicht genügend Studien verfügbar
<ul style="list-style-type: none"> • TREM2 rs75932628, rs2234252, rs2234255, rs2234256 	Seit letzter Metaanalyse keine neuen Studien hinzugekommen, zusätzlich davon kein Volltext verfügbar (<i>Zhou et al. (2019)</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • MAPT-Gen Dinukleotidpolymorphismen A0/A0 – A4/A4 	Abdeckung über Testung der Verteilung der Haplotypen
<p><u>APO E</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • $\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3$; $\epsilon 4$ vs. $\epsilon 2$; $\epsilon 4$ vs. $\epsilon 2+\epsilon 3+\epsilon 4$, $\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2+\epsilon 3+\epsilon 4$ • $\epsilon 4$ vs. $\epsilon 2+\epsilon 3+\epsilon 4$; $\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2+\epsilon 3+\epsilon 4$ 	Überschreitung des Rahmens dieser Metaanalyse

Die Nutzung aller in dieser Metaanalyse verwendeten Abbildungen anderer Studien wurde freundlicherweise durch die Autoren genehmigt. Nachfolgend sind die Verlinkungen der Lizenzen aufgeführt.

- Abbildung 1: MAPT-Genlocus (keine Veränderungen vorgenommen)
<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=89506917-0c4f-4df3-91b0-40ef0682e42e> (23.03.2021, 11.30 Uhr)
- Abbildung 2: Genetik und Neuropathologie der FTD (keine Veränderungen vorgenommen)
<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet?title=An%20update%20on%20genetic%20frontotemporal%20dementia&author=Caroline%20V.%20Greaves%20et%20al&contentID=10.1007%2Fs00415-019-09363-4©right=The%20Author%28s%29&publication=0340-5354&publicationDate=2019-05-22&publisherName=SpringerNature&orderBeanReset=true&oa=CC%20BY> (23.03.2021, 12.18 Uhr)
- Abbildung 3: Proteinablagerungen bei der FTLD (keine Veränderungen vorgenommen)
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de> (01.04.2021, 16.57 Uhr)
- Abbildung 4: Genetisch-pathologisch-klinische Zusammenhänge der FTLD (keine Veränderungen vorgenommen)
<https://s100.copyright.com/CustomAdmin/PLF.jsp?ref=912a5158-462b-4883-b248-73fba24ac11> (06.04.2021, 15.29 Uhr)

Tabelle 21: Fall- und Kontrollgruppen zu den dominanten und rezessiven Modellen des APO E Gens

Autor	$\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ & $\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$				$\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$ & $\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$			
	Fallgruppe	Nur bvFTD +PPA	Kontrollgruppe	HWE	Fallgruppe	Nur bvFTD +PPA	Kontrollgruppe	HWE
Dillio et al. [52]	46	46	152	erfüllt	33	33	141	erfüllt
Skillbäck et al. [187]	42	42	1087	erfüllt	30	30	910	erfüllt
Keogh et al. [102]	243	0	302	erfüllt	187	0	258	erfüllt
Chen et al. [34]	72	72	966	erfüllt	63	63	964	erfüllt
Chio et al. [35]	42	42	192	erfüllt	45	45	193	erfüllt
Jairani et al. [93]	122	122	122	erfüllt	91	91	95	nicht erfüllt
Chen et al. [33]	200	151	203	erfüllt	169	123	177	erfüllt
Hernandez et al. [79]	154	154	2715	erfüllt	124	124	2512	erfüllt
Das et al. [44]	75	0	245	erfüllt	58	58	0	erfüllt
Ji et al. [94]	58	58	337	erfüllt	42	42	326	erfüllt
Premi et al. [160]	82	82	185	erfüllt	65	65	159	erfüllt
Seripa et al. [185]	253	253	262	erfüllt	199	199	233	erfüllt
Seripa et al. [184]	73	73	82	erfüllt	50	50	89	erfüllt
Lovati et al. [123]	65	65	444	erfüllt	58	58	427	erfüllt
Zintl et al. [230]	66	66	41	erfüllt	49	49	45	erfüllt
Agosta et al. [1]	28	28	43	erfüllt	23	23	46	erfüllt
Daniele et al. [43]	108	108	305	nicht erfüllt	83	83	256	erfüllt
Feher et al. [57]	29	29	138	nicht erfüllt	9	9	139	erfüllt
Albani et al. [3]	61	61	135	erfüllt	59	59	128	erfüllt
Bernadi et al. [13]	93	93	142	erfüllt	66	66	151	erfüllt
Srinivasan et al. [191]	175	142	631	erfüllt	132	108	555	erfüllt
Riemenschneider et al. [171]	43	43	149	erfüllt	42	42	147	erfüllt
Verpillat et al. [212]	76	76	327	erfüllt	76	76	278	erfüllt
Masullo et al. [133]	34	23	103	erfüllt	45	26	94	erfüllt
Kalman et al. [101]	29	29	70	erfüllt	8	8	68	erfüllt
Geschwind et al. [64]	30	30	25	erfüllt	20	20	24	erfüllt
Stevens et al. [195]	28	28	462	erfüllt	20	20	402	erfüllt
Gomez-Isla et al. [71]	49	25	113	erfüllt	48	27	96	erfüllt

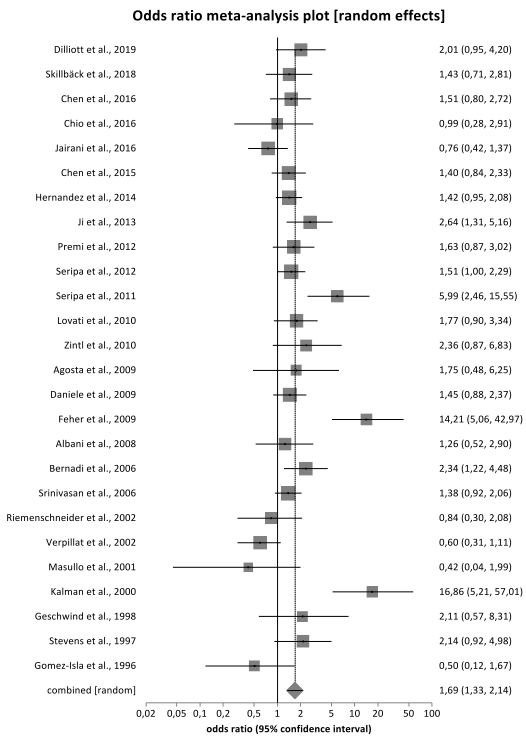


Abbildung 35: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

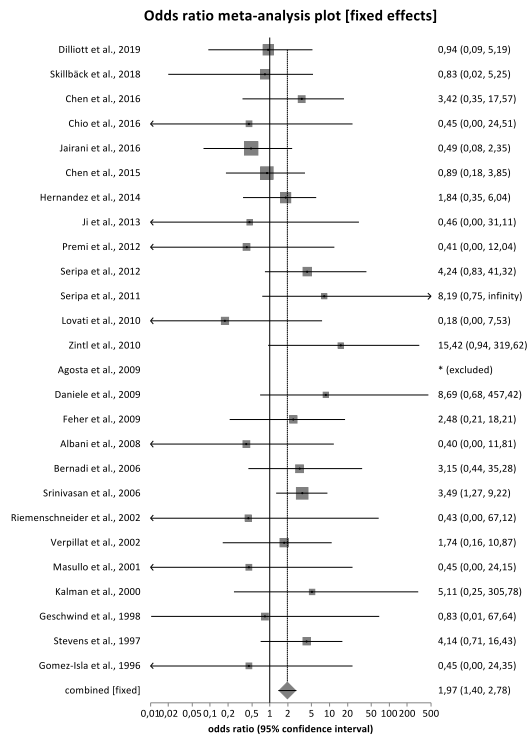


Abbildung 36: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

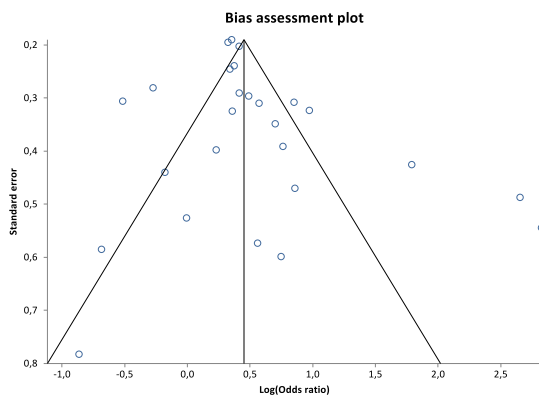


Abbildung 37: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

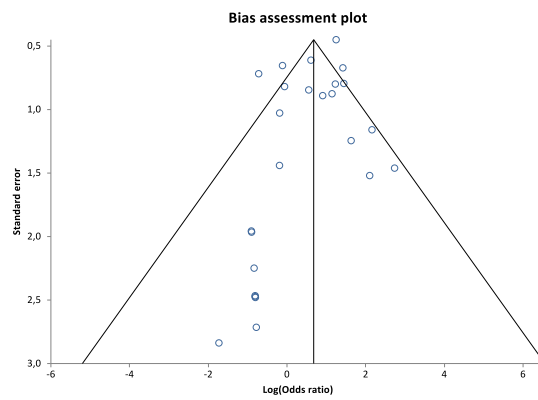


Abbildung 38: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

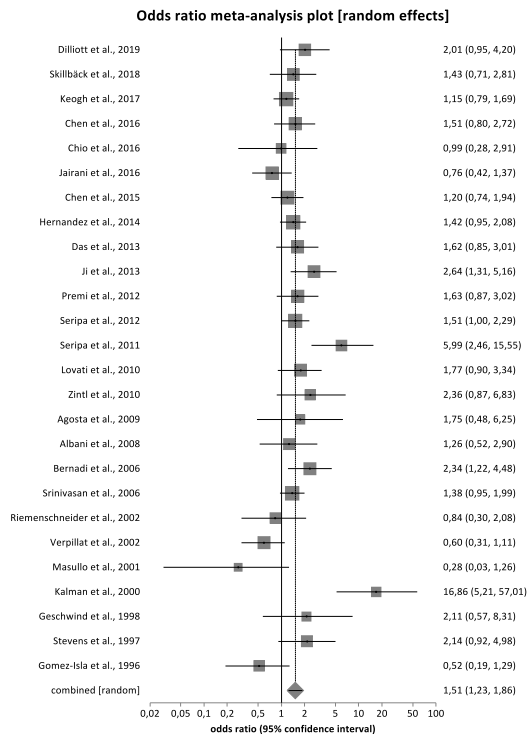


Abbildung 39: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
HWE erfüllt

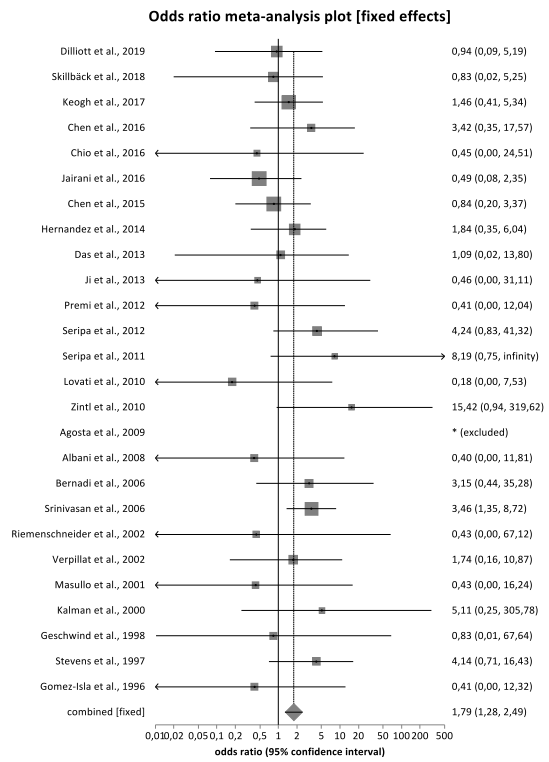


Abbildung 40: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
HWE erfüllt

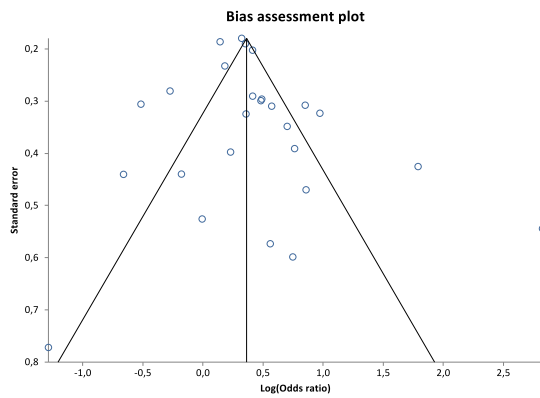


Abbildung 41: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
HWE erfüllt

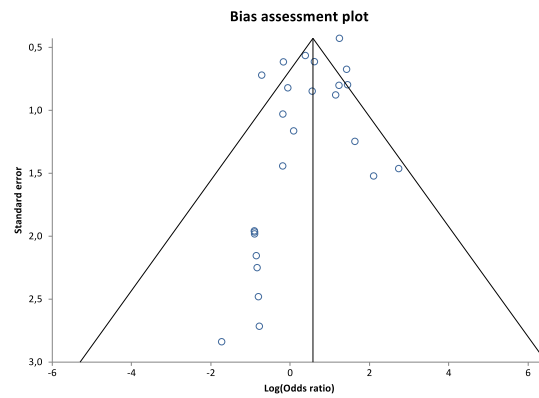


Abbildung 42: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
HWE erfüllt

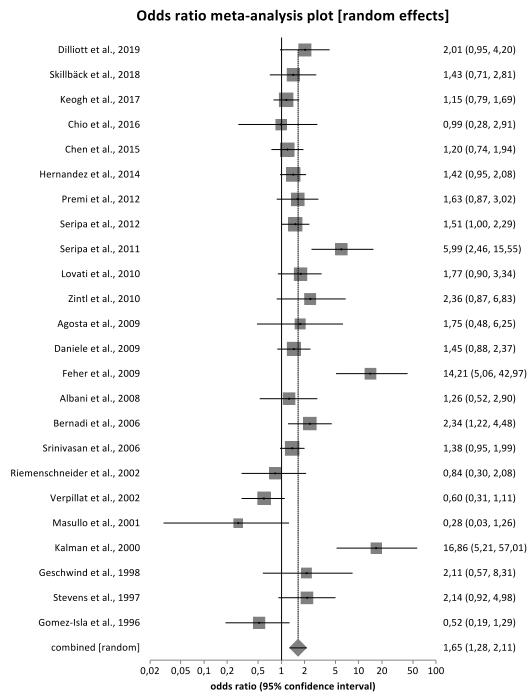


Abbildung 43: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

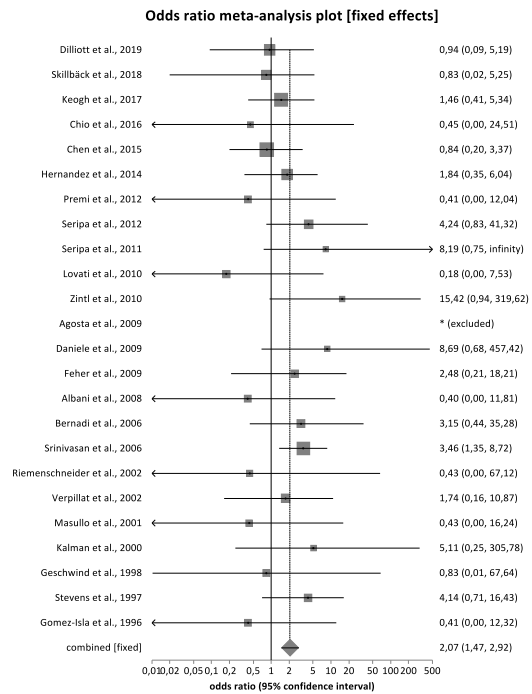


Abbildung 44: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

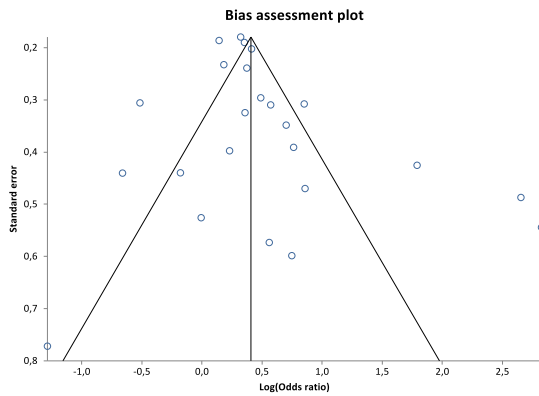


Abbildung 45: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4 + \epsilon 4\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

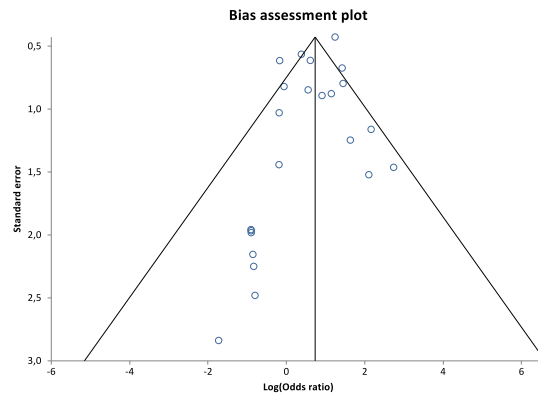


Abbildung 46: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 4\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

Odds ratio meta-analysis plot [random effects]

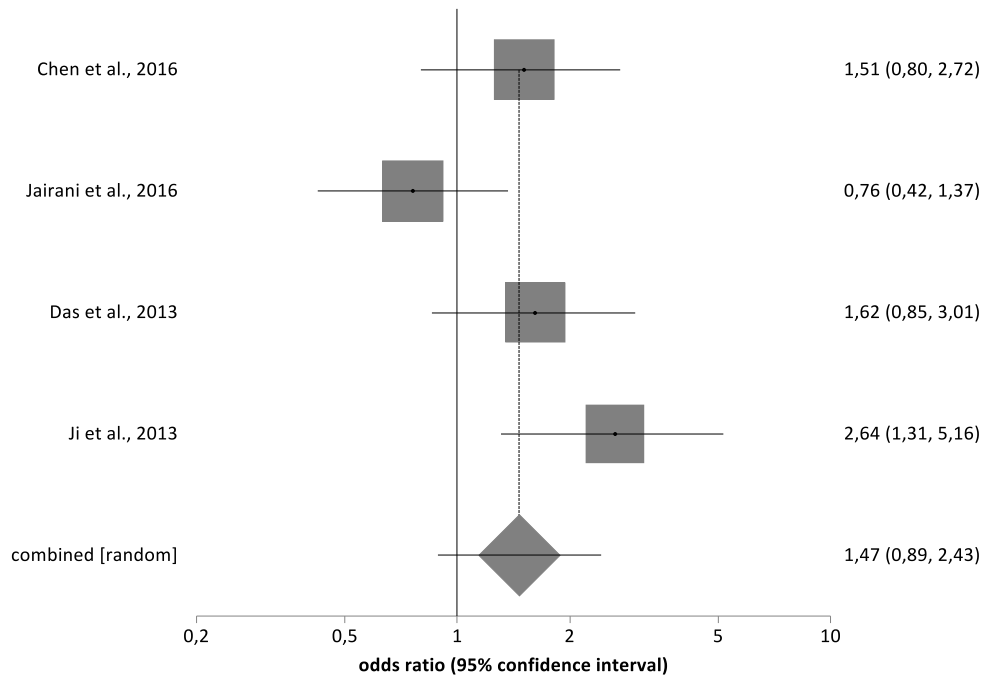


Abbildung 47: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_4\epsilon_4 + \epsilon_4\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$), Asiaten

Odds ratio meta-analysis plot [fixed effects]

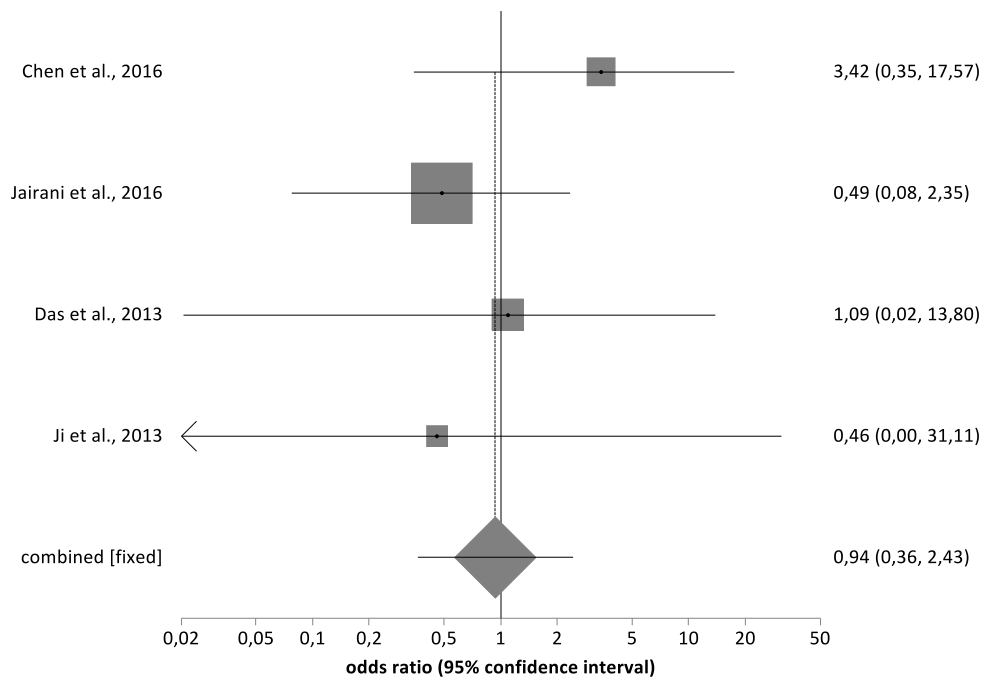


Abbildung 48: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_4\epsilon_4$ vs. $\epsilon_4\epsilon_3 + \epsilon_3\epsilon_3$), Asiaten

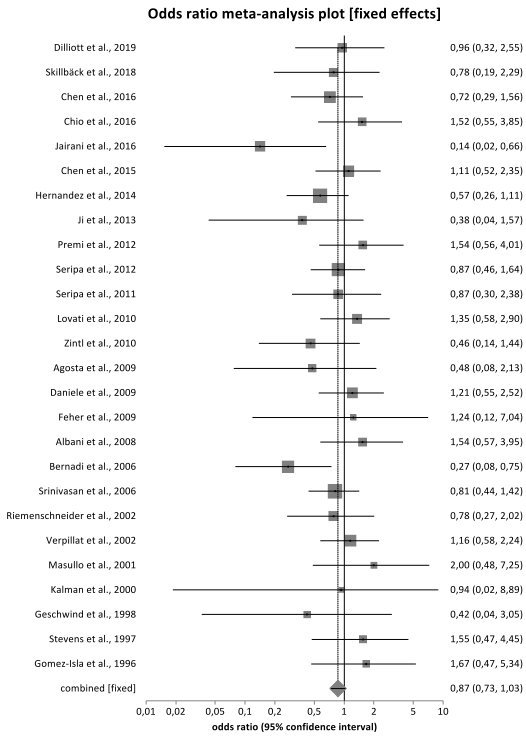


Abbildung 49: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

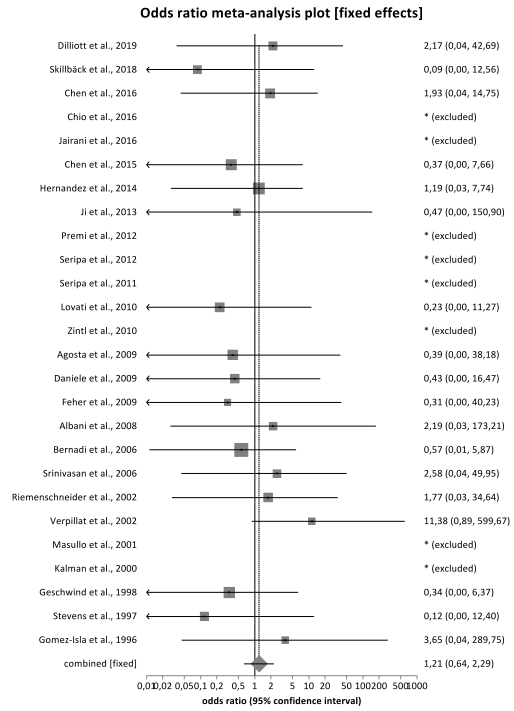


Abbildung 50: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

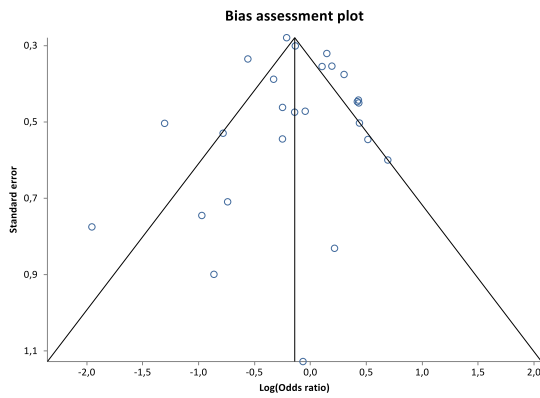


Abbildung 51: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

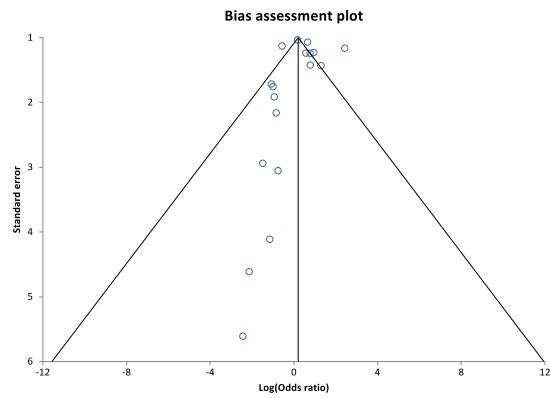


Abbildung 52: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
nur bvFTD + PPA

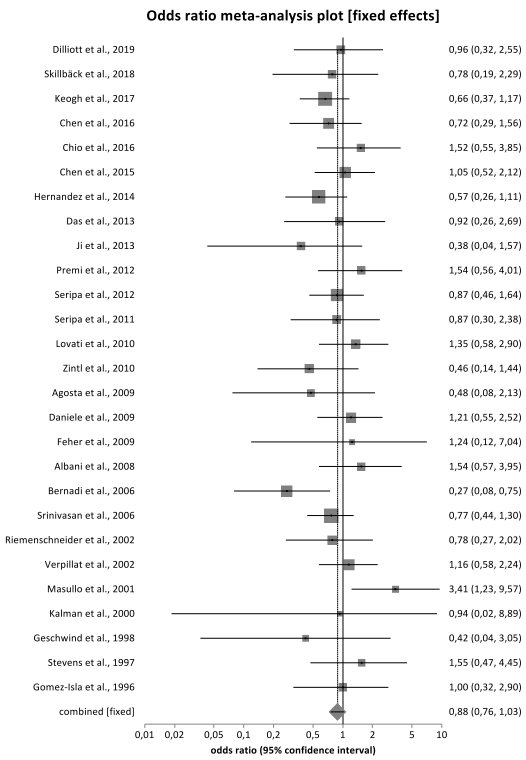


Abbildung 53: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2 + \epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$), HWE erfüllt

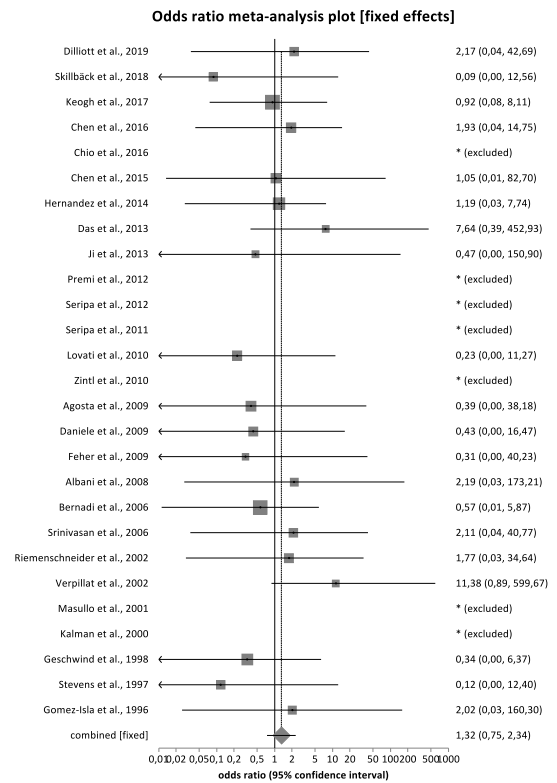


Abbildung 54: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2$ vs. $\epsilon_2\epsilon_3 + \epsilon_3\epsilon_3$), HWE erfüllt

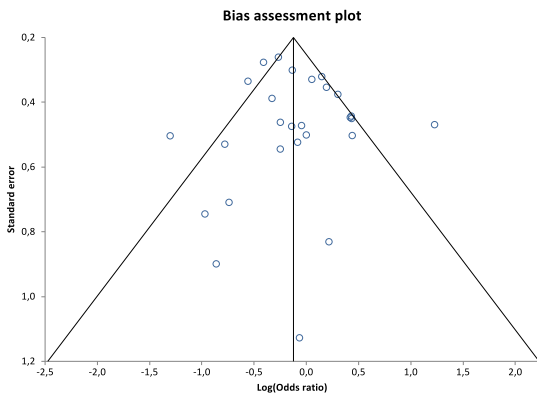


Abbildung 55: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2 + \epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$), HWE erfüllt

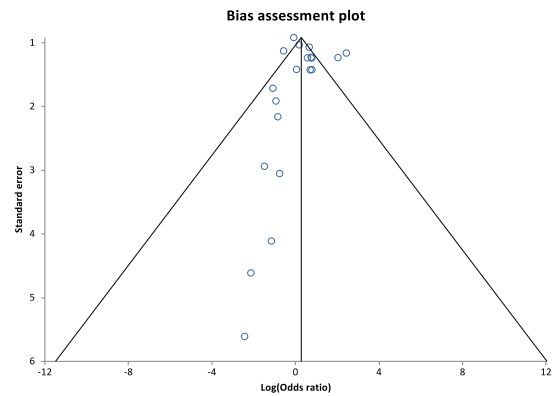


Abbildung 56: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2$ vs. $\epsilon_2\epsilon_3 + \epsilon_3\epsilon_3$), HWE erfüllt

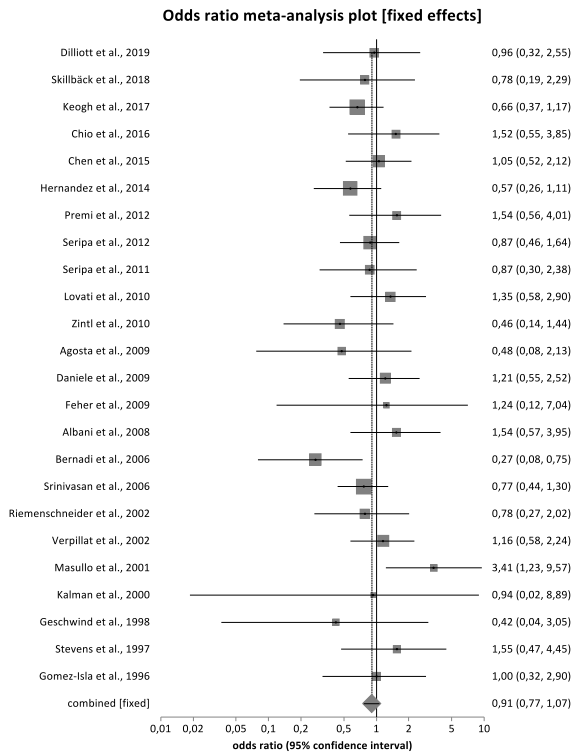


Abbildung 57: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

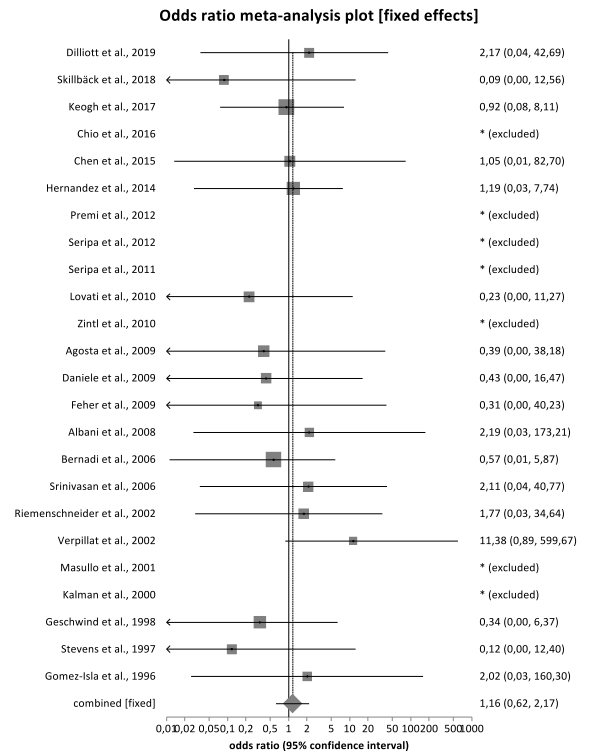


Abbildung 58: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

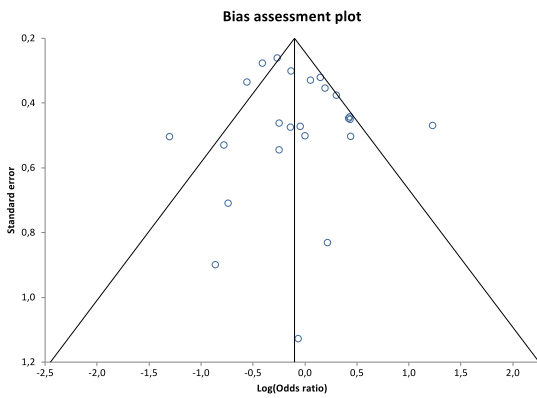


Abbildung 59: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2 + \epsilon 2\epsilon 3$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

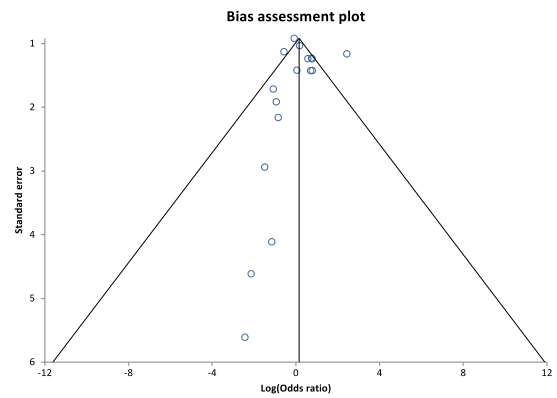


Abbildung 60: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 2\epsilon 3 + \epsilon 3\epsilon 3$),
Kaukasier

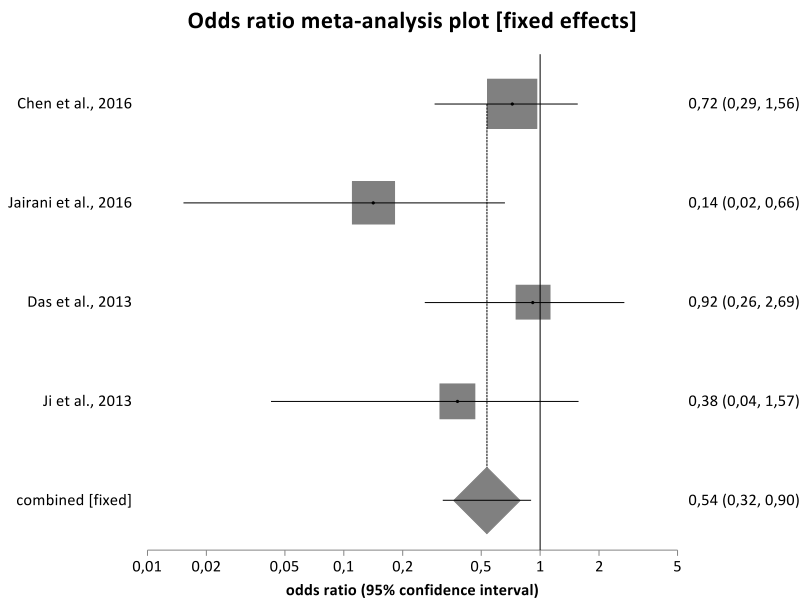


Abbildung 61: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2 + \epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$), Asiaten

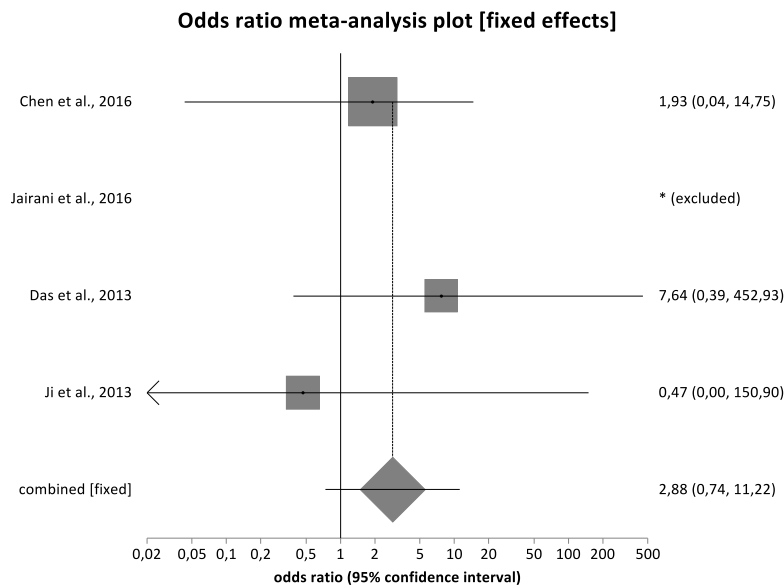


Abbildung 62: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_2$ vs. $\epsilon_2\epsilon_3 + \epsilon_3\epsilon_3$), Asiaten

Tabelle 22: Ergebnistabelle für weitere Modelle des APO E Gens

	Fälle / Kontrollen	p-Wert im Cochrans Q Test	Gewähltes Modell	OR (95%-CI)	p-Wert im Eggers Test
$\epsilon_4\epsilon_4$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$	1715 / 7882	0,37	Fixed Effects	2,07 (1,51 - 2,87)	0,35
$\epsilon_2\epsilon_2$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$	1658 / 7595	0,74	Fixed Effects	1,01 (0,59 - 1,74)	0,16
$\epsilon_4\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$	2303 / 9930	< 0,0001	Random Effects	1,57 (1,26 - 1,96)	0,15
$\epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$	1885 / 9055	0,02	Random Effects	0,92 (0,74 - 1,14)	0,46

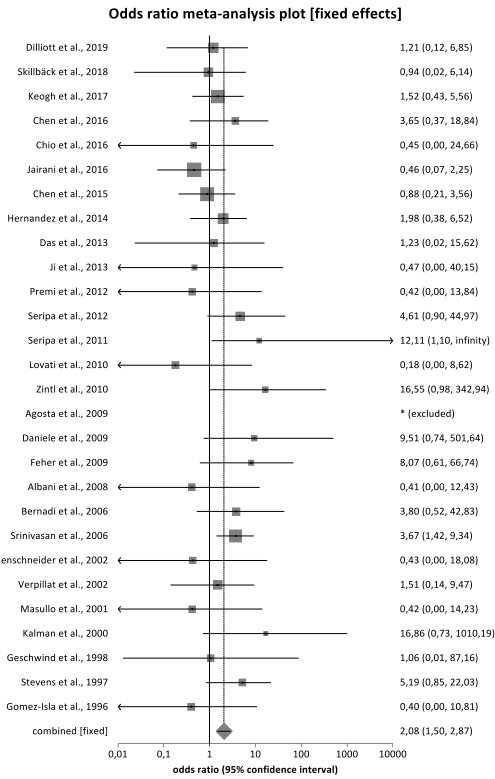


Abbildung 63: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)

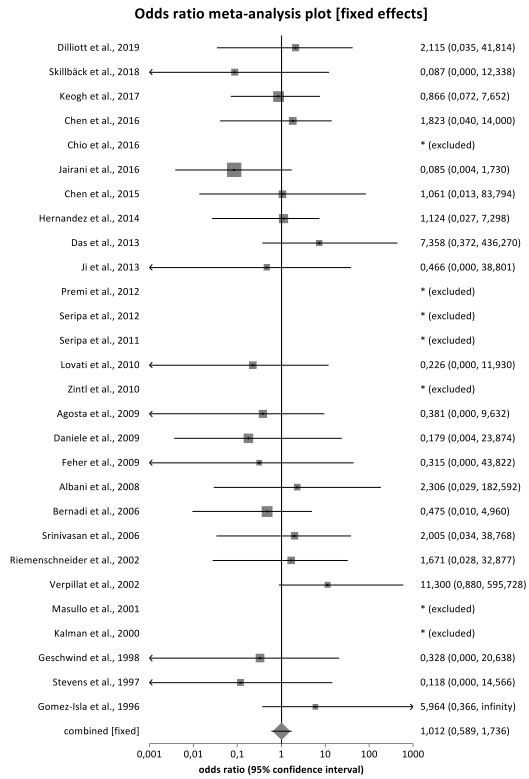


Abbildung 64: Forest Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)

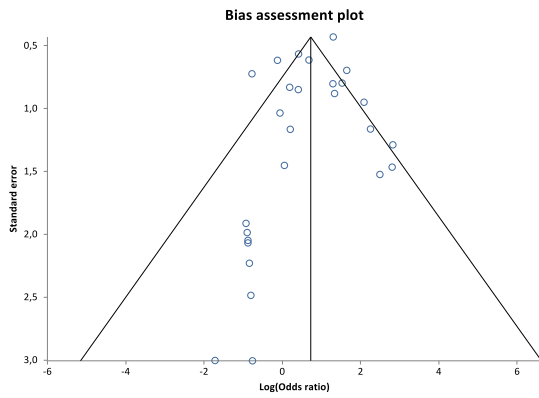


Abbildung 65: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 4\epsilon 4$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)

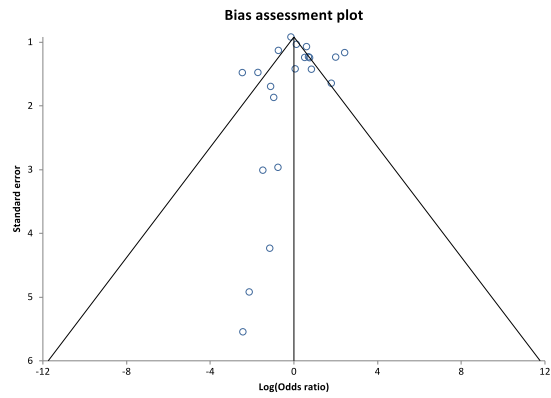


Abbildung 66: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon 2\epsilon 2$ vs. $\epsilon 3\epsilon 3$)

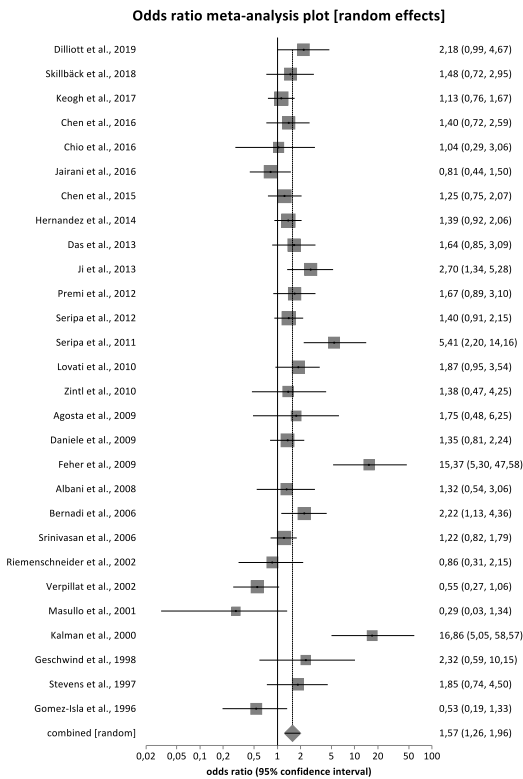


Abbildung 67: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_4\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$)

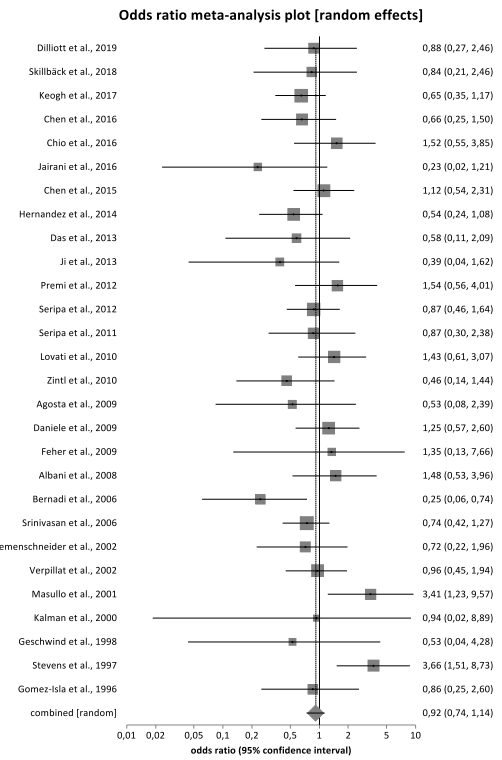


Abbildung 68: Forest Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$)

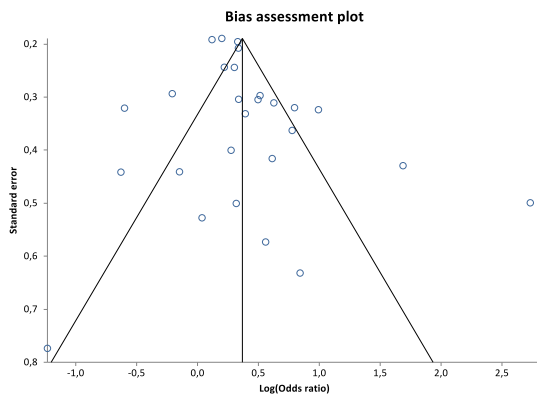


Abbildung 69: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon_4\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$)

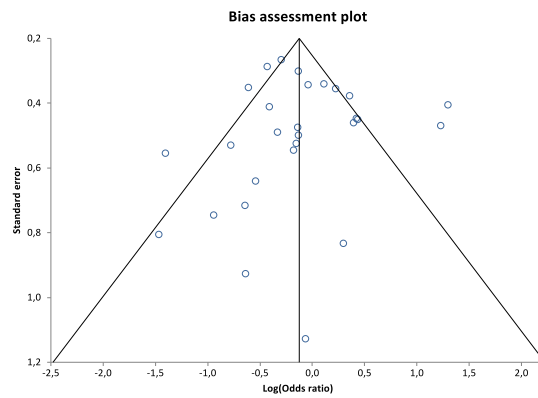


Abbildung 70: Funnel Plot zu APO E ($\epsilon_2\epsilon_3$ vs. $\epsilon_3\epsilon_3$)

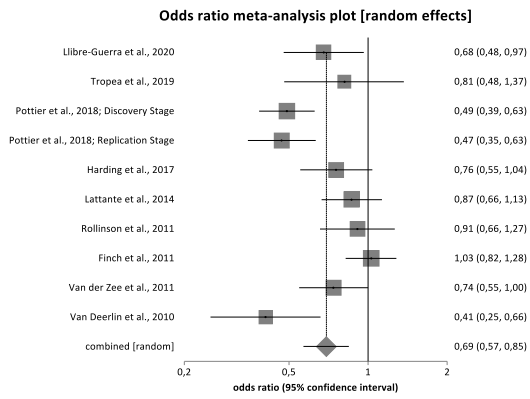


Abbildung 71: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur bvFTD + PPA

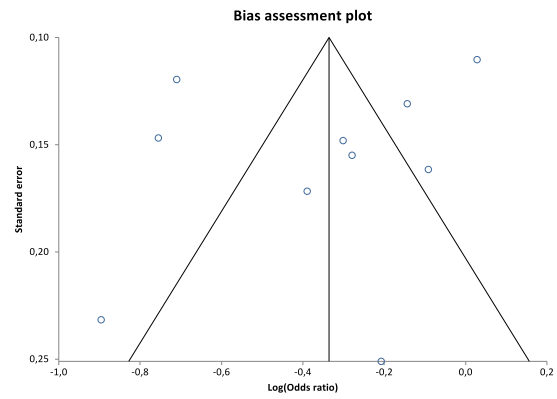


Abbildung 72: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur bvFTD + PPA

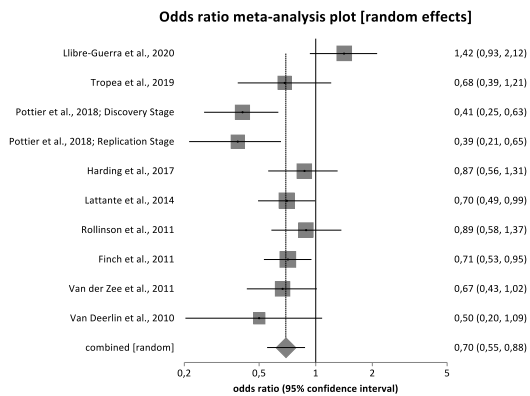


Abbildung 73: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur bvFTD + PPA

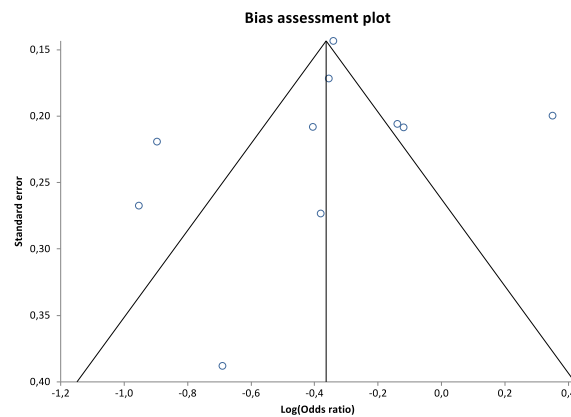


Abbildung 74: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur bvFTD + PPA

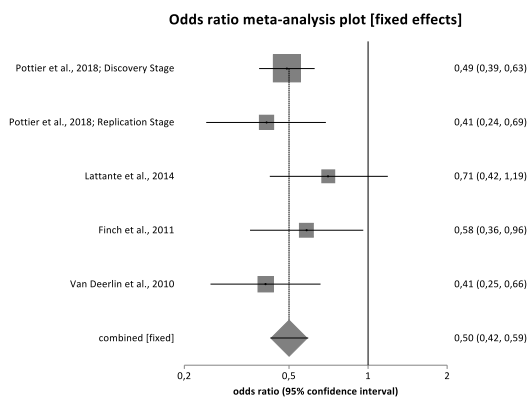


Abbildung 75: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur GRN-Mutationsträger

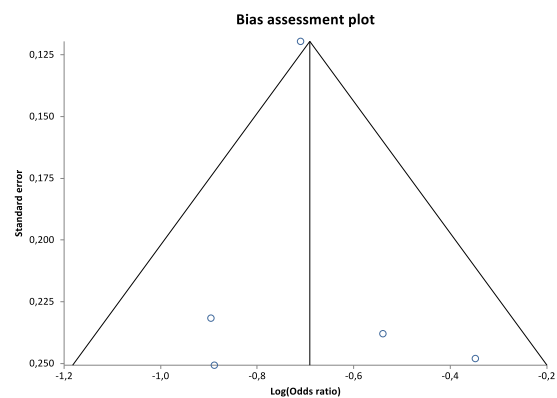


Abbildung 76: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), nur GRN-Mutationsträger

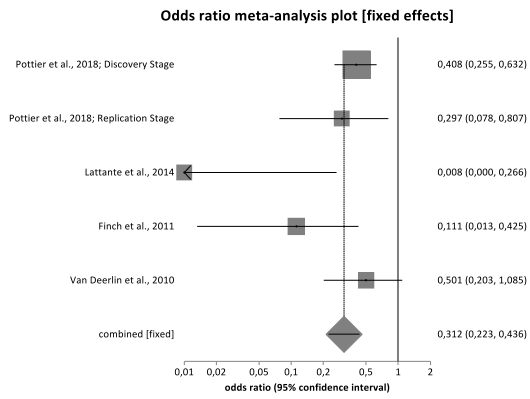


Abbildung 77: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur GRN-Mutationsträger

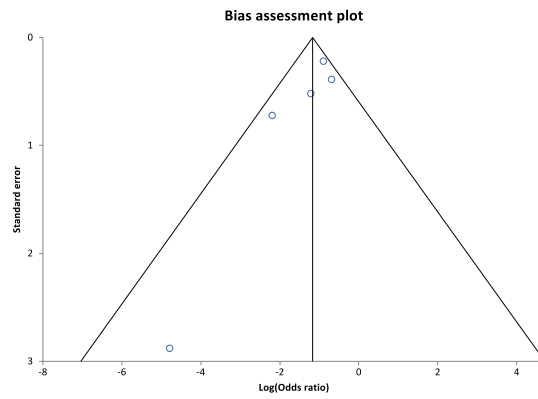


Abbildung 78: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), nur GRN-Mutationsträger

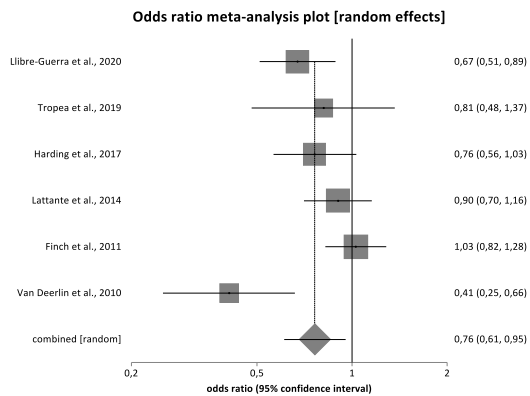


Abbildung 79: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), Genotypenverteilung angegeben

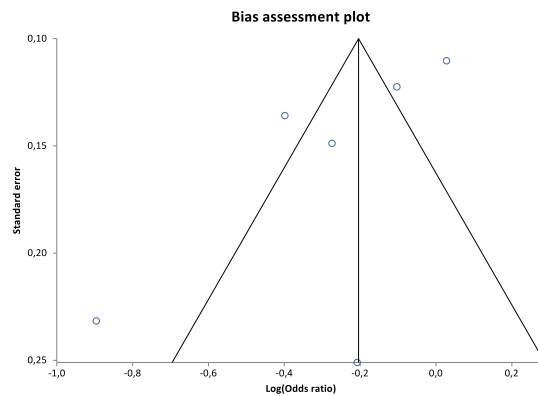


Abbildung 80: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), Genotypenverteilung angegeben

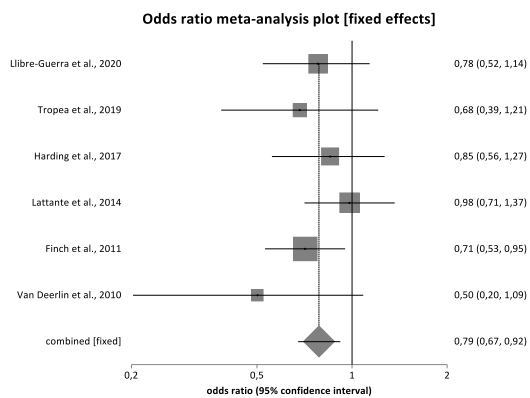


Abbildung 81: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), Genotypenverteilung angegeben

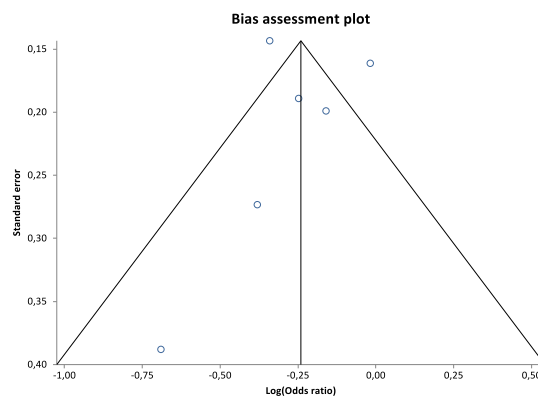


Abbildung 82: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), Genotypenverteilung angegeben

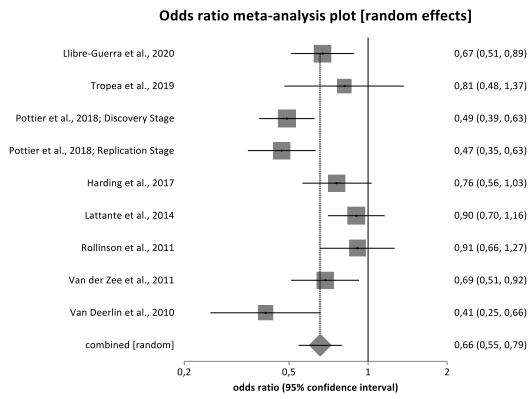


Abbildung 83: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), HWE erfüllt

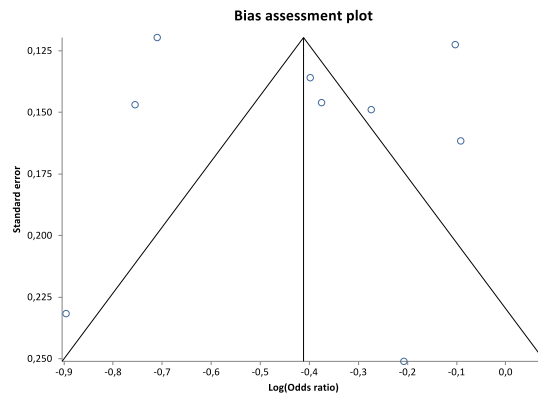


Abbildung 84: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC + CT vs. TT), HWE erfüllt

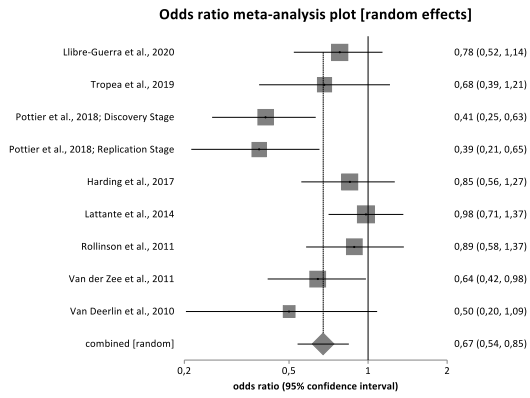


Abbildung 85: Forest Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), HWE erfüllt

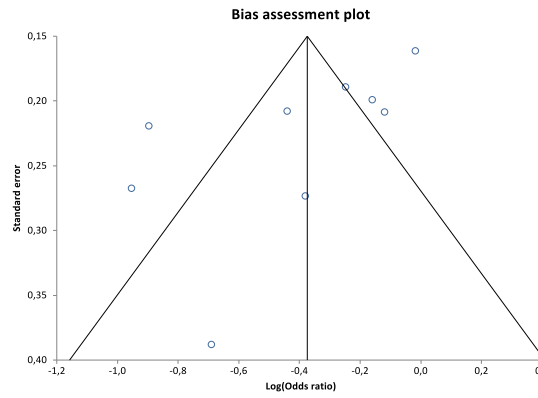


Abbildung 86: Funnel Plot zu TMEM106B rs1990622 T/C (CC vs. CT + TT), HWE erfüllt

Tabelle 23: Rekonstruktion von MAPT H1/H2

Autor	Haplotypen-Definition
Dillioott et al. [52]	rs1800547
Zhang et al. [227]	rs1467967, rs242557, rs3785883, rs2471738, rs7521, H2 and H1c haplotypes
Jairani et al. [93]	Intron: 9 (238-bp Deletion)
Cervera-Carles et al. [31]	Intron: 9 (238-bp Deletion)
Ferrari et al. [58]	rs17650901, rs1052553, rs17652121
Chen et al. [33]	rs1560310
Webb et al. [218]	n/a
Kaivorinne et al. [100]	Intron: 9 (238-bp Deletion)
Ghidoni et al. [66]	Exons: 1 (g.75859 g > a), 7 (g.104964 g > a; P176P), 9 (g.109929, A227A; g.110013 t > c, N255N; g.110058 g > a, P270P), Introns: 2 (g.85372 c > t), 3 (g.87889 a > g), 13 (g.137615 t > c)
Bernadi et al. [13]	Introns: 2 (+18 C/T), 9 (238-bp Deletion), 13 (+34 T/C)
Johansson et al. [97]	Intron: 9 (238-bp Deletion)
Borroni et al. [19]	Exons: 7 (Prolin 176), 9 (Alanin 227, Asparagin 255)
Rademakers et al. [163]	htSNP16 (g.8117G>A)
Sobrido et al. [190]	Exon: 4A (735 C/T), Intron: 9 (-177C/T, -58G/A)
Hughes et al. [88]	Intron: 9 (238-bp Deletion)
Verpillat et al. [213]	Exons 1 (+5 A/G), 7 (528 G/A), 13 (+34 T/C)
Russ et al. [178]	Polymorphismen in den Exons 7 + 9
Houlden et al. [85]	Exons: 1,2,3,9 (3SNPs),11,13, Intron: 10 (Deletion)
Baker et al. [9]	Exons: 1,2,3,9 (3SNPs),11,13, Intron: 10 (Deletion)

Tabelle 24: Aktualisierte Tabelle zu MAPT H1/H2; nur
bvFTD + PPA

Autor	n (F)	n (K)
Dillioott et al. [52]	53	189
Jairani et al. [93]	127	138
Ferrari et al. [58]	516	909
Chen et al. [33]	147	224
Webb et al. [218]	56	98
Kaivorinne et al. [100]	59	198
Ghidoni et al. [66]	103	99
Bernadi et al. [13]	100	180
Johansson et al. [97]	96	161
Borroni et al. [19]	86	50
Sobrido et al. [190]	45	36
Hughes et al. [88]	103	168
Verpillat et al. [213]	100	79
Russ et al. [178]	33	186

Tabelle 25: Aktualisierte Tabelle zu MAPT H1/H2, nur PSP

Autor	n (F)	n (K)
Cervera-Carles et al. [31]	96	325
Chen et al. [33]	48	224
Webb et al. [218]	36	98
Rademakers et al. [162]	274	424
Baker et al. [9]	64	145

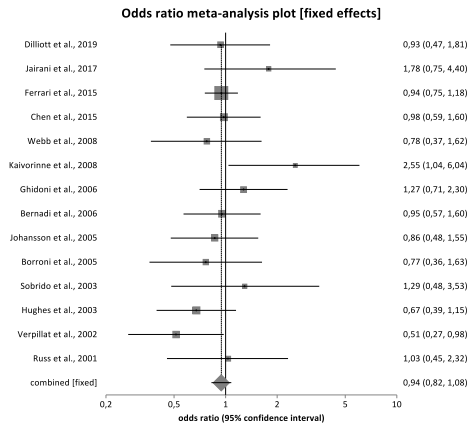


Abbildung 87: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur bvFTD + PPA

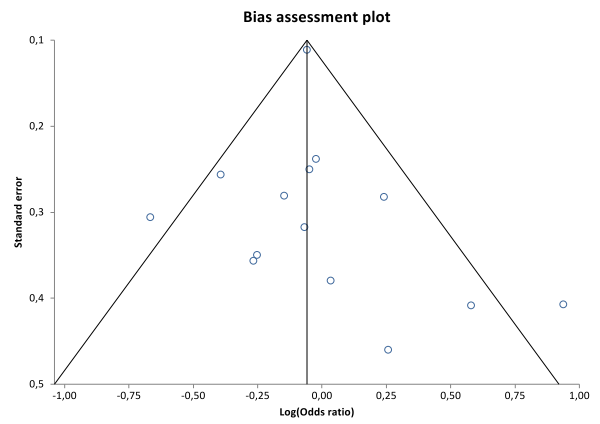


Abbildung 88: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur bvFTD + PPA

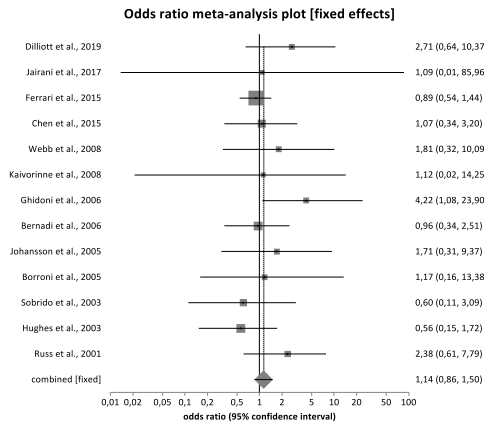


Abbildung 89: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur bvFTD + PPA

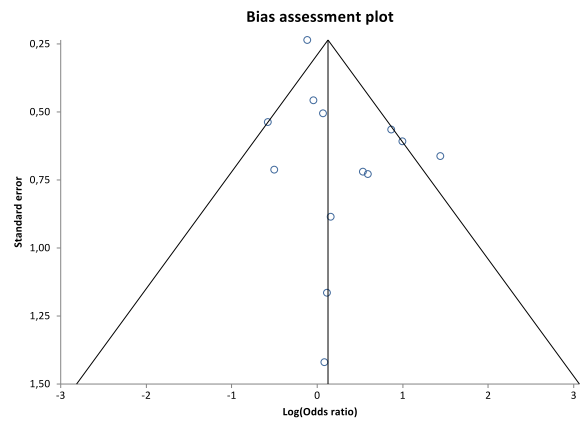


Abbildung 90: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur bvFTD + PPA

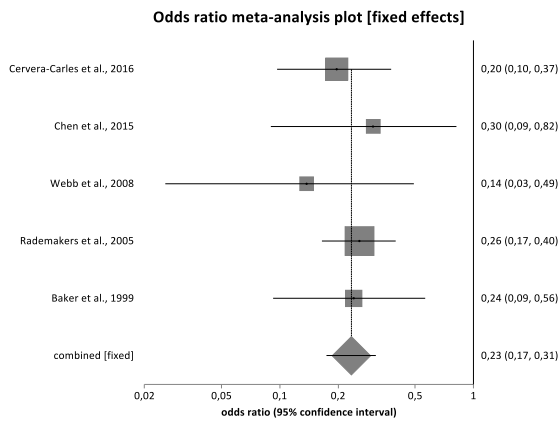


Abbildung 91: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur PSP

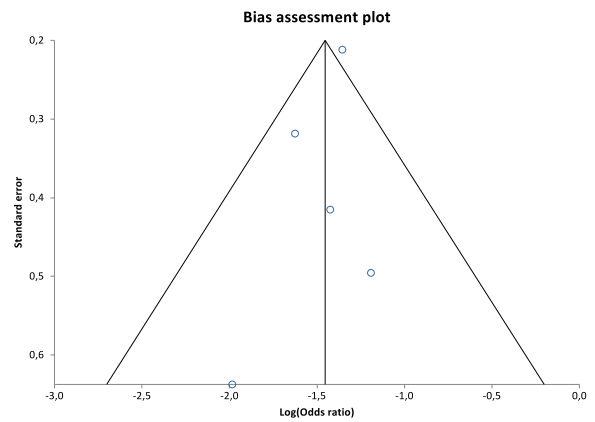


Abbildung 92: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), nur PSP

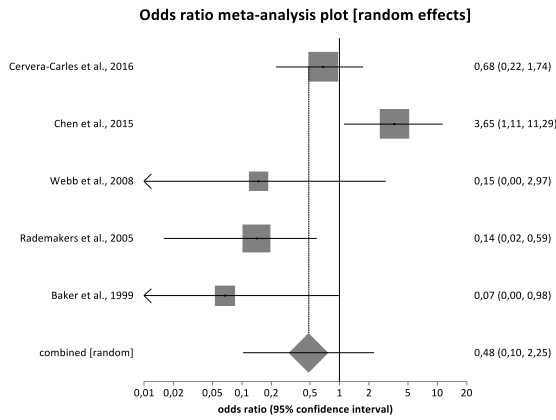


Abbildung 93: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur PSP

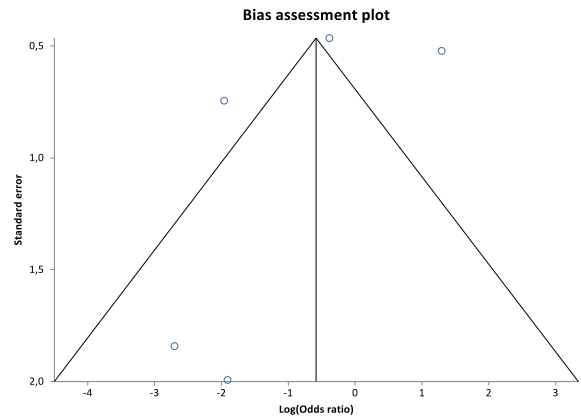


Abbildung 94: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), nur PSP

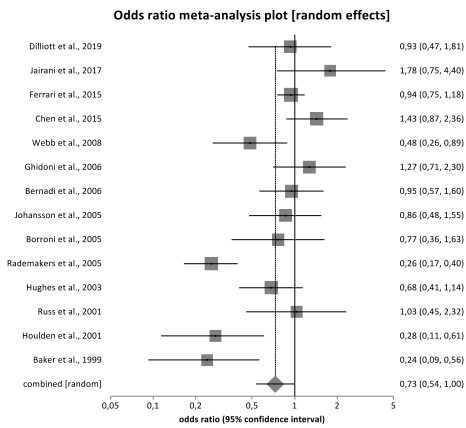


Abbildung 95: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), HWE erfüllt

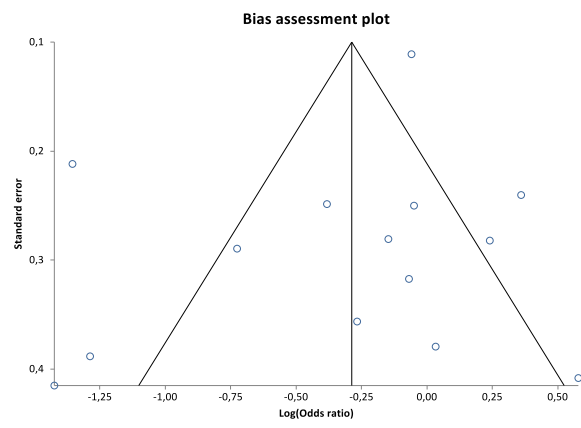


Abbildung 96: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), HWE erfüllt

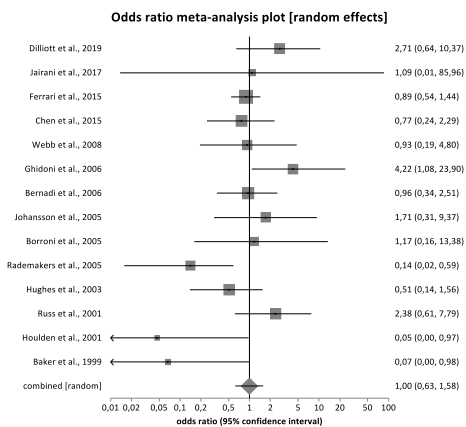


Abbildung 97: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), HWE erfüllt

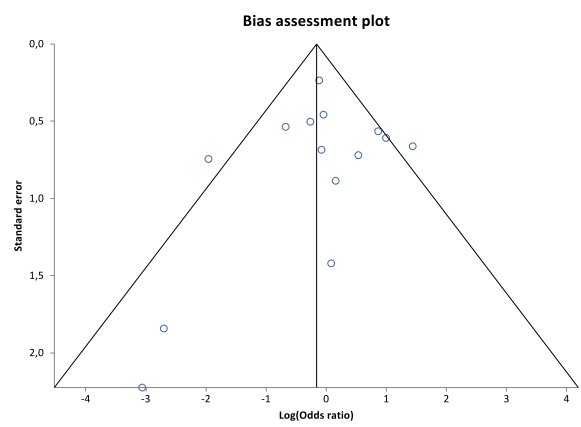


Abbildung 98: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), HWE erfüllt

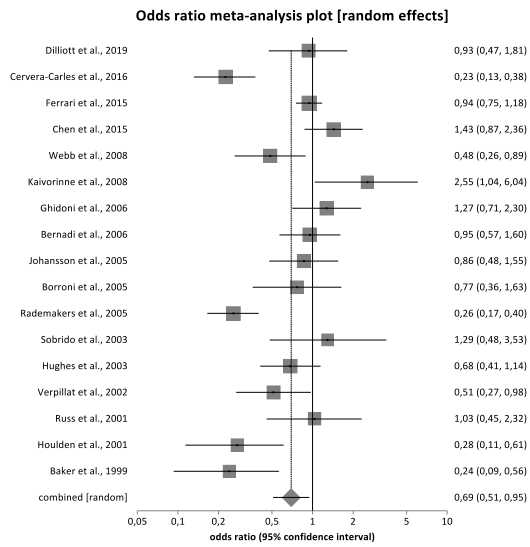


Abbildung 99: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), Kaukasier

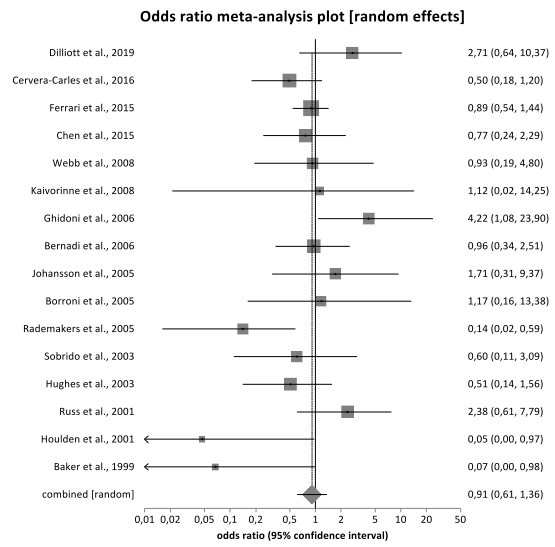


Abbildung 100: Forest Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), Kaukasier

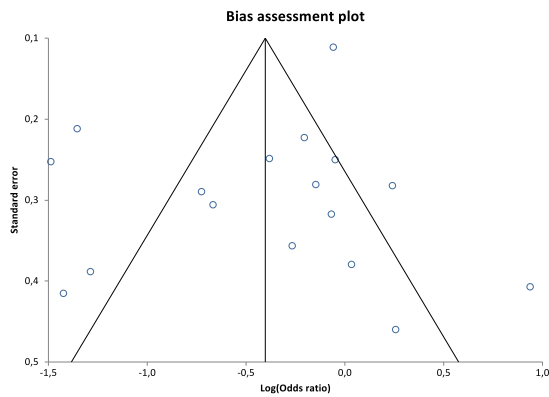


Abbildung 101: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 + H2H1 vs. H1H1), Kaukasier

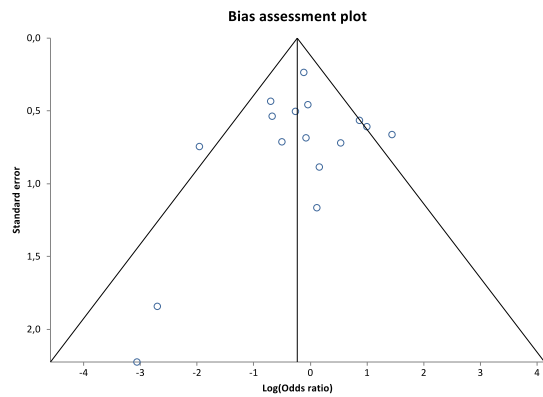


Abbildung 102: Funnel Plot zu MAPT H1/H2 (H2H2 vs. H2H1 + H1H1), Kaukasier

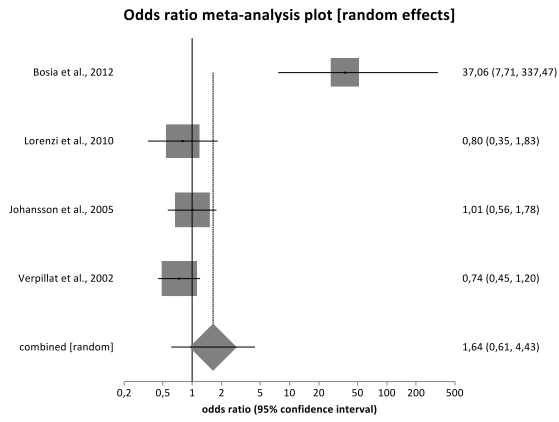


Abbildung 103: Forest Plot zu STH rs62063857A/G (GG + GA vs. AA), nur bvFTD + PPA

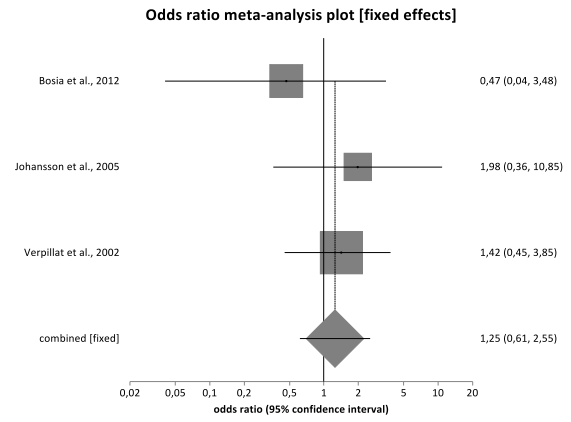


Abbildung 104: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG vs. GA + AA), nur bvFTD + PPA

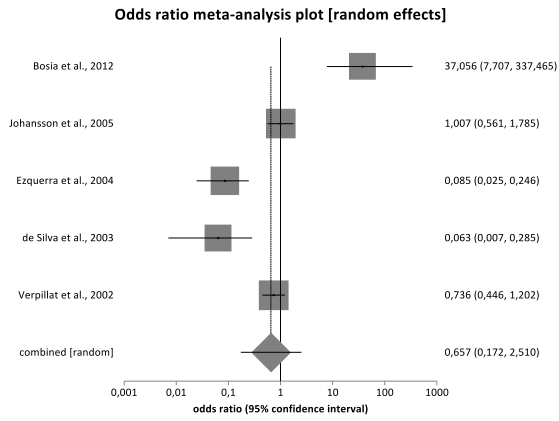


Abbildung 105: Forest Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA), HWE erfüllt

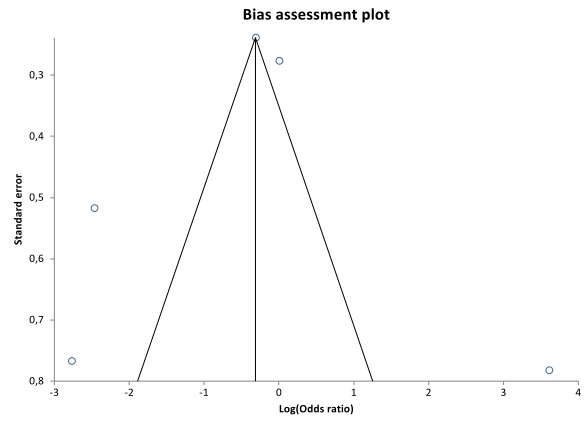


Abbildung 106: Funnel Plot zu STH rs62063857 A/G (GG + GA vs. AA), HWE erfüllt

11 Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die zum Gelingen und zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben.

Als Erstes danke ich meinem Doktorvater Herrn Universitäts-Professor Dr. Stefan Wagenpfeil, Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik, für die umfassende Betreuung meiner Dissertation. Danke, dass Sie stets für meine Fragen erreichbar waren und mir ermöglichten, meine Dissertation in Ihrem Institut zu schreiben.

Dank auch an meine Freunde, die mich stets aufmunterten, wenn einmal mehr die große Frustration einsetzte.

Und zu guter Letzt danke ich meiner Familie, für all die uneingeschränkte Unterstützung und Bestärkung meiner Ziele, die ich immer durch Euch erhalte. Danke, dass ihr mir dieses Studium der Medizin ermöglicht. Euch gebührt das größte Dankeschön dafür, dass ich heute hier stehe!

12 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.