

Primär progressive Aphasie: Erinnern ohne Sprache

Thomas Baumann^a, Markus Tolnay^b, Andreas Monsch^c

^a Neurologische Klinik und Memory Clinic/Neuropsychologiezentrum, ^b Referenzzentrum für Neurodegeneration und Demenzen, Abteilung für Neuropathologie, ^c Memory Clinic/Neuropsychologiezentrum, Akutgeriatrie, Universitätsspital Basel

Quintessenz


- Unter dem Begriff primär progressive Aphasie (PPA) werden unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen der sprachdominanten Hemisphäre zusammengefasst, die meist zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr mit einer isolierten Sprachstörung beginnen. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1/100 000/Jahr.
- Die PPA ist gekennzeichnet durch eine schleichend einsetzende und über Jahre fortschreitende Sprachstörung, die die Sprachproduktion und/oder das Sprachverständnis betrifft und während etwa 2 Jahren isoliert vorhanden ist.
- Nosologisch wird die PPA zu den frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD) gezählt. Die häufigste zugrunde liegende Pathologie ist ein Nervenzelluntergang in sprachrelevanten kortikalen Regionen mit Ubiquitin-positiven, Tau- und α -Synuklein-negativen Einschlüssen, auch FTLD mit ubiquitinierten Einschlüssen genannt (FTLD-U).
- Mittels bildgebender Methoden lassen sich typische Atrophiemuster erkennen und Tumoren und vaskuläre Ursachen ausschliessen.
- Eine Sprachtherapie kann Kompensationsstrategien vermitteln und die Benennstörung bei einzelnen Patienten verbessern. Die Wirksamkeit von Azetylcholinesterase-Hemmern und Memantin wird derzeit noch untersucht.

Definition und Epidemiologie

Die primär progressive Aphasie (PPA) umfasst eine Gruppe seltener neurodegenerativer Erkrankungen, die meist im Alter zwischen 45 und 70 Jahren beginnen und nosologisch zu den frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD) gezählt werden. Zuverlässige epidemiologische Daten fehlen. Es ist davon auszugehen, dass in einer Memory Clinic zwischen 0,5% und 2,5% der Patienten mit neurodegenerativer Erkrankung eine PPA aufweisen. Die Inzidenz wird auf 1/100 000 geschätzt, die mittlere Überlebensdauer liegt bei 8 Jahren (Schwankungsbreite 3–17 Jahre). Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen, in einzelnen Studien überwiegt das männliche Geschlecht. Die bei 20–40% der Erkrankten positive Familienanamnese legt nahe, dass genetische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Eine Vererbung nach den Mendel-Regeln ist aber äusserst selten. Die PPA ist gekennzeichnet durch einen langsam fortschreitenden Sprachzerfall. Ähnlich wie bei den vaskulär bedingten Aphasien lassen sich nichtflüssige Formen (non-fluent progressive aphasia [NFPA], logopenic progressive aphasia [LPA]), flüssige Formen (progressive fluent aphasia [PFA], semantic dementia [SD]) und gemischte Formen (progressive mixed aphasia [PMA])

unterscheiden. Da sich der neurodegenerative Prozess nicht an die Grenzen arterieller Versorgungsgebiete hält, weicht die Phänomenologie häufig von klassischen Beschreibungen der Broca- und Wernicke-Aphasie ab. Betroffene suchen den Arzt meist wegen *Wort- und Namensfindungsschwierigkeiten* auf, gelegentlich sprechen sie in der Konsultation von einer Vergesslichkeit und meinen damit ein «Vergessen» oder «Fehlen» von Wörtern. Patienten mit semantischer Demenz zeigen auch eine Wesensänderung und werden manchmal auf Wunsch der Angehörigen zugewiesen, da sie die Veränderungen oft eingeschränkt wahrnehmen. Die erste Fallbeschreibung einer PPA erfolgte 1897 durch Déjérine und Sérioux [1]. Das in den letzten Jahren zunehmende wissenschaftliche Interesse am PPA-Syndrom ist Marsel Mesulam zu verdanken, der 1982 sechs Fälle unter der Diagnose «slowly progressive aphasia without generalized dementia» zusammenfasste und 1987 den heute verwendeten Oberbegriff «primary progressive aphasia» (PPA) vorschlug [2].

Klinische Befunde

Die Sprachstörungen bei der PPA sind vielfältig (Tab. 1 ). Wie bei anderen Aphasien besteht eine Schwierigkeit, über sensorische Eingänge präsentierte Stimuli zu benennen (Anomie). Bei der nichtflüssigen progressiven Aphasie (NFPA) ist in erster Linie die Sprachproduktion betroffen. Die Sprache ist stockend, die Sprachanstrengung erhöht, der Satzbau fehlerhaft. Es kommt zu Schwierigkeiten in der Auswahl und Sequenzierung von Lauten (phonematische Paraphasien), erkennbar an Hinzufügungen, Ersetzungen, Auslassungen oder Umstellungen einzelner Laute. Das Sprachverständnis bleibt weitgehend intakt. Die logopenische Variante (LPA) ist gekennzeichnet durch eine verminderte Sprachproduktion und Wortfindungsstörungen bei erhaltener Grammatik. Nicht selten tritt bei den nicht-

Abkürzungen

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
CBD	kortikobasale Degeneration
FTD	frontotemporale Demenz
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
FTLD-U	frontotemporale Lobärdegeneration mit Ubiquitin-positiven, Tau- und α -Synuklein-negativen Einschlüssen
LPA	logopenische progressive Aphasie
NFPA	nichtflüssige progressive Aphasie
PFA	progressive flüssige Aphasie
PPA	primär progressive Aphasie
PSP	progressive supranukleäre Paralyse



Thomas Baumann

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1. Diagnosekriterien für primär progressive Aphasie, leicht gekürzt nach [9].

Allmählich beginnende und langsam fortschreitende Beeinträchtigung von Wortfindung, Objektbenennen, Syntax oder Wortverständnis in der Konversation oder bei Anwendung eines etablierten neuropsychologischen Sprachtests.

Alle Einschränkungen im Alltag können in den ersten 2 Jahren nach Symptombeginn auf die Sprachbeeinträchtigung zurückgeführt werden.

Die prämorbid Sprachfunktion ist intakt (eine Dyslexie in der Entwicklung ist möglich).

Markante Apathie, Enthemmung, Frischgedächtnisstörungen, visuell-räumliche Störungen, visuelle Erkennungsstörung und sensomotorische Defizite fehlen in den ersten 2 Jahren der Erkrankung bei Berücksichtigung von Anamnese, Alltagsaktivitäten oder neuropsychologischen Ergebnissen, so dass der Patient keine Diagnosekriterien einer anderen demenziellen Erkrankung erfüllt.

Andere kognitive Funktionen können nach den ersten 2 Erkrankungsjahren betroffen sein, aber die Sprache bleibt die am stärksten beeinträchtigte Funktion während des gesamten Krankheitsverlaufs und verschlechtert sich rascher als andere Funktionen.

Andere Aphasieursachen wie Schlaganfall oder Tumor sind mittels Bildgebung ausgeschlossen.

Tabelle 2. Klinische Differentialdiagnosen der primär progressiven Aphasie.

Hirntumoren (z.B. Meningeome, Gliome)

Vaskuläre Pathologien (z.B. rezidivierende Infarkte)

Alzheimer-Krankheit

Frontotemporale Demenz

Kortikobasale Degeneration

Progressive supranukleäre Paralyse

Psychogene Sprachstörung


flüssigen Formen der PPA eine Depression auf. Die Sprachstörung mündet im Verlauf von mehreren Jahren in einen Mutismus.

Bei der progressiven flüssigen Aphasie (PFA) steht eine Beeinträchtigung des Wortverständnisses im Vordergrund. Die mündliche Sprache ist bis auf gelegentliche Wortfindungsstörungen flüssig, die Grammatik weitgehend erhalten. Der Patient profitiert von kontextueller Information, so dass die Sprachverständnisstörung in einer Konversation im Anfangsstadium nicht immer auffällt. Charakteristisch sind Verwechslungen bedeutungsmässig verwandter Wörter (semantische Paraphasien). Bei gezielter Prüfung fällt eine verminderte Produktion von Begriffen einer bestimmten Kategorie auf (z.B. Schwierigkeiten beim Aufzählen von Tieren). Bei der semantischen Demenz geht zusätzlich das Wissen um die Bedeutungen nichtsprachlicher Information verloren (z.B. Wissen über bekannte Personen und Objekte), und es lassen sich bereits im Frühstadium FTD-typische Verhaltensänderungen beobachten wie z.B. vermehrte Selbstbezogenheit, Einengung auf wenige Interessen, Verlust des Schamgefühls, repetitives Aufbringen gleicher Themen oder verstärkte Suche nach sozialem Kontakt. Eine Teilnahme am Strassenverkehr ist in diesen Fällen nicht möglich, da die Bedeutung von Verkehrsschildern nicht mehr verstanden wird.


Die PPA kann im Verlauf durch einen Parkinsonismus, gelegentlich auch durch eine Motoneuronenerkrankung (ALS) kompliziert werden. Nach etwa 7 Jahren weist mehr als die Hälfte der an PPA Erkrankten Alltagschwierigkeiten auf, die nicht mehr nur auf Sprachsymptome zurückzuführen sind [3]. In diesen Fällen gleicht das klinische Bild meistens einer frontotemporalen De-

menz (FTD). Die Sprachstörung dominiert aber gegenüber anderen neuropsychologischen Symptomen.

Differentialdiagnosen und Bedeutung der Bildgebung

Häufigste Differentialdiagnose der PPA (Tab. 2 ) ist die Alzheimer-Krankheit. Das reduzierte Wortverständnis bei den progressiven flüssigen Aphasien kann in verbalen Gedächtnistests eine Gedächtnisbeeinträchtigung vortäuschen. Umgekehrt ist eine Störung des semantisch-lexikalischen Systems häufiges Element der Alzheimer-Krankheit. Der Schweregrad des semantischen Zerfalls, das Fehlen einer echten Amnesie und die Abwesenheit funktioneller und morphologischer Parietalhirnveränderungen erlauben jedoch in vielen Fällen eine Abgrenzung von der Alzheimer-Krankheit. Bereits ein einfacher Test wie der «Mini Mental Status» (MMS) kann bei dieser Unterscheidung helfen. Patienten mit PPA haben im MMS mehr Mühe bei der Entkodierung der drei Substantive, der Objektbenennung, der Ausführung des dreistufigen Befehls und der Wiederholung der Funktionswörter, aber weniger Schwierigkeiten mit dem Abruf der Drei-Wort-Liste und der Kopie der überlappenden Fünfecke [4].

Eine progressive nichtflüssige Aphasie ist gelegentlich erste Manifestation einer kortikobasalen Degeneration (CBD). Bei dieser neurodegenerativen Erkrankung ist die Kombination einer einseitigen oder asymmetrischen hypokinetisch-rigiden Symptomatik mit kortikalen Zeichen von Seite der stärker betroffenen Grosshirnhemisphäre typisch. Auch die progressive supranukleäre Paralyse (PSP) kann von einer nichtflüssigen progressiven Aphasie begleitet sein. Die klassischen Symptome der PSP sind ein axial betonter Parkinsonismus mit rezidivierenden Stürzen, vertikale Augenmotilitätsstörungen und fronto-subkortikale Störungen wie psychomotorische Verlangsamung, Apathie, Planungs-, Auffassungs- und Umstellungsschwierigkeiten.

Für die Diagnose einer PPA ist der Ausschluss von anderen langsam fortschreitenden Ursachen, insbesondere von intrakraniellen Tumoren und vaskulären Pathologien, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder CT erforderlich. Vor allem die MRT kann positive Hinweise für die Erkrankung liefern: Für die nichtflüssige progressive Aphasie ist eine atrophiebedingte Erweiterung der linken Fissura Sylvii typisch (Abb. 1 ) , für die semantische Demenz eine linksbetonte Schläfenlappenatrophie. Bei Fehlen einer Atrophie oder bei anderen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten ist zur Stützung der PPA-Diagnose oft die Darstellung einer umschriebenen Aktivitätsminderung an typischer Lokalisation in einer nuklearmedizinischen Untersuchung hilfreich (CBF-SPECT oder FDG-PET).

Neuropathologie und Entdeckung von TDP-43 (TAR-DNA-bindendes Protein)

Während die klinische und neuropathologische Diagnose der Alzheimer-Krankheit in spezialisierten Zentren bei

etwa 90% übereinstimmen, ist bei der PPA aufgrund der histopathologischen Vielfalt (Tab. 3) eine exakte Vorhersage der zugrunde liegenden Erkrankung schwieriger (für eine Übersicht siehe [5]). Bei der Einteilung nach

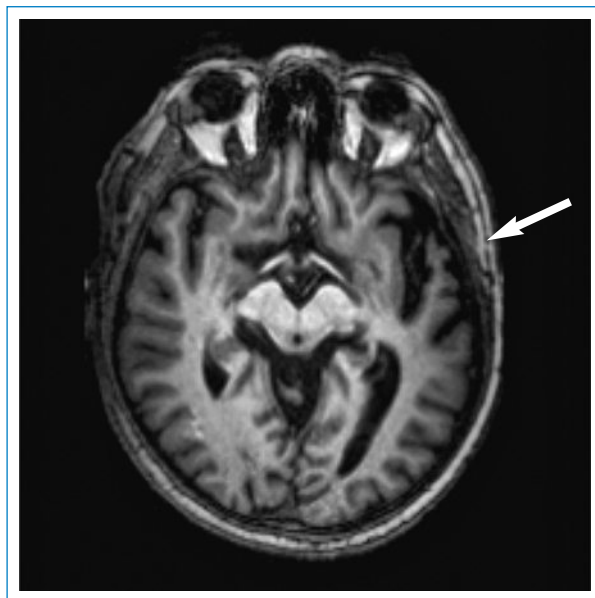


Abbildung 1

Perisylvische Atrophie links im MRI (Pfeil) bei einem 60-jährigen Patienten mit progressiver nichtflüssiger Aphasie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. A. Gass, Neurologische Klinik, Universitätsspital, Basel).

dem jeweils pathologisch abgelagerten Protein (Tab. 4) sind TDP-43-Proteinopathien und Tauopathien am häufigsten. Die kürzliche Identifizierung des pathologisch veränderten Proteins TDP-43 in der grössten histopathologischen Gruppe (FTLD-U) stellt einen wichtigen Schritt in der noch jungen Erforschung der PPA dar. TDP-43 ist ein Zellkernprotein, das u.a. in Herz, Lunge, Leber, Muskel und Gehirn exprimiert wird. TDP-43-positive Einschlüsse werden bei der FTLD-U in Neuronen und Gliazellen des Grosshirnkortex, in Granularzellen des Gyrus dentatus, im Hippocampus und in Vorderhornzellen des Rückenmarks gefunden. Die TDP-43-positiven Zell- und allenfalls Kerneinschlüsse sind abnorm phosphoryliert und ubiquitiniert. Ubiquitin ist ein in allen *eukaryontischen Zellen* vorhandenes Protein, das die Eigenschaften anderer Proteine wie z.B. TDP-43 ändert. Als Ubiquitinierung wird dieser Prozess des «Markierens» eines Zielproteins beim Proteinabbau bezeichnet. Die physiologische Bedeutung von TDP-43 ist unbekannt, möglicherweise spielt es in der Transkriptionsregulation und beim Überspringen von Exonen eine Rolle. Das codierende Gen liegt auf Chromosom 1, es können aber Mutationen verschiedener Gene zu pathologischen TDP-43-Einschlüssen führen [6].

Während bis vor wenigen Jahren davon ausgegangen wurde, dass keine Verknüpfung zwischen bestimmten PPA-Syndromen und der neuropathologischen Diagnose besteht, weisen neue Studienresultate in eine andere Richtung. Während bei der semantischen Demenz meistens eine FTLD-U (TDP-43-Proteinopathie) gefunden wird, können nichtflüssigen und gemischten PPA-Formen auch unterschiedliche Tauopathien zugrunde liegen. Ob die logopenische und die gemischte Form der PPA in der Mehrzahl der Fälle eine Variante der Alzheimer-Krankheit darstellen, wird noch kontrovers beurteilt. Die Komplexität der PPA und die offenen Fragen zeigen, wie wichtig eine postmortale Hirnuntersuchung mit Befundung in einem ausgewiesenen Kompetenzzentrum ist.

Abklärungsempfehlungen

Berichten ein Patient oder Angehörige über eine seit Monaten oder Jahren zunehmende Sprachstörung, ist auch an neurodegenerative Ursachen zu denken. Die Basisabklärung umfasst eine Anamnese inklusive Fremdanamnese, einen detaillierten Neurostatus inklusive Minimalmentalstatus (MMS) und eine zerebrale Bildgebung (vorzugsweise MRT mit koronarer Schichtführung). Wird die Sprachstörung von weiteren offensichtlichen mentalen Defiziten begleitet wie z.B. psychomotorischer Verlangsamung oder Aufmerksamkeitsproblemen, ist eine Laboruntersuchung auf Demenz- und Delirursachen erforderlich (Blutbild, Chemogramm, Vitamin B₁₂, TSH, Folsäure, Urinstatus, je nach Situation auch Lues-, HIV- und Borrelienserologien). In einem zweiten Abklärungsschritt sollte ein Mentalstatus oder eine neuropsychologische Untersuchung erfolgen. Die detaillierte Exploration gibt Auskunft, welche Form von Sprachstörung vorliegt und ob weitere kognitive Bereiche betroffen sind. Ist eine Charakterisierung der Sprach-

Tabelle 3. (Immun-)Histopathologien der PPA und deren pathologisches Protein.

Frontotemporale Lobärdegeneration mit ubiquitinierten Einschlüssen (TDP-43)
Kortikobasale Degeneration (Tau)
Pick-Körperchen (Tau)
Progressive supranukleäre Paralyse (Tau)
Alzheimer-Krankheit (β -Amyloid und Tau)
Silberkornkrankheit (Tau)
Lewy-Körperchen-Krankheit (α -Synuklein)
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Prion)
Mischformen

Tabelle 4. Beispiele von Proteinen, denen eine pathogenetische Rolle in der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen zugeschrieben wird [10].

TDP-43	TAR-DNA-bindendes Protein 43. Ubiquitäres, stark konserviertes Zellkernprotein mit möglicher Bedeutung bei der Transkriptionsregulation; in pathologischer (ubiquitiniertes) Form bei der FTLD und ALS nachweisbar.
Tau-Mikrotubulus-assoziiertes Protein	Reichlich in axonalen Fortsätzen von Neuronen vorhanden, Funktion bei der Stabilisierung des Zytoskeletts und beim axonalen Transport; in hyperphosphoryliertem und aggregiertem Zustand u.a. bei der FTLD, CBD, PSP und der Alzheimer-Krankheit vorhanden.
β -Amyloid ₁₋₄₂	Aus dem Zellmembranprotein APP gebildetes Eiweiss mit hoher Aggregationsneigung, das in oligomerer Form toxisch auf Synapsen wirkt und extrazellulär abgelagert wird. Hauptbestandteil von Plaques bei der Alzheimer-Krankheit.
α -Synuklein	Aus dem Zellmembranprotein APP gebildetes Eiweiss mit hoher Aggregationsneigung, das in oligomerer Form toxisch auf Synapsen wirkt und extrazellulär abgelagert wird. Hauptbestandteil von Plaques bei der Alzheimer-Krankheit.

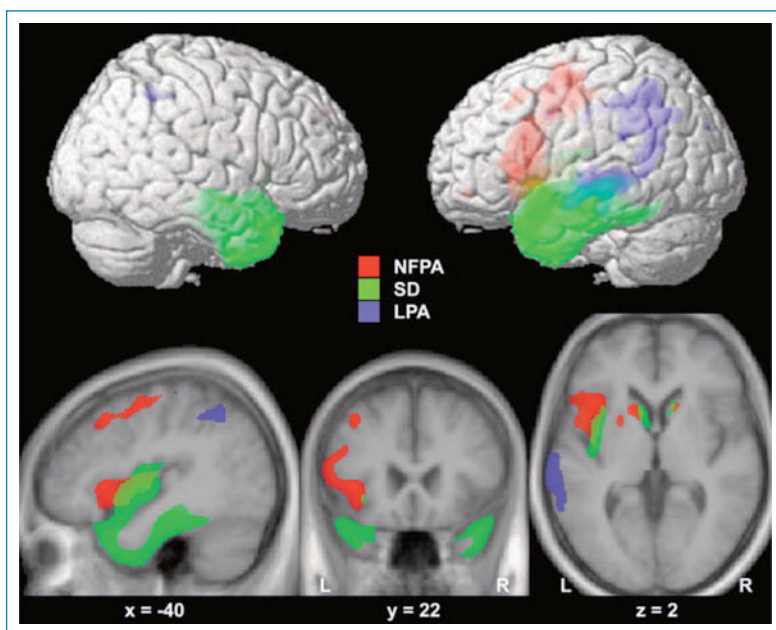



Abbildung 2

Regionen der Atrophie bei verschiedenen Unterformen der PPA im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (aus: Gorno-Tempini ML, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2004;55:335–46. Copyright © 2009, reprinted with permission of John Wiley & Sons, Inc. USA). NFPA (rot) = nichtflüssige progressive Aphasie; SD (grün) = semantische Demenz; LPA (violett) = logopenische progressive Aphasie.

störung schwierig, empfiehlt sich ergänzend eine logopädische Untersuchung. Falls sich bei sorgfältiger Inspektion des MRT keine zur Sprachstörung passende Atrophie erkennen lässt (vgl. Abb. 2 ) , können im Zweifelsfall eine nuklearmedizinische Untersuchung (CBF-SPECT oder FDG-PET) und evtl. eine Liquoranalyse weiterhelfen. Bei untypischer zeitlicher Dynamik (anfallsartig auftretende mutistische Zustände) ist ein Elektroenzephalogramm (EEG) indiziert. In Zukunft können einzelne PPA-Patienten mit zugrunde liegender Alzheimer-Pathologie möglicherweise mittels Amyloid-PET und/oder einer Liquorproteinanalyse (β -Amyloid_{1–42}, Tau, P-Tau) identifiziert werden.

Empfohlene Literatur

- Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia – A Language-Based Dementia. *N Engl J Med.* 2003;349:1535–42.
- Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007;114:5–22.

Therapeutische Optionen

Da ein Wirkungsnachweis medikamentöser Massnahmen bisher fehlt, ist die Behandlung in erster Linie supportiv. Diskutiert werden mögliche positive Effekte von Galantamin (Reminyl®) [7], Bromocriptin (Parlodel®) und Amantadin (PK-Merz®). Memantin wird derzeit noch geprüft. Zur Behandlung einer allfälligen Begleitdepression sind serotoninerge Substanzen (Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor [SSRI] oder Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor [SNRI]) empfehlenswert. Gegen therapiebedürftige FTD-typische Verhaltenssymptome ist Trazodon (Trittico®) am besten belegt. Eine logopädische Behandlung ermöglicht in Frühstadien das Erlernen von Kompensationsstrategien und kann die Anomie bei der semantischen Demenz verbessern [8]. Zukünftig lässt sich vermutlich eine Subgruppe von PPA-Patienten mit Alzheimer-Merkmalen Therapiestudien zuführen, die einen kausalen Ansatz verfolgen (z.B. Immunisierung gegen β -Amyloid).

Verdankung

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen bedanken wir uns bei Herrn Dr. Jürg H. Weber, Facharzt für Allgemeinmedizin FMH, Bottmingen, und Frau Alexia Galliker, Institut für Logopädie, Universitätsspital Basel.

Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Baumann
Neurologische Klinik
und Memory Clinic
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
tbaumann@uhbs.ch

- Winklhofer KF, Tatzelt J, Haas C. The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases. *The EMBO Journal.* 2008;27:336–49.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Primär progressive Aphasie: Erinnern ohne Sprache /

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Dejerine J, Séricux P. Un cas de surdité verbale pure terminée par une aphasie sensorielle, suivie d'autopsie. Comptes Rendues des Séances de la Société de Biologie (Paris) 1897;49:1074–7.
- 2 Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:S8–11.
- 3 Le Rhun E, Richard F, Paquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurol.* 2005;65:887–91.
- 4 Le Rhun E, Richard F, Pasquier F. Different patterns of Mini Mental Status Examination responses in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2006;13:1124–7.
- 5 Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007;114:5–22.
- 6 Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006;314:130–3.
- 7 Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:178–85.
- 8 Henry ML, Beeson PM, Rapcsak SZ. Treatment for Anomia in Semantic Dementia. *Sem Speech Lang.* 2008;29:60–70.
- 9 Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia- A Language-Based Dementia. *N Engl J Med.* 2003;349:1535–42.
- 10 Winklhofer KF, Tatzelt J, Haas C. The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases. *The EMBO Journal.* 2008;27:336–49.

Weitere Literatur beim Verfasser erhältlich.