

Aus dem Institut für Anatomie I  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

**Das mikrostrukturelle Korrelat selektiver kortikaler  
Atrophie bei Corticobasalem Syndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von:

**Lars Dinkelbach**

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan:	Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin:	Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers
Zweitgutachter:	Prof. Dr. med. Guido Reifenberger
Drittgutachter:	Prof. Dr. med. Andreas Wree

**MEINEM SOHN AARON GEWIDMET.**

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Dinkelbach, L., Südmeyer, M., Hartmann, C. J., Roeber, S., Arzberger, T., Felsberg, J., Ferrea, S., Moldovan, A., Amunts, K., Schnitzler, A., Caspers, S., (2020), Somatosensory area 3b is selectively unaffected in corticobasal syndrome: Combining MRI and histology. *Neurobiology of Aging*, 94, 89-100

## Zusammenfassung

Das Corticobasale Syndrom (CBS) ist eine rasch progrediente neurodegenerative Erkrankung des höheren Lebensalters. Klinisch manifestiert es sich insbesondere durch die Kombination extrapyramidaler und kortikaler Symptome, beispielsweise Dystonien, sensorische Defizite oder Apraxien. Trotz des eindrucklichen klinischen Erscheinungsbildes variiert die zu Grunde liegende Neuropathologie. Insofern determiniert nicht die neuropathologische Entität, sondern das kortikale und subkortikale Verteilungsmuster das klinische Erscheinungsbild. Die Kenntnis dieses Verteilungsmusters ist hochrelevant, um objektive Biomarker zur Beschreibung des Krankheitsverlaufes zu definieren. Ziel des vorliegenden Projektes war es daher, das Atrophiemuster bei CBS mittels Magnetresonanz (MR)-Bildgebung *in-vivo* auf Basis mikrostrukturell definierter Wahrscheinlichkeitskarten zu beschreiben und dieses Muster in Beziehung mit *post-mortem* definierten pathohistologischen Veränderungen zu setzen. Insgesamt wurden 36 CBS-Patienten und 24 gesunde Kontrollprobanden mittels MR-Bildgebung *in-vivo* verglichen. Dabei zeigte sich ein ausgeprägtes perizentrales Atrophiemuster. Dieses beinhaltete auf dem Gyrus postcentralis die primär somatosensorischen Areale 1 und 2 sowie frontal angrenzend das primär motorische Areal 4 und prämotorische Areal 6. Das im Sulcus centralis gelegene primär somatosensorische Areal 3b war beidseits nicht betroffen. In einer Untergruppe von jeweils 18 Patienten und Kontrollprobanden wurde die Dynamik der Atrophie zusätzlich longitudinal untersucht. Die Areale 1 und 2 sowie das Areal 6 zeigten eine raschere Atrophie als das Areal 3b. In einer pathohistologischen Fallstudie wurde das Gehirn eines CBS-Patienten *in-vivo* longitudinal mittels MR-Bildgebung und *post-mortem* mittels klassischer histologischer Färbetechniken und unter Anwendung maschinellen Lernens zur automatisierten Detektion der pathohistologischen Veränderungen untersucht. Dabei zeigte sich ebenfalls eine perizentrale Verteilung der pathohistologischen Veränderungen, welche mit der *in-vivo* gemessenen Atrophie korrelierten. Insgesamt konnte in dem vorliegenden Projekt ein typisches perizentrales Atrophiemuster des CBS auf Basis zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten beschrieben und direkt mit pathohistologischen Veränderungen in Beziehung gesetzt werden. Das primär somatosensorische Areal 3b blieb von den Krankheitsprozessen ausgespart. Auf der Basis solch histologischer Validierung könnten MR-morphometrische Maße zukünftig potenzielle Surrogatmarker der Pathophysiologie des CBS darstellen und als objektiver Biomarker in krankheitsmodifizierenden klinischen Studien dienen.

## Abstract

Corticobasal syndrome (CBS) is a severely impairing neurodegenerative syndrome of the elderly. Clinically, this syndrome is characterized by the combination of pyramidal and extrapyramidal symptoms such as dystonia, cortical sensory loss, or apraxia. Despite these specific clinical impairments, the underlying neuropathologic entities vary. Thus, the clinical phenotype is not determined by the neuropathologic processes themselves but their distribution within the brain. A growth of knowledge for this specific distribution might lead to a better definition of objective biomarkers for interventional clinical trials. In this project, we aimed to identify patterns of atrophy *in-vivo* with regard to microstructural areas using magnet resonance imaging (MRI) cross-sectionally as well as longitudinally, and to link longitudinal patterns of atrophy directly with *post-mortem* pathohistological changes. A total of 36 patients with clinically defined CBS and 24 healthy control subjects were compared with *in-vivo* magnet resonance imaging. Additionally, a subgroup of 18 patients underwent longitudinal MRI-scans to analyze the dynamic of atrophy over time. The cross-sectional comparison revealed a broad pattern of pericentral atrophy, including the primary somatosensory areas 1 and 2 on the postcentral gyrus as well as primary motor area 4 and premotor area 6. Primary somatosensory area 3b in the depth of the central sulcus was not affected by atrophy. In the longitudinal subgroup-analysis, higher rates of atrophy in areas 1, 2, and area 6 in comparison to area 3b were found. One brain of a patient with clinical CBS underwent *in-vivo* longitudinal MRI-based morphometry and *post-mortem* pathohistological examinations using established histological staining processes and machine-based learning algorithms to detect pathohistological changes. The distribution of pathohistological alterations showed a pericentral pattern clearly staying within the boundaries of microstructurally defined areas. The *in-vivo* measured cortical atrophy resampled the pathohistological findings; the loss of cortical thickness was significantly correlated with pathohistological changes. All in all, CBS is characterized by a distinct pattern of atrophy which can directly be related to *post-mortem* pathohistological changes. The primary somatosensory area 3b was unaffected by pathological changes. Based on such histological validations, MRI measures are a potential surrogate marker to study pathophysiologic mechanisms of CBS and may serve as an objective endpoint in disease modifying clinical trials.

## Abkürzungen

<b>AD</b>	Alzheimer Demenz	<b>MR</b>	Magnetresonanz
<b>CBS</b>	Corticobasale Syndrom	<b>MRI</b>	<i>magnet resonance imaging</i>
<b>CBD</b>	Corticobasale Degeneration	<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>CJD</b>	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit ( <i>Creutzfeld-Jakob disease</i> )	<b>MSA</b>	Multisystematrophie
<b>CSF</b>	Liquor cerebrospinalis ( <i>cerebrospinal fluid</i> )	<b>PD</b>	Morbus Parkinson ( <i>Parkinson's disease</i> )
<b>FTLD</b>	Frontotemporale Lobäre Degeneration	<b>PET</b>	Positronen-Emissions- Tomographie
<b>GLT-1</b>	Glutamat Transporter Typ 1	<b>PSP</b>	Progressive supranukleäre Blickparese
<b>GM</b>	graue Substanz ( <i>gray matter</i> )	<b>ROI</b>	<i>region of interest</i>
<b>MAPT</b>	Mikrotubuli-assoziiertes Protein-Tau	<b>TDP</b>	transactivation response element deoxyribonucleic acid- binding protein
<b>MNI</b>	Montreal Neurological Institute	<b>WM</b>	weiße Substanz ( <i>white matter</i> )

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das Corticobasale Syndrom (CBS).....	1
1.2	Pathophysiologie .....	2
1.2.1	Klinisch-Pathologische Korrelation .....	2
1.2.2	Neuropathologie .....	4
1.3	Bildgebung .....	5
1.3.1	Atrophiemuster des CBS im Querschnitt .....	7
1.3.2	Atrophiemuster des CBS im Längsschnitt .....	9
1.3.3	Klinisch-Morphologische Korrelationen.....	10
1.3.4	MR-Morphometrie in klinischen Studien des CBS.....	11
1.3.5	Mikrostrukturelle (zytoarchitektonische) Wahrscheinlichkeitskarten ..	12
1.4	Ethikvotum .....	14
1.5	Ziele und Aufbau der Arbeit.....	14
2	Originalpublikation: Somatosensory area 3b is selectively unaffected in corticobasal syndrome: combining MRI and histology. Dinkelbach, L., Südmeyer, M., Hartmann, C. J., Roeber, S., Arzberger, T., Felsberg, J., Ferrea, S., Moldovan, A., Amunts, K., Schnitzler, A., Caspers, S., Neurobiology of Aging, 94, 89-100.....	15
3	Diskussion.....	16
3.1	Atrophie bei CBS betrifft spezifisch zytoarchitektonisch definierte Areale .....	16
3.1.1	Selektive Neurodegeneration als mögliches Korrelat der spezifischen sensorischen Defizite des CBS.....	17
3.1.2	Vergleich mit vorhergehenden morphometrischen Studien.....	18
3.1.3	Bedeutung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten.....	19
3.1.4	Implikationen für Biomarker interventioneller Studien .....	21
3.2	Translationale Betrachtung von Neurodegeneration: Implikationen der pathohistologischen Fallstudie .....	22
3.2.1	Maschinelles Lernen zur pathohistologischen Analyse .....	22
3.2.2	Kombination aus <i>in-vivo</i> und <i>post-mortem</i> Analysen .....	24
3.3	Implikationen für die Pathogenese des CBS .....	25
3.4	Limitationen der vorliegenden Studie .....	28
3.5	Fazit .....	29
4	Literatur.....	31



# 1 Einleitung

## 1.1 Das Corticobasale Syndrom (CBS)

Das Corticobasale Syndrom (CBS) ist eine klinisch definierte, rasch progrediente, neurodegenerative Erkrankung des höheren Lebensalters. Seit der Erstbeschreibung durch Rebeiz und Kollegen als „*Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia*“ (Rebeiz, Kolodny, & Richardson, 1968) wurden verschiedene Kriterien für die Diagnose dieser Erkrankung vorgeschlagen (Armstrong et al., 2013; Boeve, Lang, & Litvan, 2003; Riley et al., 1990). Obwohl keiner dieser Kriterienkataloge ein universell akzeptiertes Klassifikationssystem darstellt, besteht Einigkeit über die essenziellen Merkmale dieser Erkrankung. Gemeinsam ist allen Beschreibungsansätzen die Kombination aus Dysfunktionen des extrapyramidalen motorischen Systems zusammen mit Beeinträchtigungen kortikaler Funktionen (Armstrong et al., 2013; Boeve et al., 2003; Riley et al., 1990). Typisch ist dabei die Seitenbetonung der Symptome im Sinne einer asymmetrischen Beeinträchtigung des entsprechenden Systems (Armstrong et al., 2013; Boeve et al., 2003; Riley et al., 1990). Zu den extrapyramidal motorischen Kardinalsymptomen gehören dabei die Akinesie, der Extremitätenrigor oder Dystonien, also Fehlhaltungen oder repetitive Bewegungen einer Extremität (Armstrong et al., 2013; Boeve et al., 2003; Riley et al., 1990). Zu den kortikalen Symptomen des CBS zählen beispielsweise fokale Myoklonien, die Astereognosie, also die Unfähigkeit, ertastete Gegenstände zu benennen, das *alien limb* Phänomen, also der Verlust des Zugehörigkeitsgefühls der eigenen Extremität zum eigenen Körper und die ideomotorische Apraxie (Armstrong et al., 2013; Boeve et al., 2003; Riley et al., 1990). Diese beschreibt Störungen der Imitation und Ausführung intentionaler Bewegungen, welche nicht auf eine Beeinträchtigung elementarer motorischer Fähigkeiten beruhen, sondern die sinnvolle Umsetzung des motorischen Handlungsplans betreffen (Buxbaum, Kyle, Grossman, & Coslett, 2007; Wheaton & Hallett, 2007). Während höhergradige kognitive Defizite wie ein ausgeprägter Gedächtnisverlust zunächst als Ausschlusskriterium für die Erkrankung angesehen wurden, wird heute davon ausgegangen, dass kognitive Defizite im Rahmen des CBS häufig sind und bereits bei Diagnosestellung bestehen können (Armstrong et al., 2013; Burrell, Hodges, & Rowe, 2014; Murray et al., 2007). Die Erkrankung führt insbesondere auf Grund der zunehmenden Immobilität im Mittel innerhalb von vier bis sieben Jahren zum Tod (Alexander et al., 2014; Ling et al., 2010; Litvan et al., 1999).

Mit einer geschätzten Prävalenz von 2,1 bis 6 Betroffenen pro 100.000 stellt das CBS eine seltene Erkrankung dar (Fleury, Brindel, Nicastro, & Burkhard, 2018; Osaki, Morita, Kuwahara, Miyano, & Doi, 2011). Das CBS wird auf Grund des überlappenden klinischen Erscheinungsbildes zusammen mit der Progressiven supranukleären Blickparese (PSP) sowie der Multisystematrophie (MSA) nosologisch in der Gruppe der atypischen Parkinsonsyndrome verortet (Levin, Kurz, Arzberger, Giese, & Höglinger, 2016). Diese grenzen sich vom idiopathischen Parkinsonsyndrom insbesondere durch einen rascheren Progress, eine über das Parkinsonsyndrom hinausgehende klinische Symptomatik sowie ein unzureichendes Ansprechen auf dopaminerge Medikation ab (Litvan et al., 2003).

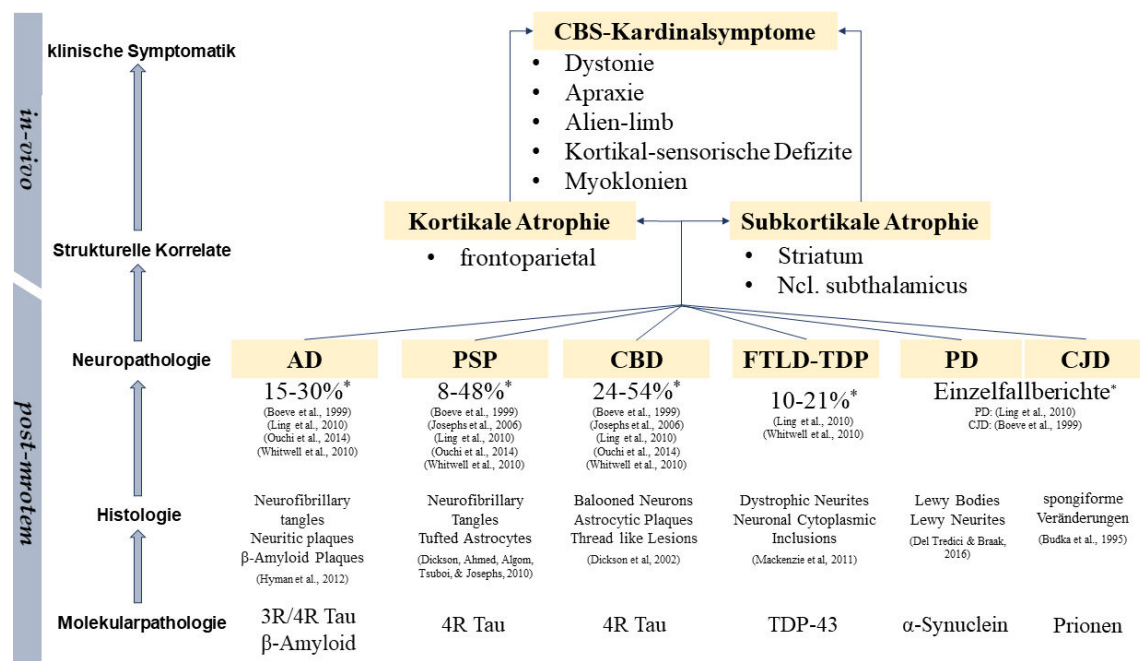
Die Therapie des CBS ist rein symptomatisch und beinhaltet beispielsweise Botulinumtoxin-Injektionen zur Behandlung der Dystonien sowie Clonazepam oder Valproinsäure bei Myoklonien (Grijalvo-Perez & Litvan, 2014; Levin et al., 2016). Eine etablierte kausale Therapie der Erkrankung steht derzeit nicht zur Verfügung.

## **1.2 Pathophysiologie**

### **1.2.1 Klinisch-Pathologische Korrelation**

Seit der Erstbeschreibung des CBS im Jahre 1968 durch Rebeiz und Kollegen als „*Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia*“ hat sich das Verständnis dieses Syndroms sowie der beteiligten neuronalen Strukturen verändert. Während initial von einer gleichermaßen klinisch und neuropathologisch definierbaren Erkrankung ausgegangen wurde, konnten zahlreiche Arbeiten zeigen, dass verschiedene neuropathologische Entitäten zu dem klinischen Erscheinungsbild des CBS führen können (Boeve et al., 1999; Josephs et al., 2006; Ling et al., 2010; Ouchi et al., 2014; Wadia & Lang, 2007). Die Alzheimer Demenz (AD), die PSP und die Corticobasale Degeneration (CBD) stellen dabei den Großteil der diagnostizierten Neuropathologien dar (Boeve et al., 1999; Josephs et al., 2006; Ling et al., 2010; Ouchi et al., 2014; Wadia & Lang, 2007). Zu den selteneren Diagnosen zählen die Frontotemporale Lobäre Degeneration (FTLD), die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) oder der Morbus Parkinson (PD) (Boeve et al., 1999; Ling et al., 2010; Wadia & Lang, 2007). Bisher existieren keine Kriterien, anhand derer die unterschiedlichen neuropathologischen Entitäten des CBS zu Lebzeiten sicher differenziert werden können (Alexander et al., 2014; Ouchi et al., 2014). Auch die Zuordnung einer neuropathologischen Entität zum vermeintlichen klinischen Korrelat ist uneindeutig: Beispielsweise geht die CBD, welche initial als Korrelat des CBS beschrieben wurde, nur

in 26% bis 68% der Fälle mit dem klinischen Erscheinungsbild des CBS einher (Alexander et al., 2014; Ling et al., 2010; Wadia & Lang, 2007). Während ursprünglich mit dem Begriff der CBD auch das klinische Erscheinungsbild des CBS bezeichnet wurde, führte diese Diskrepanz zu dem Vorschlag, beide Begriffe zu trennen und *post-mortem* mit der CBD den neuropathologischen und *in-vivo* mit dem CBS den klinischen Phänotyp zu bezeichnen (Chahine, Rebeiz, Rebeiz, Grossman, & Gross, 2014). Ist entsprechend sowohl das klinische als auch das neuropathologische Erscheinungsbild bekannt, wird mit der Zusammenführung der Begriffe, beispielsweise AD-CBS, PSP-CBS oder CBD-CBS verdeutlicht, dass es sich um Patienten mit dem klinischen Phänotyp des CBS handelt, welche *post-mortem* die neuropathologischen Kriterien der AD, der PSP oder der CBD erfüllen. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die neuropathologischen Korrelate des CBS.



**Abbildung 1: Klinisch-pathologische Zusammenhänge des Corticobasalen Syndroms**  
Illustration der Kardinalsymptome des CBS und der zu Grunde liegenden strukturellen und neuropathologischen Veränderungen. Zur Veranschaulichung gibt die Abbildung exemplarisch nur die wesentlichen Merkmale wieder und stellt keine vollständige Auflistung der klinischen oder pathohistologischen Diagnosekriterien dar. \* Anteil der Patienten mit der jeweiligen *post-mortem* diagnostizierten pathohistologischen Erkrankung bei Patienten mit klinisch definiertem CBS. AD = Alzheimer Demenz, CBD = Corticobasale Degeneration, CJD = Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, FTLD = Frontotemporale Lobäre Degeneration, PD = Morbus Parkinson, PSP = Progressive supranukleäre Blickparese. TDP = transactivation response element deoxyribonucleic acid-binding protein.

### 1.2.2 Neuropathologie

Sowohl die AD, die PSP als auch die CBD gehören zu der Gruppe der Tauopathien (Chahine et al., 2014; Kouri, Whitwell, Josephs, Rademakers, & Dickson, 2011; Kovacs, 2015). Die drei Erkrankungen lassen sich dabei hinsichtlich der charakteristischen histopathologischen Korrelate unterscheiden. Dazu gehören ballonierte, achromatische Neurone zusammen mit astrozytären Plaques in der CBD, *tufted astrocytes* bei der PSP sowie Neurofibrillenbündel zusammen mit  $\beta$ -Amyloid Plaques bei der AD (Dickson et al., 2010; Dickson et al., 2002; Hyman et al., 2012; Kovacs, 2015). Das Tau-Protein wird im Mikrotubuli-assoziierten-Protein-Tau (MAPT)-Gen auf Chromosom 17 codiert (Strang, Golde, & Giasson, 2019). Es bildet physiologischer Weise ein Bindeglied zwischen Mikrotubuli in menschlichen Zellen und ist somit für die Formgebung und das Wachstum menschlicher Neurone verantwortlich (Strang et al., 2019). Normalerweise kommen im menschlichen Gehirn sechs Isoformen des Tau-Proteins mit jeweils einer unterschiedlichen Anzahl an Wiederholungen in der Mikrotubuli-bindenden Domäne vor, wobei die Isoformen mit drei beziehungsweise vier Wiederholungen (3R und 4R) annähernd in gleicher Menge vorliegen (Kovacs, 2015; Strang et al., 2019). Unter pathologischen Bedingungen hyperphosphorylieren die Tau-Proteine und aggregieren (Kovacs, 2015; Strang et al., 2019). Im Rahmen der AD entstehen so neben den extrazellulären  $\beta$ -Amyloid Plaques intrazellulär Tau-Proteine-Aggregate mit einer annähernd äquimolaren Menge an 3R und 4R Isoformen (Kouri et al., 2011). Im Gegensatz dazu aggregieren im Rahmen der PSP und CBD vornehmlich 4R Tau-Proteine, sodass sich das 3R:4R Verhältnis verschiebt (Kouri et al., 2011; Kovacs, 2015). Auf Grund dieser pathophysiologischen Ähnlichkeit werden die beiden Erkrankungen auch als 4R-Tauopathien zusammengefasst (Kouri et al., 2011; Kovacs, 2015). Zuletzt wurde sogar in Zusammenschau der pathophysiologischen Ähnlichkeit mit den Überlappungen des klinischen Erscheinungsbildes der PSP und CBD (siehe Kapitel 1.2.1) die nosologische Differenzierbarkeit beider Entitäten generell in Frage gestellt (Höglinger, 2018).

Eine vergleichende Untersuchung der Tau-Ablagerungen bei Patienten mit PSP-CBS und PSP-Patienten mit PSP-typischem klinischen Phänotyp zeigte, dass sich die Verteilung der Tau-Ablagerungen bei Patienten mit unterschiedlichem klinischen Erscheinungsbild trotz derselben neuropathologischen Diagnose unterscheidet (Tsuboi et al., 2005). Diese Erkenntnisse führten zusammen mit den heterogenen neuropathologischen Korrelaten des CBS zu der Annahme, dass nicht die Art der Neuropathologie, sondern deren anatomische

Verteilung den klinischen Phänotyp determiniert (Dickson et al., 2010; Kouri et al., 2011; Tsuboi et al., 2005). Mit der Entwicklung zielgerichteter Therapien gegen das Tau-Protein könnte dieses als gemeinsame potentielle Zielstruktur für zukünftige interventionelle Behandlungen fungieren, unabhängig von der spezifischen neuropathologischen Diagnose (Chahine et al., 2014; Höglinger, 2018; Kouri et al., 2011). Mit der zunehmenden Verfügbarkeit interventioneller Therapieansätze wie beispielsweise monoklonaler Antikörper gegen Tau-Proteine (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03658135) oder autologer Stammzellen (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03297177) und entsprechenden klinischen Studien steigt gleichzeitig die Relevanz von objektiven Biomarkern, welche den zu Grunde liegenden Krankheitsprogress und somit einen etwaigen Therapieerfolg adäquat abbilden können (Coughlin & Irwin, 2017; van Eimeren et al., 2019).

### **1.3 Bildgebung**

Strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) stellt einen weit verbreiteten non-invasiven Ansatz dar, um *in-vivo* die globale und lokale Atrophie als anatomisches Korrelat neurodegenerativer Erkrankungen zu beschreiben (Young et al., 2020). Die klinische Anwendung bildgebender Methoden beim CBS erstreckt sich dabei prinzipiell auf drei Bereiche: i.) Objektivierung und differentialdiagnostische Unterscheidung einer meist klinisch gestellten Diagnose ii.) Erweiterung des pathophysiologischen Verständnisses der zu Grunde liegenden Erkrankung sowie iii.) die longitudinale Verlaufsbeurteilung des Krankheitsprozesses, insbesondere als objektive Surrogatmarker in interventionellen Studien (van Eimeren et al., 2019; Young et al., 2020). Bildgebende Methoden haben dabei gegenüber klinischen Beschreibungssystemen der Erkrankungsschwere den Vorteil, geringer von Placeboeffekten beeinflusst zu werden und einfacher über verschiedene Testzentren hinweg standardisierbar zu sein (van Eimeren et al., 2019). Auch können sie bereits präklinische Veränderungen erfassen und somit in Interventionsstudien eingesetzt werden, welche vor der klinischen Manifestation der Erkrankung ansetzen (van Eimeren et al., 2019). Falls sie den Krankheitsprogress mit einer geringeren Streuung als klinische Maße erfassen, könnten sie die Teststärke der Studie insgesamt erhöhen und schließlich die notwendige Fallzahl zum Abbilden eines relevanten Effektes in einer Interventionsstudie verringern (van Eimeren et al., 2019).

Erst kürzlich zeigte ein direkter Vergleich bei PSP- und CBD-Patienten zwischen der *post-mortem* Belastung mit Tau-Aggregaten in makroskopisch definierten Arealen und der *in-vivo* gemessenen Atrophie eine große Übereinstimmung zwischen beiden Methoden und

verdeutlicht die Relevanz der MR-Morphometrie, um Krankheitsprozesse *in-vivo* abzubilden (Spina et al., 2019). Vergleichende Untersuchungen zwischen MR-morphometrisch gemessener Atrophie und der nuklearmedizinischen Untersuchung der Tau-Belastung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und dem Tau-Liganden 18F-AV-1451 bei Patienten mit PSP (Whitwell et al., 2019) und CBS (Smith et al., 2017) ergaben Hinweise für eine sensitivere Erfassung des Krankheitsprogresses durch die MR-Morphometrie als durch nuklearmedizinische Methoden. Zusammen mit der größeren Verfügbarkeit und der fehlenden Strahlenbelastung stellen MR-basierte Methoden somit aussichtsreiche Kandidaten für die klinische Anwendung als Biomarker des CBS dar.

Die Anforderungen der entsprechenden Anwendungsbereiche gehen dabei notwendigerweise über die qualitative Beschreibung individueller MR-Bilder hinaus und erfordern die reliable Quantifizierung struktureller Veränderungen auf Basis eines gemeinsamen Bewertungsmaßstabes (May & Gaser, 2006). In der modernen MR-Morphometrie werden zur Quantifizierung automatisierte und somit weitestgehend beobachterunabhängige Algorithmen verwendet. Auch wenn sich der Aufbau der Bearbeitung der Rohdaten zwischen verschiedenen Methoden unterscheidet, umfassen die einzelnen Bearbeitungsschritte generell i.) die Entfernung extrazerebralen Gewebes, das sogenannte *Skull-Stripping*, (Ségonne et al., 2004) ii.) die Klassifikation des Hirngewebes in graue (GM) und weiße Substanz (WM) sowie den Liquor cerebrospinalis (CSF) (Ashburner & Friston, 2005) iii.) die räumliche Normalisierung, das heißt die lineare und nicht-lineare Transformation des individuellen Gehirns auf eine gemeinsame Vorlage in einem Standard-Raum, beispielsweise dem Talairach-Raum oder einem Raum basierend auf einer Vielzahl überlagerter MRT-Aufnahmen des Montreal Neurological Institutes, dem sogenannten MNI-Raum (Ashburner & Friston, 1999; Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994; Evans et al., 1993) sowie iv.) die Beschreibung der gewonnenen Daten entweder a.) auf Basis einer räumlichen Unterteilung des Hirngewebes in neuroanatomische Strukturen, sogenannte Hirnatlanten (Amunts, Mohlberg, Bludau, & Zilles, 2020; Amunts & Zilles, 2015; Desikan et al., 2006; Fan et al., 2016; Schaefer et al., 2018) oder b.) auf Basis des gesamten Gehirns, sogenannte *whole-brain* Analysen. Für die strukturelle Beschreibung des Kortex werden zwei methodische Ansätze unterschieden: Volumen-basierte und Oberflächen-basierte Verfahren (Clarkson et al., 2011). Als Rohdaten für beide Ansätze dienen dabei hochauflösende T1 gewichtete MRT-Aufnahmen des Gehirns. Ein solcher Datensatz besteht aus Voxeln, also dreidimensionalen

Bildpunkten. Jedem Voxel ist dabei ein Intensitätswert sowie eine Lage im dreidimensionalen Raum zugeordnet. Das Gitternetz, welches aus diesen Voxel geformt wird, dient bei Volumen-basierten Verfahren als Grundlage der strukturellen Beschreibung des Gehirns (Clarkson et al., 2011). Oberflächen-basierte Verfahren hingegen rekonstruieren aus den Rohdaten zunächst die piale Oberfläche (als Grenzfläche zwischen GM und CSF) und die WM-Oberfläche (als Grenzfläche zwischen GM und WM) (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, Sereno, & Dale, 1999). Die Oberflächen werden dabei mit zweidimensionalen Dreiecken als kleinste Einheit beschrieben, deren Schnittpunkte, den sogenannten Vertices, entsprechende Koordinaten im dreidimensionalen Raum zugeordnet werden (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999). Die kortikale Dicke ergibt sich anschließend als Abstand zwischen der pialen und der WM-Oberfläche, orthogonal zur Verlaufsrichtung des Kortex (Fischl & Dale, 2000). Oberflächen-basierte Verfahren sind rechnerisch aufwendiger, durch Angleichung der pialen an die WM-Oberfläche (oder umgekehrt) kann die rekonstruierte Oberfläche jedoch auch innerhalb eines Voxels lokalisiert und dadurch mit einer höheren Genauigkeit dargestellt werden (Fischl & Dale, 2000; Greve & Fischl, 2018).

### 1.3.1 Atrophiemuster des CBS im Querschnitt

Zahlreiche Studien verwendeten Methoden der Volumen-basierten Morphometrie zur Beschreibung CBS-typischer Hirnatrophiemuster (Borroni et al., 2008; Boxer et al., 2006; Dutt et al., 2016; Huey et al., 2009; Lee et al., 2011; Matsuda et al., 2020; McMillan et al., 2016; Whitwell et al., 2010). Dabei zeigten CBS-Patienten im Vergleich mit gesunden Studienteilnehmern wiederholt eine kortikale Atrophie frontaler und parietaler Areale (Borroni et al., 2008; Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009; Lee et al., 2011; McMillan et al., 2016; Whitwell et al., 2010), insbesondere präfrontaler (Huey et al., 2009) und dorsolateral frontaler Kortices (Borroni et al., 2008; Lee et al., 2011), prämotorischer (Borroni et al., 2008; Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009; Whitwell et al., 2010) und supplementär motorischer Areale (Huey et al., 2009; Lee et al., 2011; McMillan et al., 2016; Whitwell et al., 2010), des primär motorischen Kortex im Bereich des Gyrus präcentralis (Lee et al., 2011; McMillan et al., 2016), des primär somatosensorischen Kortex im Bereich des Gyrus postcentralis (Huey et al., 2009; Lee et al., 2011) sowie des superioren Parietallappens (Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009), des inferioren Parietallappens (McMillan et al., 2016) und des parietalen Operculums (Borroni et al., 2008). Seltener zeigte sich auch eine Beteiligung temporaler Bereiche (Borroni et al., 2008; Huey et al.,

2009) sowie des Gyrus fusiformis (Huey et al., 2009). In einer Studie wurden Oberflächenbasierte Methoden angewandt, um kortikale Atrophiemuster von elf CBS-Patienten im Vergleich zu elf gesunden Kontrollpersonen zu beschreiben (Upadhyay et al., 2016). Hierbei zeigte sich eine signifikant geringere kortikale Dicke des Gyrus präcentralis, des supplementär motorischen Areals, präfrontaler Kortices sowie des temporalen Pols, der Insula und des entorhinalen Kortex (Upadhyay et al., 2016). Sowohl in Volumen-basierten als auch in Oberflächen-basierten Studien zeigte sich analog zu der typischerweise asymmetrischen Ausprägung der klinischen Symptome des CBS eine Seitenbetonung der Atrophie: die kontralateral zur Körperhälfte mit einem stärkeren Ausprägungsgrad klinischer Symptome gelegene Hemisphäre zeigt eine stärkere Atrophie und entspricht somit der krankheitsdominierenden Hemisphäre (Upadhyay et al., 2016; Whitwell et al., 2010).

Namensgebend für das CBS sind typischerweise auch subkortikale Strukturen an der Genese dieses Erkrankungsbildes beteiligt. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten CBS-Patienten insbesondere geringere Volumina von Strukturen des Striatums, also des Nucleus caudatus (Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009) und des Putamens (Boxer et al., 2006; Upadhyay et al., 2016). Andere Studien konnten zudem eine Beteiligung des Thalamus (Borroni et al., 2008; Huey et al., 2009), des Nucleus accumbens (Upadhyay et al., 2016) sowie der Amygdala (Upadhyay et al., 2016) nachweisen.

Zwei Studien verglichen die MR-morphometrischen Atrophiemuster zwischen Patienten mit dem klinischen Erscheinungsbild des CBS und den unterschiedlichen *post-mortem* diagnostizierten, zu Grunde liegenden Neuropathologien (Lee et al., 2011; Whitwell et al., 2010). CBS-Patienten mit 4R Tauopathien, also der CBD und PSP, zeigten dabei prinzipiell ein vergleichbares Verteilungsmuster, jedoch mit einer ausgeprägteren Atrophie bei Patienten mit CBD-CBS (Lee et al., 2011; Whitwell et al., 2010). Patienten mit AD-CBS hingegen zeigten insbesondere eine ausgeprägtere Atrophie des superioren Parietallappens (Whitwell et al., 2010). Trotz dieser Unterschiede scheint eine Beteiligung fronto-parietaler Areale, insbesondere der Zentralregion, unabhängig von der zu Grunde liegenden Neuropathologie aufzutreten (Lee et al., 2011). Die Zentralregion könnte somit ein wichtiger Baustein des angenommenen gemeinsamen anatomischen Korrelats des klinischen Erscheinungsbildes des CBS darstellen (Lee et al., 2011). Diese Annahme wird unterstützt durch Vergleiche mit Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, welche ebenfalls dem Formenkreis der Parkinsonsyndrome zugeordnet werden, jedoch nicht die



spezifischen Symptome des CBS zeigen. Sowohl im Vergleich zu Patienten mit PD (Matsuda et al., 2020) als auch zu Patienten mit klinisch diagnostizierter PSP (Boxer et al., 2006) zeigten CBS-Patienten eine ausgeprägtere fronto-parietale Atrophie.

### 1.3.2 Atrophiemuster des CBS im Längsschnitt

Longitudinale Studien haben im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen einen hohen Stellenwert. Interventionelle Studien mit dem Ziel, den Krankheitsprogress einer neurodegenerativen Erkrankung zu verlangsamen, sind angewiesen auf eine möglichst objektivierbare Zielgröße, von der eine relevante Veränderung über den Beobachtungszeitraum hinweg angenommen werden kann. Diese Dynamik eines Maßes kann nur durch die wiederholte Messung derselben Patienten über die Zeit erfasst werden. Gleichzeitig stellen longitudinale Studien im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen auf Grund der zunehmenden Immobilität und dem zunehmenden Betreuungsbedarf der Patienten eine besondere Herausforderung dar, insbesondere im Rahmen rasch progredienter Erkrankungen wie dem CBS.

Bisher betrachteten zwei Studien die MR-morphometrischen Veränderungen bei CBS-Patienten im zeitlichen Verlauf. Südmeyer und Kollegen (2012) verglichen dazu die regionalen Hirnvolumina von sechs CBS-Patienten über einen Zeitraum von bis zu 26 Monaten. Hierbei zeigten sich analog zu den Ergebnissen im Querschnitt abnehmende Volumina im primär motorischen Kortex entlang des Gyrus präcentralis, im primär somatosensorischen Kortex im Bereich des Gyrus postcentralis, des superioren Parietallappens sowie des Putamens, des Pallidums, des Caput des Nucleus caudatus, Anteilen des Thalamus sowie der Substantia nigra (Südmeyer et al., 2012). In einer neueren Arbeit an 33 CBS-Patienten konnte ebenfalls eine Beteiligung des Gyrus präcentralis, des des Putamens und des Pallidums nachgewiesen werden (Dutt et al., 2016). Zusätzlich zeigte sich auch eine Atrophie der inferioren und medialen frontalen Gyri (Dutt et al., 2016). Erste relevante Veränderungen im Bereich des Gyrus präcentralis und des Putamens konnten dabei bereits über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nachgewiesen werden (Dutt et al., 2016). Eine weitere Studie verglich MR-morphometrisch die Atrophie über die Zeit in Patienten mit *post-mortem* neuropathologisch gesicherter AD, FTLN, PSP und CBD (Whitwell et al., 2007). Hierbei wiesen CBD-Patienten im Vergleich zu den anderen neuropathologischen Entitäten die größten Atrophieraten auf (Whitwell et al., 2007).

Insgesamt konnten longitudinale Studien somit ebenfalls das bereits in Querschnittsstudien gezeigte fronto-parietale Atrophiemuster des CBS nachweisen. Dabei zeigten sich relevante Veränderungen bereits nach kurzen Zeiträumen und bekräftigen somit die Eignung der MR-Morphometrie als Biomarker für Interventionsstudien des CBS.

### 1.3.3 Klinisch-Morphologische Korrelationen

Ein adäquater Surrogatmarker des CBS sollte nicht nur Veränderungen über einen kurzen Zeitraum abbilden, sondern auch in Bezug zur klinischen Ausprägung des CBS stehen (van Eimeren et al., 2019). Dutt und Kollegen (2016) konnten beispielsweise zeigen, dass in einer kombinierten Patientengruppe bestehend aus CBS- und PSP-Patienten regionale Atrophieraten direkt mit der klinischen Schwere der Erkrankung korrelierten: Eine größere Atrophierate ging dabei mit einer größer werdenden Symptomlast einher (Dutt et al., 2016). Dieser Zusammenhang zeigte sich dabei unter anderem für die Atrophie im Bereich des linken Gyrus präcentralis (Dutt et al., 2016).

Drei Studien analysierten zusätzlich den Zusammenhang zwischen regionalen Atrophiemustern und CBS-spezifischen Symptomen. In einer Studie von Borroni und Kollegen (2008) mittels Volumen-basierter Morphometrie konnte analog zu den oben beschriebenen Ergebnissen im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern bei CBS-Patienten eine signifikante Atrophie von fronto-parietalen Arealen nachgewiesen werden (Borroni et al., 2008). Dabei zeigte sich lediglich für das parietale Operculum bilateral eine Korrelation zum Ausprägungsgrad der Apraxie (Borroni et al., 2008). Demgegenüber zeigte sich in einer Studie von Huey und Kollegen (2009) eine signifikante Assoziation des Ausprägungsgrades der Apraxie mit frontalen und subkortikalen Arealen, insbesondere dem linken supplementär motorischen Areal, dem prämotorischen Kortex sowie dem Nucleus caudatus (Huey et al., 2009). Ein möglicher Erklärungsansatz dieser Ergebnisse folgt der Annahme, dass zerebrale Verarbeitungsprozesse in zwei „Pfad“ organisiert sind: dem ventralen, objekterkennenden Pfad, und dem dorsalen Pfad, welcher der räumlichen Orientierung dient (Goodale & Milner, 1992). Dabei wird angenommen, dass der linke inferiore Parietallappen als Vermittler zwischen beiden Pfaden dient und somit die Verbindung zwischen Objekterkennung und deren räumlicher Manipulation herstellt (Buxbaum et al., 2007). Somit hätte eine Läsion dieser Region insbesondere die Genese einer transitiven, das heißt die Manipulation bekannter Objekte betreffenden Apraxie zur Folge (Buxbaum et al., 2007). Fronto-parietale Regionen hingegen dienen dem kontinuierlichen Abgleich der Bewegung mit der aktuellen Position im Raum (Buxbaum et

al., 2007). Somit wären diese Regionen sowohl für die Genese einer transitiven, objektbezogenen als auch für die Genese einer intransitiven, symbolische Gesten betreffenden Apraxie relevant (Buxbaum et al., 2007). Entsprechend konnte auch ein Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung der Konnektivität assoziativer frontoparietaler Faserbahnen mit dem Schweregrad der Apraxie bei CBS-Patienten nachgewiesen werden (Borrioni et al., 2008).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie verglich das Abschneiden in verschiedenen Tests der Somatosensorik und die GM-Volumina zwischen jeweils 14 Patienten mit CBS und PD (Matsuda et al., 2020). Hierbei zeigte sich eine Beeinträchtigung der Somatosensorik bei Patienten mit CBS: diese waren seltener in der Lage, Objekte allein durch Abtasten mit der Hand der krankheitsdominierenden Körperhälfte zu benennen (Matsuda et al., 2020). Gleichzeitig wiesen CBS-Patienten gegenüber PD-Patienten ein geringeres Volumen des linken Gyrus post- und präcentralis sowie bilateral des supplementär-motorischen Areals auf (Matsuda et al., 2020). Es bleibt jedoch weiterhin unklar, warum primäre taktile Modalitäten bei CBS-Patienten in der Regel intakt erscheinen, während integrative Leistungen, beispielsweise die taktile Objekterkennung, häufig beeinträchtigt sind (Levin et al., 2016; Mahapatra, Edwards, Schott, & Bhatia, 2004).

Insgesamt zeigen die bisherigen Daten, dass sich die Atrophiemuster bei CBS sinnvoll zu den bestehenden Symptomen in Bezug setzen lassen und somit zum Verständnis der Pathophysiologie des Krankheitsbildes beitragen. Dennoch bleiben wesentliche Aspekte des Krankheitsbildes weiterhin unklar, beispielsweise warum bestimmte Hirnregionen trotz unterschiedlicher zu Grunde liegender Neuropathologien besonders empfänglich für die entsprechenden molekularen und zellulären Veränderungen sind, und somit das Entstehen der spezifischen Symptomkonstellation des CBS begünstigen.

#### 1.3.4 MR-Morphometrie in klinischen Studien des CBS

Derzeit existieren verschiedene klinisch-interventionelle Studien beim CBS, welche MR-morphometrische Maße als sekundäre Outcome-Parameter erheben. Therapieansätze beinhalten dabei beispielsweise monoklonale Antikörper gegen Tau-Proteine (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03658135) oder autologe Stammzellen (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03297177). Trotz der bisherigen Erkenntnisse zum Atrophiemuster des CBS unterscheiden sich diese laufenden Studien deutlich dahingehend, ob und welche Zielregionen als *Outcome*-Parameter definiert werden.

Die Relevanz, im Rahmen MR-morphometrischer Studien Zielregionen zu definieren, ergibt sich insbesondere aus dem Problem der multiplen Vergleiche: Vergleicht man die morphometrischen Ergebnisse, beispielsweise zwischen Patienten und Kontrollprobanden, auf Ebene des einzelnen Voxels (bei Volumen-basierten Studien) oder auf Ebene des einzelnen Vertex (bei Oberflächen-basierten Studien) ergibt sich eine sehr große Anzahl an Vergleichen, für die man den statistischen Fehler korrigieren muss (Ashby, 2011). Entsprechend hoch müsste der tatsächliche Unterschied oder die Anzahl der Patienten und Kontrollprobanden sein, die an der Studie teilnehmen. Neben statistischen Ansätzen, welche für dieses Problem korrigieren (Ashby, 2011), besteht eine übliche Methode darin, die Ergebnisse nicht auf Basis des gesamten Gehirnes (sog. *whole-brain* Ansatz) zu beschreiben, sondern auf Basis derjenigen Regionen, welche für die jeweilige Studie von Interesse sind (sog. *region of interest* oder ROI). Für ROI-Analysen können dabei Hirnatlanten herangezogen werden, welche das gesamte Gehirn in möglichst sinnvolle Regionen unterteilen. Neben der Reduktion der notwendigen Vergleiche verfolgen ROI-Analysen auf Basis von Hirnatlanten dabei auch den Grundgedanken, dass pathologische Prozesse innerhalb einer Region mit ähnlichen Eigenschaften ähnliche Auswirkungen auf das Hirngewebe haben. Die Wahl des Hirnatlanten, auf dessen Basis die Ergebnisse beschrieben werden, hat dabei großen Einfluss auf die Genauigkeit der Ergebnisdarstellung und die Interpretation der Studienergebnisse insgesamt (Yaakub et al., 2020). Insbesondere im Hinblick auf klinisch-interventionelle Studien ist es relevant, eine möglichst geringe Anzahl von ROIs zu definieren, welche gleichzeitig den Krankheitsprozess möglichst adäquat und umfassend beschreiben, um somit die Teststärke der Studie zu erhöhen und im Umkehrschluss die Anzahl der einzuschließenden Patienten zu verringern.

1.3.5 Mikrostrukturelle (zytoarchitektonische) Wahrscheinlichkeitskarten  
Bisherige Studien bei Patienten mit CBS beschrieben und analysierten Atrophiemuster mehrheitlich mit ROIs auf Basis makroskopisch definierter Strukturen, wie beispielsweise Lappen, Gyri und Sulci. Der menschliche Kortex ist jedoch in evolutionär begründete und funktionell relevante, mikroskopisch definierte Areale gegliedert (Zilles & Amunts, 2010). Diese unterscheiden sich hinsichtlich der räumlichen Komposition verschiedener Zelltypen und deren Anordnung in den einzelnen Schichten der kortikalen Rinde (Amunts et al., 2020; Amunts & Zilles, 2015). Diese Zytoarchitektur spiegelt dabei die jeweiligen funktionellen Ansprüche an die entsprechende Region wider (Amunts et al., 2020; Amunts, Schleicher, & Zilles, 2007). Funktionelle MR-Studien konnten zeigen, dass sich die

Funktion unterschiedlicher makroskopisch benachbarter, mikrostrukturell definierter Regionen unterscheidet und gleichzeitig die Grenzen der Aktivitätsmuster teilweise mit den Grenzen der Wahrscheinlichkeitskarten dieser Regionen in Einklang bringen lassen (de la Vega, Chang, Banich, Wager, & Yarkoni, 2016; Eickhoff, Heim, Zilles, & Amunts, 2006; Eickhoff et al., 2010; Genon et al., 2018). Übereinstimmend wiesen elektrophysiologische Studien am Tiermodell nach, dass sich das Antwortverhalten der Neurone zwischen mikrostrukturell definierten Arealen unterscheidet (Iwamura, Iriki, & Tanaka, 1994; Merzenich, Kaas, Sur, & Lin, 1978).

Eine adäquate Beschreibungsgrundlage hirnstruktureller Veränderungen ist dabei insbesondere im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen relevant. So konnte in einer kombiniert funktionellen und strukturellen MRT-Studie an Patienten mit fünf unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen, unter anderem dem CBS, gezeigt werden, dass sich trotz des jeweils unterschiedlichen Atrophiemusters die Ausbreitung der Erkrankung entlang funktioneller Netzwerke als übergeordnetes Prinzip neurodegenerativer Erkrankungen ableiten lässt (Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009). Analog dazu ließ sich bei AD-Patienten nachweisen, dass sich pathologische Tau-Proteine entlang funktioneller Konnektivität innerhalb des Kortex ausbreiten und die funktionellen Verbindungen die Ausbreitung der Pathologie besser beschreiben als die räumliche Nähe der betroffenen Regionen (Franzmeier et al., 2019). Hirnatlantentypen auf Basis zytoarchitektonischer Areale berücksichtigen den natürlichen Aufbau des Gehirns und integrieren funktionelle und anatomische Informationen (Amunts et al., 2020; Amunts et al., 2007). Es ist deshalb anzunehmen, dass diese im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen eine adäquatere Beschreibungsebene als makroskopisch definierte Hirnatlantentypen darstellen.

Eine Limitation mikrostrukturell definierter Hirnatlantentypen für MR-morphometrische Untersuchungen ergibt sich aus der räumlichen Auflösung: In konventionellen MR-Aufnahmen können mikrostrukturelle Eigenschaften des Gehirns nicht dargestellt werden (Amunts & Zilles, 2015). Gleichzeitig variiert die genaue räumliche Lage und Größe der einzelnen Areale zwischen Individuen (Amunts et al., 2020; Amunts & Zilles, 2015; Fischl et al., 2007). Eine Lösung dieses Problems stellen räumliche Wahrscheinlichkeitskarten dar. Zur Erstellung dieser wurden beispielsweise für den JulichBrain-Atlas die jeweiligen mikrostrukturellen Areale *post-mortem* auf Basis histologischer Gewebeschnitte von zehn Gewebespendern kartiert und mit Hilfe von MRT-Aufnahmen derselben zehn Gehirne in

einen gemeinsamen anatomischen Raum registriert (Amunts & Zilles, 2015; Fischl et al., 2007). Durch Überlappungen der einzelnen Karten ergibt sich somit für jeden Punkt auf dem Kortex eine Wahrscheinlichkeit, zu einem der zytoarchitektonisch definierten Areale zugehörig zu sein. Die wachsende Verfügbarkeit räumlicher Wahrscheinlichkeitskarten ermöglicht es somit, Krankheitsprozesse MR-morphometrisch *in-vivo* auf Basis der mikrostrukturellen Gliederung zu beschreiben und so den natürlichen Aufbau des Gehirns zu berücksichtigen.

#### **1.4 Ethikvotum**

Für die Durchführung der Studie lagen positive Ethikvoten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf zur Erhebung und Analyse MR-basierter Morphometrie-Daten bei Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen inklusive des CBS (Nr. 2849, Amendment 1-3) sowie zur Verwendung und gleichzeitigen Analyse des unter dem Brain-Net Projekt (Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München) gewonnenen Hirngewebes (Nr. 2849, Amendment 4) vor. Die Durchführung der Studie erfolgte dabei im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

#### **1.5 Ziele und Aufbau der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf Basis multimodaler *in-vivo* und *post-mortem* Analysen das pathophysiologische Verständnis der klinischen Entität des CBS zu erweitern. Dazu wurden a.) im Querschnittsvergleich mit gesunden Kontrollprobanden das Atrophiemuster auf Grundlage funktionell relevanter histologischer Areale beschrieben, b.) im Längsschnitt innerhalb einer Gruppe von Patienten mit CBS die Ergebnisse des Querschnittsvergleiches validiert und gleichzeitig die Dynamik des Krankheitsprozesses über die Zeit analysiert sowie c.) *post-mortem* die mikroskopische Verteilung histopathologischer Auffälligkeiten des Krankheitsprozesses innerhalb des Kortex in einem Patienten mit PSP-CBS mittels eines maschinellen Lernverfahrens automatisch detektiert und quantifiziert und diese mit dem individuellen *in-vivo* Atrophiemuster desselben Patienten verglichen.

## 2 Originalpublikation

Diese Arbeit ist veröffentlicht worden:

Dinkelbach, L., Südmeyer, M., Hartmann, C. J., Roeber, S., Arzberger, T., Felsberg, J., Ferrea, S., Moldovan, A., Amunts, K., Schnitzler, A., Caspers, S., (2020), Somatosensory area 3b is selectively unaffected in corticobasal syndrome: Combining MRI and histology. *Neurobiology of Aging*, 94, 89-100. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.05.009>. ©2020 Die Autoren. Veröffentlicht durch Elsevier inc. Der Artikel wurde unter der CC BY-NC-ND Lizenz veröffentlicht (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Neurobiology of Aging 94 (2020) 89–100

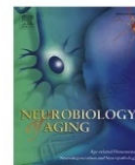


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Aging

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neuaging](http://www.elsevier.com/locate/neuaging)



### Somatosensory area 3b is selectively unaffected in corticobasal syndrome: combining MRI and histology



Lars Dinkelbach<sup>a,b</sup>, Martin Südmeyer<sup>a,g</sup>, Christian Johannes Hartmann<sup>a,c</sup>, Sigrun Roeber<sup>d</sup>, Thomas Arzberger<sup>d,e</sup>, Jörg Felsberg<sup>f</sup>, Stefano Ferrea<sup>a</sup>, Alexia-Sabine Moldovan<sup>a,c</sup>, Katrin Amunts<sup>h,i,j</sup>, Alfons Schnitzler<sup>a,c</sup>, Svenja Caspers<sup>b,h,i,\*</sup>

<sup>a</sup>Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>b</sup>Institute for Anatomy I, Medical Faculty, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>c</sup>Department of Neurology, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>d</sup>Center for Neuropathology and Prion Research, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

<sup>e</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

<sup>f</sup>Department of Neuropathology, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

<sup>g</sup>Department of Neurology, Ernst von Bergmann Klinikum, Potsdam, Germany

<sup>h</sup>Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>i</sup>JARA-BRAIN, Jülich-Aachen Research Alliance, Research Centre Jülich, Jülich, Germany

<sup>j</sup>C. & O. Vogt Institute for Brain Research, Medical Faculty, Heinrich Heine University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 15 November 2019

Received in revised form 4 April 2020

Accepted 14 May 2020

Available online 21 May 2020

##### Keywords:

Corticobasal syndrome

Atypical parkinsonism

Neurodegeneration

Neuroimaging

Biomarker

#### ABSTRACT

An increasing number of neuroimaging studies addressing patients with corticobasal syndrome use macroscopic definitions of brain regions. As a closer link to functionally relevant units, we aimed at identifying magnetic resonance-based atrophy patterns in regions defined by probability maps of cortical microstructure. For this purpose, three analyses were conducted: (1) Whole-brain cortical thickness was compared between 36 patients with corticobasal syndrome and 24 controls. A pattern of pericentral atrophy was found, covering primary motor area 4, premotor area 6, and primary somatosensory areas 1, 2, and 3a. Within the central region, only area 3b was without atrophy. (2) In 18 patients, longitudinal measures with follow-ups of up to 59 months (mean  $21.3 \pm 15.4$ ) were analyzed. Areas 1, 2, and 6 showed significantly faster atrophy rates than primary somatosensory area 3b. (3) In an individual autopsy case, longitudinal in vivo morphometry and postmortem pathohistology were conducted. The rate of magnetic resonance-based atrophy was significantly correlated with tufted-astrocyte load in those cytoarchitectonically defined regions also seen in the group study, with area 3b being selectively unaffected.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### 1. Introduction

Corticobasal syndrome (CBS) refers to a rapidly progressive neurodegenerative Parkinsonian syndrome, characteristically consisting of asymmetric limb rigidity, dystonia, myocloni, and/or cortical sensory loss accompanied by higher cortical symptoms such as limb apraxia or alien limb phenomenon (Armstrong et al., 2013; Boeve et al., 2003). Initially, CBS was described as the typical presentation of corticobasal degeneration (CBD) (Rebeiz

et al., 1968), but in the past two decades, multiple studies have shown that frequent underlying neuropathologies of CBS additionally include progressive supranuclear palsy (PSP) or Alzheimer's disease (AD) (Boeve et al., 1999; Josephs et al., 2006; Lee et al., 2011; Ling et al., 2010; Ouchi et al., 2014). Remarkably, CBD itself shows a heterogeneous clinical presentation, whereas CBD-CBS was present in only 26%–68% of cases during patients' lifetimes (Alexander et al., 2014; Kertesz et al., 2005; Ling et al., 2010). As each of these neuropathological entities can have varying distributions leading to different clinical presentations, it has been proposed that clinical presentation is caused more by cortical and subcortical distribution of the underlying pathology than the pathologic entity itself (Dickson et al., 2010; Kouri et al., 2011; Tsuboi et al., 2005). In two studies, the pattern of atrophy in

\* Corresponding author at: Institute for Anatomy I, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, D-40225 Düsseldorf, Germany. Tel.: +49 211 8112681; fax: +49 211 81 116 15841.

E-mail address: [svenja.caspers@hhu.de](mailto:svenja.caspers@hhu.de) (S. Caspers).

patients with CBS was compared between pathohistologically proven CBS-AD, CBS-PSP, and CBS-CBD cases (Lee et al., 2011; Whitwell et al., 2010). Whereas the degree of atrophy differed between diseases, pericentral atrophy was found irrespective of the underlying pathology, making this the most probable morphologic substrate of CBS (Lee et al., 2011).

Several other studies used voxel-based morphometry of cortical and subcortical gray and white matter (Borroni et al., 2008; Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009; Josephs et al., 2008; Lee et al., 2011; McMillan et al., 2016; Whitwell et al., 2010) or surface-based estimates of cortical thickness (Upadhyay et al., 2016) to describe the specific structural deviations underlying CBS in vivo. Consistently, a pattern of frontoparietal atrophy covering supplemental, premotor, and primary motor areas, primary somatosensory cortices, and the superior parietal cortex as well as striatal and thalamic atrophy was found when compared with healthy controls (Borroni et al., 2008; Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009; Josephs et al., 2008; McMillan et al., 2016; Upadhyay et al., 2016; Whitwell et al., 2010). Longitudinally, a similar pattern of atrophy was described (Dutt et al., 2016; Südmeyer et al., 2012). A similar distribution of tau burden mainly affecting frontoparietal areas was found postmortem in PSP-CBS and CBD-CBS (Ling et al., 2016; Tsuboi et al., 2005). Recently, a direct link between tau burden in PSP and CBD and magnetic resonance imaging (MRI) atrophy within macroscopically defined regions was established (Spina et al., 2019), highlighting the suitability of MR-based morphometry for studying pathophysiology in vivo.

However, morphometric studies so far have focused on atrophy patterns of macroscopically defined regions, for example, lobes or gyri and sulci. Such definitions, however, fall short in capturing the functionally relevant units of the cortex, that is, cortical areas, which rarely follow macroscopic landmarks. This is also true for the sensorimotor cortex, where only the border between the motor and the sensory domains, but not within them or with external areas, are linked to the bottom of the central sulcus. The cortex can be microstructurally segmented into areas with differing cell compositions and distribution, that is, cytoarchitecture (Amunts and Zilles, 2015; Zilles and Amunts, 2010). Electrophysiological and imaging studies have shown that response patterns differ among cytoarchitecturally defined areas and therefore suggest that microstructure reflects functionality (de la Vega et al., 2016; Eickhoff et al., 2006, 2010; Genon et al., 2018; Iwamura et al., 1994; Merzenich et al., 1978). The availability of cytoarchitectonic maps as part of 3D human brain atlases means that atrophy can be described in MRI-based morphometric studies within functionally relevant units, and this thus provides a valuable approach to gain further insight into the pathophysiological mechanisms of neurodegenerative diseases (Schmitz et al., 2016; Südmeyer et al., 2012; Wang et al., 2015).

In CBS, only one longitudinal pilot trial consisting of six patients reported volume changes within regions defined by probability maps of cortical microstructure (Südmeyer et al., 2012). This analysis showed significant atrophy in primary motor area 4, premotor area 6, and primary somatosensory area 3a, while somatosensory areas 1, 2, and 3b were not involved. The finding of a differential affliction of functionally relevant areas within the somatosensory cortex is supported by the clinical phenotype of CBS, with stereognosis as one of its key features while primary tactile functions are usually preserved (Levin et al., 2016; Mahapatra et al., 2004). These preliminary findings and the clinical phenotype indicate a region-specific vulnerability of microstructurally defined cortical areas along the central sulcus, which is particularly addressed in the present study.

Here, we aim to (1) allocate the structural changes related to CBS with regard to probability maps of microstructurally defined, functionally relevant cortical areas and specific subcortical regions

in comparison with healthy controls; (2) verify the cross-sectional findings longitudinally; and (3) directly link the longitudinal in vivo MRI-based measures of cortical thickness to the underlying histopathology within microstructurally defined cortical areas in one exemplary case of PSP-CBS.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

In this prospective mixed cross-sectional and longitudinal study, 36 patients with CBS and 24 age- and gender-matched healthy controls were recruited at the University Hospital of Düsseldorf. The groups did not differ regarding age (mean  $\pm$  SD; patients:  $65.6 \pm 7.5$ ; controls:  $63.3 \pm 8.1$ ; *t*-test  $p = 0.276$ ) or gender (female/male; patients: 25/11; controls: 16/8; chi-squared test  $p = 0.821$ ). The diagnosis of CBS was consensually made by two movement disorder experts (AS and MS) after excluding other more probable diseases and based on a synopsis of clinical, imaging, and laboratory findings. All 36 patients fulfilled the Mayo Criteria for CBS (Boeve et al., 2003). Retrospectively, all patients fulfilled the Armstrong criteria for possible CBD and 26 (72.2%) patients for probable CBD over the course of the disease (Armstrong et al., 2013). A detailed summary of patients' characteristics is depicted in Table 1. For 18 patients and 18 healthy controls, longitudinal follow-ups were available. The healthy controls were matched one-to-one to patients and did not differ regarding age (mean  $\pm$  SD in years; patients:  $64.3 \pm 6.7$ ; controls:  $63.5 \pm 9.3$ , *t*-test  $p = 0.775$ ) or gender (patients: 14 female, controls 12 female, chi-squared test  $p = 0.457$ ). In total, 109 time points of 18 patients and 46 time points of 18 controls were recorded for the longitudinal analysis (mean  $\pm$  SD; patients: number of follow-ups:  $6.1 \pm 3.9$ , range 2–16; time to last follow-up in months:  $21.3 \pm 15.4$ , range 6–59 months; controls: the number of follow-ups:  $2.6 \pm 0.5$ , range 2–3; time to last follow-up in months:  $11.7 \pm 3.4$ , range 6–23 months). To reduce the number of multiple comparisons, the longitudinal analyses focused on the clinically dominant brain hemisphere (i.e., contralateral to the clinically dominant body side) of the cortical and those subcortical regions with significant findings in the cross-sectional analysis. In healthy controls matched one-to-one to patients, the corresponding hemisphere for each case was chosen. A subset of the longitudinal data described here consisting of six patients was analyzed earlier using longitudinal voxel-based techniques (Südmeyer et al., 2012).

All patients and healthy controls were informed in detail about the nature of this study and gave written informed consent for their participation. The study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### 2.2. Image acquisition and processing

Three-dimensional T1-weighted images with 1 mm isotropic voxel resolution (TR/TE 2300/2.98 ms;  $256 \times 256$  matrix) were acquired on a 3 Tesla TIM-Trio MRI scanner (Siemens Medical Solutions; Erlangen, Germany). Raw data were visually checked for marked artifacts in the regions of interest (ROIs), without the need to exclude patients. The imaging data were processed in the cross-sectional and longitudinal pipeline of FreeSurfer 6.0.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) (Dale et al., 1999; Fischl and Dale, 2000; Reuter et al., 2012). Skull-stripped and segmented images were visually checked for marked artifacts in the ROIs. Surfaces could not be reconstructed in the follow-up images of one patient (no. 19, see Table 1) because of image defects. Thus, this patient was included in the cross-sectional but not in the longitudinal analyses. In one subject (no. 35), segmentation was not plausible at 8 months



**Table 1**  
Patient demographics and clinical characteristics

Patient	Sex	Age	Disease duration <sup>b</sup>	Side of onset	UPDRS	UPDRS initial lateralization <sup>c</sup>	UPDRS final lateralization <sup>c</sup>	Dystonia	Myoclonus	Apraxia <sup>d</sup>	Alien limb	Sensory deficit <sup>e</sup>	MMSE	
1	f	73	1.8	Left	36	-7		-	-	++	15	++	++	28/30
2	f	55	7.4	Left	32	-5		++	++	-	36	-	-	28/30
3 <sup>a</sup>	m	69	1.4	Left	21	-7	-10	-	++	++	-	-	+	26/30
4	f	66	1.8	Left	30	-6		++	++	++	12	++	++	22/30
5	f	75	2.3	Left	41	11		++	++	++	8	++	++	24/30
6 <sup>b</sup>	f	59	2.8	Right	21	7	7	++	++	-	37	-	-	30/30
7 <sup>a</sup>	f	49	2.8	Left	34	-10	-10	+	++	+	-	++	+	28/30
8 <sup>a</sup>	m	63	4.2	Left	21	-15	-11	++	-	-	-	-	+	30/30
9	m	60	1.6	Right	39	10		-	++	++	2	-	++	26/30
10 <sup>a</sup>	f	72	0.8	Right	29	7	10	++	++	++	15	++	++	30/30
11 <sup>a</sup>	f	63	3.3	Right	40	11	5	++	-	++	34	++	++	26/30
12	f	56	1.3	Right	29	2		++	-	++	-	-	-	29/30
13 <sup>a</sup>	f	64	2.2	Right	21	5	4	-	++	++	30	-	++	29/30
14	m	64	2.4	Right	43	2		-	++	++	-	-	++	
15 <sup>a</sup>	f	74	2.1	Left	32	-4	-2	-	-	++	+	-	-	29/30
16 <sup>a</sup>	f	76	2.3	Right	12	3	6	-	++	++	35	-	++	29/30
17 <sup>a</sup>	f	62	2.9	Right	19	8	0	+	++	++	-	++	++	30/30
18	m	66	2.4	Right	65	7		++	++	++	14	-	-	
19	m	76	2.4	Left	39	-8	6	++	-	++	-	++	+	21/30
20	f	57	4.6	Left	22	-9		++	++	++	11	++	-	22/30
21	f	56	4.6	Right	30	7		++	-	++	5	-	++	25/30
22 <sup>a</sup>	f	55	1.8	Right			5	++	-	++	22	-	-	27/30
23	f	62	1.3	Right	44	8		++	++	++	20	++	++	25/30
24	f	74	2.6	Left	35	-9		++	++	++	-	-	-	
25 <sup>a</sup>	f	67	2.7	Left	42	-19	-11	++	++	++	-	++	++	
26 <sup>a</sup>	f	68	1.3	Left			-9	++	++	++	-	-	++	26/30
27	f	77	3.8	Right	24	9		++	-	++	17	++	-	29/30
28 <sup>a</sup>	f	66	1.2	Right	10	4	4	++	-	++	27	-	++	30/30
29	f	71	2.6	Left	35	-12		-	-	++	-	++	-	28/30
30	m	62	2.0	Left	67	-3		++	++	++	-	-	-	23/25
31	m	78	4.2	Left	30	-12		-	++	++	15	++	++	27/30
32 <sup>a</sup>	f	66	1.1	Right	42	12	9	++	++	++	33	-	+	30/30
33 <sup>a</sup>	m	62	3.3	Right	10	4	3	-	++	-	37	++	-	30/30
34 <sup>a</sup>	f	56	1.6	Left	17	-5	-5	-	+	++	27	-	++	27/30
35 <sup>a</sup>	m	66	1.0	Right	4	3	2	+	++	++	-	++	++	30/30
36	m	75	1.8	Left	26	-11		-	++	-	37	++	++	29/30
Mean + SD		65.6 + 7.5	2.5 + 1.3		30.6 + 13.8						22.2 + 11.5			

Key: UPDRS, United Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination; SD, standard deviation.

Patient characteristics at initial presentation. ++, present on initial clinical examination; +, clinical feature developed during the course of the disease; -, absent.

<sup>a</sup> Patients included in longitudinal analysis.

<sup>b</sup> Disease duration (onset of symptoms to the first study visit) in years.

<sup>c</sup> Lateralization of symptoms, calculated by the difference between the right and the left lateralized measures of the UPDRS. Negative values represent a lateralization of symptoms with more severe symptoms at the left and positive values a lateralization to the right side of the body. The initial lateralization presents the lateralization at the first time of imaging, the final lateralization presents the lateralization at the last available follow-up.

<sup>d</sup> Goldenberg's hand- and finger-position test for ideomotor apraxia (Goldenberg, 1995, 1996). In these tasks, patients are asked to imitate meaningless gestures consisting of either specific finger movements or the position of the whole hand in relation to the head. Both scales range from 0 – marked apraxia to 20 – unexceptional result. A score  $\leq 17$  in one of the tests was interpreted as clinically apparent apraxia. In the table, the sum of both tasks is shown, leading to a range from 0–40. However, apraxia tests were introduced during the course of the study and were therefore not available for all patients. In cases without apraxia tests, the description of apraxia as shown relied on nonstandardized clinical examinations.

<sup>e</sup> Impaired stereognosis or focal hypoesthesia.

of follow-up, and therefore, this follow-up was excluded from the analysis.

Whole-brain vertex-wise comparison of cortical thickness was conducted between baseline scans of 36 patients and 24 controls. To specifically identify the functionally relevant cortical units, probability maps of microstructurally defined cortical regions derived from the JuBrain Cytoarchitectonic Atlas (<https://www.jubrain.fz-juelich.de>) were used (Amunts and Zilles, 2015; Zilles and Amunts, 2010). For cortical ROIs, the cortical thickness within areas of the pericentral region, that is, the primary somatosensory cortex (areas 1, 2, 3a, 3b), primary motor cortex (area 4), and premotor cortex (area 6), were extracted (Geyer, 2004; Geyer et al., 1996, 1999, 2000). This strict focus on the pericentral regions was driven by our aim to focus on atrophy patterns, which can be found irrespective of the underlying pathology and thus provides a core feature of CBS [(Lee et al., 2011); see also Section 3 and Fig. 1]. For subcortical structures, the volumes of the brainstem, thalamus, amygdala, hippocampus, putamen, pallidum, caudate, and nucleus accumbens were extracted. For inferential statistics, the volumes of subcortical structures were corrected for the head size using the individual estimated total intracranial volumes (Buckner et al., 2004). For cross-sectional comparisons of the baseline scans of 36 patients with CBS and 24 controls, multiple t-tests were calculated. To analyze group effects in the longitudinal sample of 18 patients with CBS and 18 controls, multiple linear mixed models using group and time as well as their interactions as fixed effects and the cortical thickness/subcortical volume as dependent variable were calculated for each ROI using the restricted maximum likelihood method. To account for nonindependence due to repeated measures, time was included under the repeated statement with an autoregressive covariance structure, assuming that the correlation between measurements declines with longer intervals between time points. To account for the heterogeneity of baseline morphology, a random intercept was used. For subcortical structures, the intracranial volume was included as a covariate. In addition, a multiple linear mixed model using cortical regions and time as well as their interactions as fixed effects was calculated within patients to assess for differences in changes over time between cortical regions. The *p*-values of all cross-sectional and longitudinal end points were corrected for multiple comparisons using the Benjamini-Hochberg method to control the false discovery rate (Benjamini and Hochberg, 1995). False discovery rate-corrected *p*-values < 0.05 were considered statistically significant. Details of subject acquisition and image processing are described in Supplemental Material 1.

### 2.3. Histopathology

One 70-year-old patient with clinical CBS and neuropathologically defined PSP-CBS underwent two high-resolution structural MRI scans (voxel size 0.75 mm, at initial visit and at 26 months of follow-up) and consented to donate his brain tissue under the auspices of the “BrainNet” project of the Center for Neuropathology and Prion Research, University of Munich. The whole right hemisphere was embedded into paraffin and cut into serial coronal sections of 20  $\mu$ m thickness. Each 240th section was stained for cell bodies using a modified silver stain (Merker, 1983). This enabled simultaneous optimal visualization of the relevant microstructural properties of the cortical areas (Amunts and Zilles, 2015) as well as of tufted astrocytes, the pathological hallmark and marker for degenerative processes in PSP (Togo and Dickson, 2002), which are known to particularly demask in silver staining methods (Dickson et al., 2010; Iwasaki et al., 2004). To assess the cortical burden of tufted astrocytes along the cortical ribbon within 1  $\times$  1-mm-sized tiles, an observer-independent machine-based learning

approach (Arganda-Carreras et al., 2017) was used. A comparison with manually quantified tufted astrocytes by an experienced neuropathologist (JF) and the automatically assessed burden with tufted astrocytes in 38 sections showed good consistency between both methods (Pearson's  $r = 0.855$ ,  $p < 0.001$ , mean difference between automatic-manual = 11.3). A detailed description of the clinical and pathological phenotype as well as the histological preparation and machine-based learning approach can be found in Supplemental Material 1 and Supplemental Fig. 1.

## 3. Results

### 3.1. Cross-sectional differences in cortical thickness and subcortical volumes

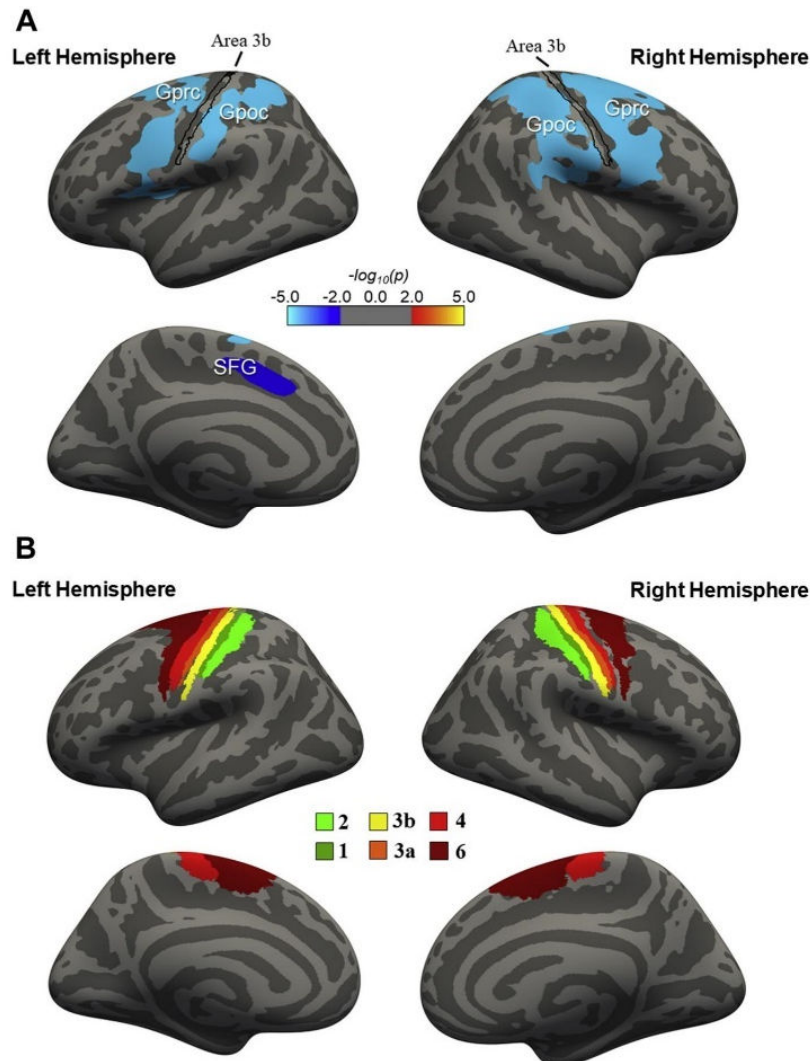
When compared with healthy controls, surface-based whole-brain comparison of cortical thickness in baseline scans revealed a widespread pattern of bilateral pericentral atrophy in patients with CBS (see Fig. 1). Remarkably, a region on the caudal bank of the central sulcus was spared by this atrophy. Overlay with the JuBrain Cytoarchitectonic Atlas revealed this region to almost completely correspond to primary somatosensory area 3b. The other clusters of decreased cortical thickness in the left precentral (cluster size 3900.9 mm<sup>2</sup>), postcentral (2547.7 mm<sup>2</sup>), and superior frontal gyri (560.7 mm<sup>2</sup>) as well as in the right precentral and postcentral gyri (5143.2 mm<sup>2</sup> and 4221.6 mm<sup>2</sup>) attained the level of significance.

The cross-sectional comparison within ROIs defined by probability maps of cortical microstructure between baseline scans of patients with CBS and healthy controls revealed a pattern of atrophy similar to the whole-brain analysis (see Table 2). Bilaterally, patients with CBS had significantly smaller cortical thicknesses than controls in primary motor area 4, premotor area 6, and primary somatosensory cortical areas 1 and 2 ( $p \leq 0.006$ ). In addition, significantly decreased cortical thicknesses were found in the right primary somatosensory area 3a ( $p = 0.015$ ) of patients. No significant difference in cortical thickness in primary somatosensory area 3b was detected in either hemisphere. Subcortically, thalami, the putamina, and the nuclei accumbens of both hemispheres as well as the left amygdala and pallidum showed significantly smaller volumes in patients with CBS than healthy controls ( $p \leq 0.026$ ). All other comparisons led to nonsignificant findings. Effect size analyses revealed medium to large effects for all significant differences found [Cohen's *d* (Cohen, 1992): range 0.53–1.67]. Supplemental Fig. 2 illustrates the distribution of individual morphometry results in patients and healthy controls.

### 3.2. Longitudinal changes

Linear mixed models revealed significant interactions of group and time in premotor area 6 and primary somatosensory areas 1, 3a, and 3b as well as the thalamus, putamen, and amygdala, with higher rates of atrophy in patients than controls ( $p \leq 0.009$ ). Within patients, the atrophy rates of cortical ROIs defined by probability maps of cortical microstructure were compared with the rate of atrophy in area 3b. Significant interaction effects of region and time with area 3b as the reference region were found for premotor area 6 as well as for primary somatosensory areas 1 and 2, with a higher rate of atrophy in comparison to area 3b ( $p \leq 0.001$ ). Individual atrophy rates are illustrated in Fig. 2, with details of all longitudinal statistics given in Supplemental Tables 1 and 2.

The subgroups of patients who did and did not complete follow-up visits did not differ regarding age (mean  $\pm$  SD; patients without follow-up: 66.9  $\pm$  8.2; patients with follow-up: 64.3  $\pm$  6.7; *t*-test  $p = 0.305$ ), disease duration (mean  $\pm$  SD in months; patients



**Fig. 1.** Whole-brain surface-based comparison of cortical thickness between patients with CBS and healthy controls. (A) Clusters of significant differences in average cortical thickness between 36 baseline scans of patients with CBS and 24 baseline scans of healthy age- and gender-matched controls are presented. Whole-brain maps of cortical thicknesses were smoothed using the default FreeSurfer symmetric circular Gaussian kernel smoothing filter across the surface with a full width at half maximum (FWHM) of 10 mm. The Monte Carlo simulation was used to predict the distribution of the maximum cluster size under the null hypothesis (Hagler et al., 2006). The cluster size considered as significant was then corrected for multiple comparisons at  $p < 0.01$ . Significantly thinner cortices in patients were found in the precentral (Gprc) and postcentral (Gpoc) gyri of both hemispheres as well as in the superior frontal gyrus (SFG) of the left hemisphere. Remarkably, a region within the central sulcus corresponding to the probability map of microstructural area 3b was spared. (B) Probability maps to predict cytoarchitecturally defined areas along the central sulcus. Abbreviation: CBS, corticobasal syndrome.

without follow-up:  $39.8 \pm 30.6$ ; patients with follow-up:  $26.0 \pm 11.7$ ;  $t$ -test  $p = 0.088$ ), or gender (female/male; patients without follow-up: 11/7; patients with follow-up: 14/4; chi-squared test  $p = 0.278$ ) but differed regarding the baseline United Parkinson's Disease Rating Scale, whereby patients with a lower burden of motor symptoms were more likely to participate in the longitudinal study (mean  $\pm$  SD; patients without follow-up:  $37.1 \pm 12.3$ ; patients with follow-up:  $23.4 \pm 11.9$ ;  $t$ -test  $p = 0.003$ ).

### 3.3. Histological correlate of area-specific pericentral MRI findings

Tufted astrocytes were found predominantly in the precentral and the postcentral gyri. Most strikingly, the distribution of the tufted astrocytes was not homogeneous throughout but clearly followed areal boundaries of cytoarchitecturally defined brain regions; while there was considerable involvement of areas 4 and 6 of primary

and premotor cortices as well as of areas 3a, 1, and 2 of the primary somatosensory cortex, primary somatosensory area 3b was almost completely spared. The affliction with tufted astrocytes ended abruptly at the cytoarchitectonic border between areas 3a and 3b as well as between areas 1 and 3b (Fig. 3). Additional regions affected by tufted astrocytes include secondary somatosensory and supplementary motor cortices, posterior-inferior frontal gyrus and prefrontal cortex, posterior-superior temporal gyrus, and an area within the dorsal aspect of the superior parietal lobe (see Fig. 3B and Supplementals, Fig. 3). The affliction with tufted astrocytes differed significantly between cytoarchitecturally defined areas (Welch-Test,  $p < 0.001$ , see Fig. 3). Post hoc tests with Tamhane's correction for heteroskedasticity revealed a significantly lower involvement in area 3b than in other primary somatosensory (areas 1, 2, and 3a) and motor areas (areas 4, 6;  $p < 0.001$ ), while no significant difference between area 3b and the primary visual cortex as a control region

**Table 2**  
Morphometry of cortical and subcortical regions in baseline scans of 36 patients with CBS and 24 healthy controls

Region	Side	CBS		Healthy controls		Difference		p-value		Effect size d
		Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Uncorrected	FDR corrected	
<b>Cortical regions</b>										
Area 1	Left	2049.4	±39.1	2208.7	±36.0	-159.2	±56.2	0.006	0.011	0.75
	Right	1955.2	±45.0	2178.9	±40.4	-223.7	±64.3	0.001	0.002	0.92
Area 2	Left	1965.3	±28.6	2193.5	±31.2	-228.2	±43.4	<0.001	<0.001	1.39
	Right	1916.4	±40.2	2158.2	±23.6	-241.7	±46.6 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001	1.37
Area 3a	Left	1721.0	±18.1	1772.8	±24.3	-51.8	±29.7	0.087	0.112	0.46
	Right	1713.0	±19.1	1789.7	±23.9	-76.6	±30.5	0.015	0.024	0.66
Area 3b	Left	1578.6	±26.4	1592.6	±14.8	-14.0	±30.3 <sup>a</sup>	0.645 <sup>a</sup>	0.660	0.12
	Right	1557.2	±30.9	1604.0	±24.1	-46.8	±42.7	0.278	0.323	0.29
Area 4	Left	2228.7	±36.2	2400.8	±36.2	-172.1	±55.8	0.003	0.007	0.79
	Right	2195.6	±37.2	2364.1	±45.7	-168.5	±58.9	0.006	0.011	0.53
Area 6	Left	2350.1	±34.3	2558.9	±31.3	-208.8	±49.2	<0.001	<0.001	1.12
	Right	2288.6	±38.9	2544.7	±34.4	-256.0	±55.3	<0.001	<0.001	1.22
<b>Subcortical regions</b>										
Brainstem		19,318.8	±376.6	19,670.6	±556.4	-351.9	±647.0	0.089	0.112	0.46
Thalamus	Left	6166.7	±147.5	6626.0	±183.3	-459.3	±234.6	0.003	0.007	0.82
	Right	6125.8	±127.3	6688.2	±182.5	-562.4	±215.6	<0.001	<0.001	1.04
Amygdala	Left	1400.5	±36.1	1538.7	±39.0	-138.2	±54.6	0.001	0.002	0.96
	Right	1579.9	±41.4	1620.2	±40.8	-40.3	±60.7	0.087	0.112	0.46
Hippocampus	Left	3758.5	±65.8	3745.7	±59.5	+12.85	±94.1	0.318	0.350	0.27
	Right	3813.2	±79.8	3920.3	±79.3	-107.1	±116.3	0.047 <sup>a</sup>	0.070	0.53
Pallidum	Left	1744.2	±36.6	1914.4	±55.9	-170.1	±63.9	<0.001	0.001	1.00
	Right	1753.4	±37.7	1778.4	±57.1	-25.0	±65.6	0.212	0.254	0.33
Putamen	Left	3857.7	±85.8	4632.9	±134.3	-775.2	±151.8	<0.001	<0.001	1.49
	Right	3829.1	±92.3	4604.7	±110.3	-775.6	±144.6	<0.001	<0.001	1.67
Ncl. caudatus	Left	3061.3	±88.2	3146.6	±73.6	-85.3	±123.7	0.115	0.141	0.42
	Right	3092.5	±87.5	3236.2	±86.2	-143.7	±128.3	0.037	0.057	0.56
Accumbens	Left	372.7	±18.9	401.8	±12.3	-29.1	±19.8	0.026 <sup>a</sup>	0.041	0.60
	Right	399.9	±12.9	450.2	±12.9	-50.3	±19.0	0.001	0.002	0.94

Key: CBS, corticobasal syndrome; FDR, false discovery rate.

Mean ± standard error of the mean of the thickness (in  $\mu\text{m}$ , for cortical regions) and volume (in  $\text{mm}^3$ , for subcortical structures) of the baseline scans of 36 patients with CBS and 24 controls. Multiple t-tests were calculated for the comparison of average cortical thicknesses/volumes between baseline scans of patients and healthy controls. For t-tests of subcortical structures, volumes were normalized by the estimated total intracranial volume (ICV) to correct for differences in head size. FDR-corrected p-values < 0.05 were considered as statistically significant and presented in bold. The effect sizes were calculated with the web-based effect size calculator <https://campbellcollaboration.org/research-resources/effect-size-calculator.html> out of t and sample sizes.

<sup>a</sup> The assumption of equal variances was violated (Levene's test  $p < 0.05$ ), and thus, corrected measures for the standard error of the mean difference and the resulting p value were used.

which is known to be not affected by CBS was found (V1;  $p = 0.218$ ). All other areas showed a significantly higher burden of tufted astrocytes than the V1 ( $p < 0.001$ ). The primary motor cortex (area 4) was more affected by tufted astrocytes than all other areas, with  $p < 0.001$ . Area 3a was less affected than area 1 ( $p < 0.001$ ) and area 6 ( $p = 0.012$ ). All other comparisons yielded findings of no significance.

The longitudinal change in the cortical thickness of the right hemisphere of the same patient measured in vivo over 26 months of disease progression showed a similar pattern of frontoparietal and particularly central atrophy as observed in the whole group (see previous Section 3) and as found in this patient histologically (see the last paragraph): area 3b was again spared, while there was pronounced atrophy in primary and premotor cortices as well as areas 3a, 1, and 2 of the primary somatosensory cortex (see Fig. 3D, right panel and 3C). This was accompanied by clusters of atrophy in the inferior frontal gyrus and superior and inferior temporal gyri.

Directly relating the histopathological disease burden, that is, tufted astrocytes, with the MRI-derived atrophy marker 'cortical thickness' revealed a significant association: a high tufted astrocyte load was related to local cortical thinning (Spearman's  $\rho = -0.857$ ,  $p = 0.014$ ).

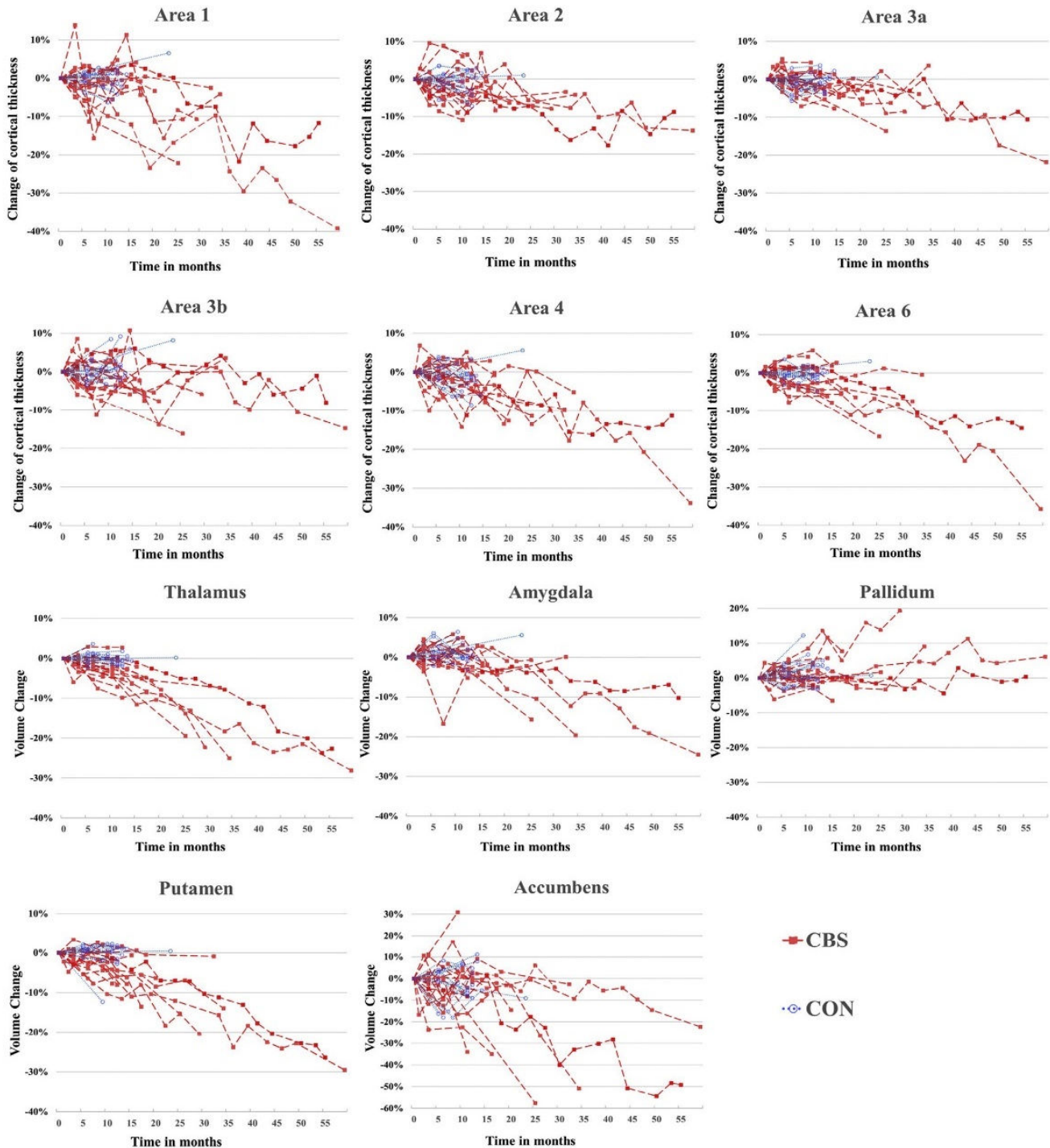
#### 4. Discussion

This multimodal and multilevel study found peculiar patterns of atrophy in patients with CBS, specifically localized to probability maps of distinct microstructurally defined functional brain areas. Our analyses consistently revealed that within the motor and somatosensory cortices, primary somatosensory area 3b was selectively less

vulnerable to pathological processes, which was reflected cross-sectionally by nonmeasurable atrophy and longitudinally by slower atrophy rates of this area. The autopsy case of PSP-CBS resampled this atrophy pattern and provided a direct link between atrophy measured in vivo and histopathological changes detected postmortem. The data suggest that neurodegenerative processes in CBS selectively affect microstructurally defined regions and that these processes can be detected in the clinical setting via standard MRI-based measures.

##### 4.1. Primary somatosensory area 3b is selectively less affected in CBS

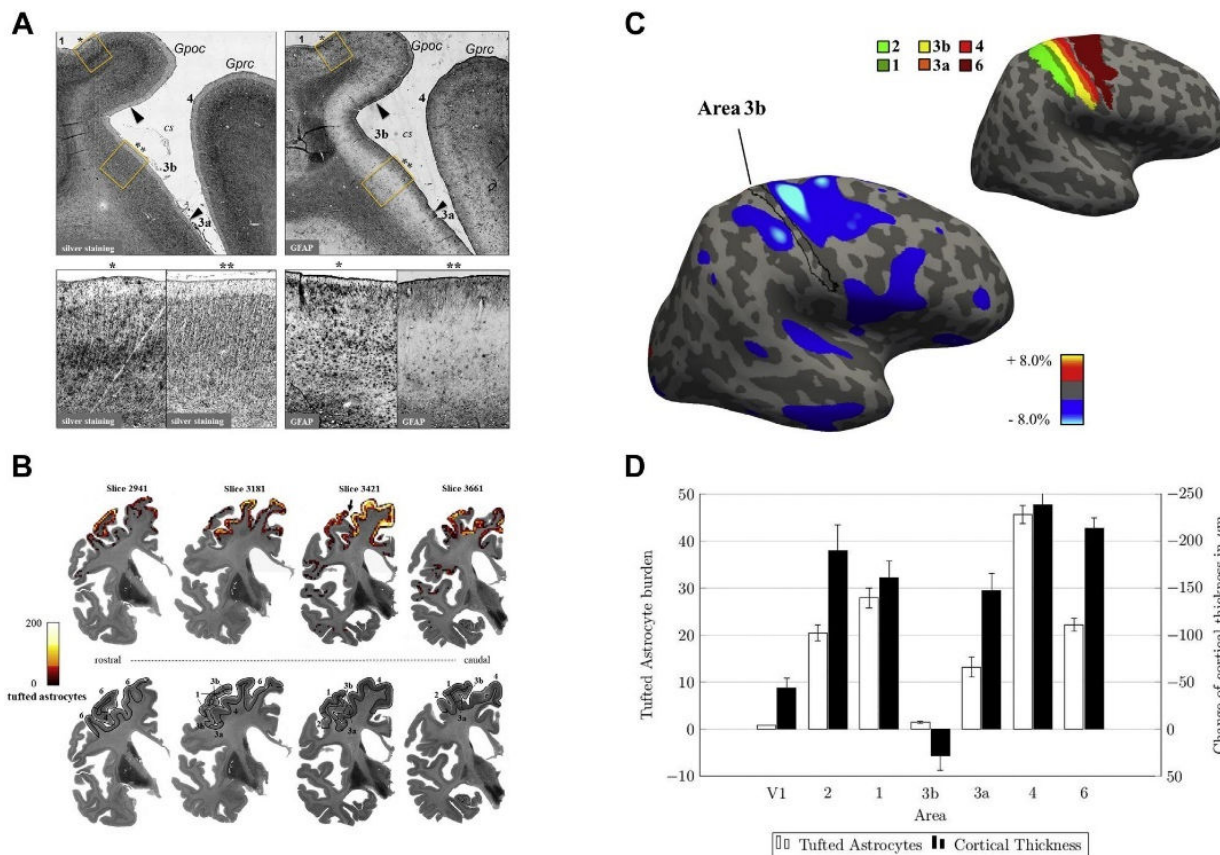
The present study revealed that the tufted astrocytes in the individual autopsy case of PSP-CBS were not homogeneously distributed throughout the somatomotor cortex, as assumed before, but strictly followed boundaries of cytoarchitectonic brain regions (see Fig. 3). This finding is reflected in the pericentral atrophy observed cross-sectionally, which showed a selectively spared region on the caudal bank of the central sulcus (see Fig. 1). When assessing the pathological processes with respect to probability maps of microstructurally defined regions, cross-sectional ROI-based analyses showed a selectively unaffected primary somatosensory area 3b while the parietally adjacent somatosensory areas 1 and 2 as well as the frontally adjacent primary motor area 4 and premotor area 6 were clearly involved. Longitudinally, interaction effects of the group and time yielded significant results for somatosensory areas 1, 3a, and 3b as well as for premotor area 6, with declining cortical thicknesses over time in patients with CBS when



**Fig. 2.** Individual atrophy rates in patients with CBS and controls. Cortical thickness and subcortical volumes with significant atrophy when compared with healthy controls were longitudinally tracked within a subgroup of  $n = 18$  patients with CBS (CON; red dashed lines, squares) and of  $n = 18$  healthy matched controls (CON; blue dotted lines, circles). The percentage change at each time point regarding the baseline measurement (Baseline–Follow-up/Baseline) is shown. Abbreviation: CBS, corticobasal syndrome. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

compared with healthy controls (see [Supplemental Table 2](#)). When comparing atrophy rates between cortical ROIs within patients with CBS, interaction effects of the region and time for somatosensory areas 1 and 2 as well as premotor area 6 showed significantly higher rates of atrophy than area 3b. The discrepancies between

group\*time and region\*time interaction effects, especially regarding area 3b, indicate that atrophy may also occur in area 3b in later stages of the disease, albeit to a lesser extent than in other pericentral regions. Evidence for an affliction of primary somatosensory area 3a was mixed. Histological and longitudinal MRI



**Fig. 3.** Density of tufted astrocytes in the central region. (A) The distribution of tufted astrocytes was not homogenous but rather followed the sharp boundaries of the underlying cytoarchitectonically defined areas. A similar distribution of reactive astrocytes was seen on GFAP staining. (B) Tufted astrocytes were automatically quantified using a machine-based learning approach. Tiles with a tufted astrocyte count more than 10 (corresponding to the 90th percentile) are presented. An arrow marks the region in slice 3421 where the histologic images of in panel A have been extracted. (C) Thresholded spatial probability maps and voxel-wise percentage change of the right hemisphere after 26 months. For longitudinal processing, an individual unbiased template over time was created, and the rate of atrophy with respect to the temporal average thickness is given (for details of longitudinal processing, see [Supplementals](#)). Changes greater than  $\pm 4\%$  are presented. (D) Comparative illustration of the tufted astrocyte burden and longitudinal change of cortical thickness of the right hemisphere of one patient with PSP-CBS in cytoarchitectonic areas of the primary somatosensory cortex (1, 2, 3a, and 3b), the primary motor cortex (4), the premotor cortex (6), and the primary visual cortex (V1). V1 served as a control region where no major changes were expected ([Boxer et al., 2006](#); [Dutt et al., 2016](#); [Huey et al., 2009](#); [Josephs et al., 2008](#); [Südmeyer et al., 2012](#); [Upadhyay et al., 2016](#)). Error bars represent the standard error of the mean (for tufted astrocyte count) or the standard error of the difference (for cortical thickness). Abbreviations: CBS, corticobasal syndrome; CS, central sulcus; Gpoc, gyrus postcentralis; Gprc, gyrus precentralis; PSP, progressive supranuclear palsy.

analysis revealed a pronounced affliction of this area. However, the cross-sectional ROI-based analysis showed significant atrophy of area 3a only on the right hemisphere while the cross-sectional vertex-based analysis showed inconsistent atrophy within area 3a on both hemispheres.

Within the somatosensory cortex, area 3b serves as the core primary somatosensory cortex for tactile and area 3a for proprioceptive stimuli while the more associative areas 1 and 2 derive input from several cortico-cortical and subcortical connections ([Hömke et al., 2009](#); [Kaas, 2012](#)). The clinical phenotype in CBS resamples this distinct affliction of areas within the somatosensory cortex, as the perception of primary tactile modalities is usually intact while integrative somatosensory functions as stereognosis or graphesthesia are frequently impaired ([Levin et al., 2016](#); [Mahapatra et al., 2004](#)). The present study thus provides for the first time a multimodally determined correlate of these differential afflictions of somatosensory functions known and frequently observed in patients with CBS. Furthermore, it clearly argues in favor of dedicated structure-function relationships between microstructurally defined brain areas and specific functionalities.

In line with our study, an atrophy pattern spreading from the precentral gyrus to adjacent frontal regions covering the premotor cortex was consistently found in previous studies using cortical thickness analyses ([McMillan et al., 2016](#); [Upadhyay et al., 2016](#)) and voxel-based estimations of local gray matter volume in clinically defined patients with CBS ([Boxer et al., 2006](#); [Huey et al., 2009](#)) or autopsy-proven cases of CBD ([Josephs et al., 2008](#); [Lee et al., 2011](#); [Whitwell et al., 2010](#)). However, the pattern described here with a primary somatosensory area 3b that is selectively spared has not been described so far. In two studies comparing cortical thickness between patients and healthy controls, whole-cortex comparisons show a relatively unaffected region within the central sulcus, but the presumed association with the microstructurally defined area 3b was missed as morphometric changes were reported on the macro level regarding their locations in the lobes, gyri, or sulci ([McMillan et al., 2016](#); [Upadhyay et al., 2016](#)). Our pathohistological data show a clear delineation between pathologically affected and unaffected brain tissue, which coincides with the border between the respective microstructural cortical areas. This suggests that the here used cytoarchitectonic atlas depicts neurodegenerative processes with higher precision relevant for understanding the

underlying pathogenetic mechanisms of the disease than other atlases. For example, macroanatomical atlases might obscure such effects as they aggregate the information of several microstructurally defined functional areas.

#### 4.2. Implications for the pathogenesis of CBS

Possible explanations for a cortical spreading pattern that relies on cytoarchitectonically defined areas include (1) transmission of misfolded tau proteins along structural or functional connections or (2) different neurochemical environments. As CBS is usually seen in tauopathies such as CBD, PSP, or AD, this discussion will focus on hyperphosphorylated tau protein and its pathophysiological mechanisms.

In a current concept of the pathophysiology of tauopathies, seeds of misfolded tau spread along transneuronal connections, and variations in these spreading patterns may account for the clinical heterogeneity of tauopathies (Braak and Del Tredici, 2018; Gibbons et al., 2018). For CBS, a frontoparietal spreading pattern is assumed (Ling et al., 2016; Tsuboi et al., 2005). However, a cell-to-cell transmission based on spatial proximity alone is not sufficient to explain the specific affliction of microstructurally defined cortical regions as found in our study. It has recently been shown that functional connections better predict tau spreading in AD than anatomical proximity (Franzmeier et al., 2019). The borders of microstructurally defined areas converge with borders of functional parcellations of the brain (Wig et al., 2014). In preclinical cases of CBD, an increased tau burden within the putamen was described, suggesting an early affliction during the disease (Ling et al., 2016). The putamen is embedded in corticobasal ganglia motor circuits and thus functionally connected with the primary motor cortex (Marchand et al., 2008; Miyachi et al., 2006). In line with this, in our study, significant cross-sectional and longitudinal putaminal atrophy was identified with an early and marked volume loss (see Fig. 2). Within the primary somatosensory cortex, connections of areas 2, 1, 3a, and 3b differ considerably, whereby area 3b almost exclusively receives input from thalamocortical projections, whereas the more associative areas 1 and 2 derive input from several cortico-cortical and subcortical connections (Hömke et al., 2009; Kaas, 2012). Variations in these projections between microstructurally defined somatosensory areas might provide a possible explanation for the marked differences in the pathological involvement of the somatosensory cortex but have not been particularly addressed in connectome studies so far.

In vitro and in vivo animal studies as well as postmortem studies have found that the occurrence of hyperphosphorylated tau varies with neurotransmitter concentrations or the density of receptor binding sites (Hellström-Lindahl, 2000; Pooler et al., 2013; Sasaki et al., 2009; Sindou et al., 1994; Yamada et al., 2014). Glutamatergic activity has been shown to facilitate the major steps in the development of tauopathies as tau hyperphosphorylation (Kobayashi et al., 2017; Sindou et al., 1994), its extracellular release (Kobayashi et al., 2017; Pooler et al., 2013; Yamada et al., 2014), and tau-related neurotoxicity (Crescenzi et al., 2017). In line, pharmacological antagonization of glutamatergic ionotropic *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) or alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors or a reduced NMDA receptor expression have been shown to protect against tau hyperphosphorylation and tau-induced cell death (Amadoro et al., 2006; Kobayashi et al., 2017). The composition of transmitter receptors varies throughout the cortex and differs with its underlying cytoarchitecture, reflecting the distinct functional properties of different cortical areas (Caspers et al., 2015; Geyer et al., 1997; Toga et al., 2006; Zilles et al., 2002). Autoradiographic labeling studies described the specific compositions of neurochemical binding sites

of each of the somatosensory areas [2, 1, 3b, and 3a (Geyer et al., 1997; Scheperjans et al., 2005)]. Area 3b was especially characterized by a high density of serotonergic 5-HT<sub>2</sub> binding sites and low density of L-glutamate binding sites as NMDA and alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors (Geyer et al., 1997; Scheperjans et al., 2005). Therefore, it is plausible to assume that glutamate-dependent neurotoxicity differs largely between cytoarchitectonic regions and thus provides a possible explanation for the sharp boundaries of atrophy and tufted astrocyte pathology found in the present study. It is worthy of note that the ligand-binding patterns of area 3a were similar but not the same as in area 3b, which may be reflected in the inconsistent finding of atrophy in area 3a in our study. However, glutamate is physiologically essential for neuronal plasticity, learning, and memory formation, and it remains unclear why a few individuals develop tauopathies while the majority does not (Niciu et al., 2012; Revett et al., 2013).

Taken together, an approach focusing on cytoarchitectonic rather than macroscopically defined regions when analyzing structural changes in CBS provides a better reflection of disease processes, as pathophysiological mechanisms depend on characteristics which vary distinctly between cytoarchitectonic areas.

#### 4.3. Cortical thickness as a biomarker for CBS clinical trials

The relevance of MR-based metrics in tauopathies was recently underlined by two studies showing that morphometric analyses more sensitively depict disease changes than tau-specific <sup>18</sup>F-AV-1451 PET in PSP (Whitwell et al., 2019) or CBS (Smith et al., 2017). This makes MR morphometry the preferable candidate as an objective biomarker, as it is also easier to apply in the general clinical patient population compared with PET. Despite the broad use of neuroimaging techniques in research and clinics, studies establishing direct associations between MRI atrophy and underlying pathohistological changes in neurodegenerative diseases are rare and merely rely on animal studies or qualitative descriptions (Paviour et al., 2004; Schocke et al., 2000). We could establish a direct link between tufted astrocytes and cortical thinning in a single case of PSP-CBS. This finding provides further support for the use of MR-based measures as a surrogate marker for underlying neuropathological processes, although the generalizability of this finding will have to be validated in further studies. Current disease-modifying interventional trials in CBS with anti-tau antibodies (NCT03658135), microtubule-stabilizing agents (NCT02133846), or autologous stem cell transplantation (NCT03297177) use structural MRI data as a secondary outcome parameter. However, the assessed targeted regions and follow-up periods differ widely. Our data suggest that ROIs defined by probability maps of microstructurally defined areas may describe neurodegenerative processes more accurately than macroanatomical region definitions. Based on microstructurally defined areas, we describe a distinct and multimodally robust pattern of atrophy and its dynamic over time, which may help in the specification of future study protocols.

#### 4.4. Limitations

For our pathohistological data, a single case of PSP-CBS was examined. Therefore, conclusions regarding differences between neuropathological entities underlying CBS cannot be drawn. Lee et al compared patterns of atrophy in AD-CBS, PSP-CBS, and CBD-CBS and found pericentral neurodegeneration regardless of the underlying pathology (Lee et al., 2011). In our cohort of 36 CBS patients with presumably heterogeneous underlying neuropathologic entities, a pattern of pericentral atrophy comparable to the distribution of pathohistological processes in the case of PSP-CBS

was found, suggesting that similar pericentral neurodegenerative processes may be shared between CBS patients with differing neuropathological entities. However, we do not know the distribution of underlying neuropathologies in our sample. Thus, it remains unclear whether the heterogenous vulnerability of microstructural regions within the pericentral region found in our study applies to all underlying entities in the same way.

With follow-up times of up to five years, we provide the longest set of longitudinal morphometric data described in CBS so far. Nevertheless, our longitudinal data have rather heterogenous characteristics with a varying number of time points and follow-up times of between six months and five years. Therefore, our results might be biased toward those patients with longer follow-up times and more included time points. Moreover, patients with follow-ups showed a lower burden of motor symptoms as measured with the United Parkinson's Disease Rating Scale in comparison to patients who did not complete follow-up scans. Thus, the generalizability of our longitudinal results might primarily apply to patients in the early stages of their disease. These limitations, however, lay in the nature of longitudinal studies within such rapidly progressive and severely impairing disease. Nevertheless, they could provide relevant insight into a potentially vulnerable stage of disease which might help in further studying therapeutic intervention effects.

The assessment of somatosensory functions in our study was limited to routine clinical examinations. Future studies should include standardized measures of somatosensory functions to directly investigate the structure-function relationship of the heterogenous vulnerability for neurodegeneration within the primary somatosensory cortex found in our study.

## 5. Conclusion

We provide multimodal in vivo cross-sectional and longitudinal MRI and postmortem pathohistological evidence for a robust pattern of pericentral cortical atrophy in CBS covering the premotor, primary motor, and somatosensory cortical areas as well as the putamen. This pattern respects borders of microstructurally defined functional areas with a selectively less-affected primary somatosensory area 3b.

## Disclosure statement

LD, MS, SR, TA, JF, SF, ASM, KA, and SC have nothing to declare. CJH received honoraria from Abbott. AS has received lecture fees from AbbVie, Boston Scientific, GlaxoSmithKline, MEDA Pharma, St Jude Medical, Medtronic, Teva Pharma, and UCB and served as a consultant for Boston Scientific, Grünenthal, Medtronic, and St Jude Medical.

## CRedit authorship contribution statement

**Lars Dinkelbach:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Software, Visualization, Writing - original draft. **Martin Südmeyer:** Conceptualization, Writing - review & editing, Project administration, Funding acquisition, Supervision. **Christian Johannes Hartmann:** Investigation, Methodology, Writing - review & editing. **Sigrun Roeber:** Writing - review & editing, Investigation. **Thomas Arzberger:** Writing - review & editing, Investigation. **Jörg Felsberg:** Writing - review & editing, Investigation, Validation. **Stefano Ferreira:** Writing - review & editing, Investigation. **Alexia-Sabine Moldovan:** Writing - review & editing, Investigation. **Katrin Amunts:** Conceptualization, Writing - review & editing. **Alfons Schnitzler:** Conceptualization, Writing - review & editing, Supervision. **Svenja Caspers:** Conceptualization, Writing - review & editing, Funding

acquisition, Methodology, Project administration, Resources, Validation, Supervision.

## Acknowledgements

The authors thank all collaborating clinics and donors as well as patients' families who made this study possible. The authors gratefully acknowledge the time granted by the JARA-HPC Vergabegremium for computations on the supercomputer JURECA at Forschungszentrum Juelich. They also thank Peter Billard for his assistance with language editing.

The work received funding through the Initiative and Networking Fund of the Helmholtz Association (SC), and from the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under Grant Agreement No. 785907 (HBP SGA2; KA and SC) and 945539 (HBP SGA3, KA and SC). The BrainNet Germany was supported by the Federal Ministry of Health (Bundesgesundheitsministerium).

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.05.009>.

## References

- Alexander, S.K., Rittman, T., Xuereb, J.H., Bak, T.H., Hodges, J.R., Rowe, J.B., 2014. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 925–929.
- Amadoro, G., Ciotti, M.T., Costanzi, M., Cestari, V., Calissano, P., Canu, N., 2006. NMDA receptor mediates tau-induced neurotoxicity by calpain and ERK/MAPK activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 2892–2897.
- Amunts, K., Zilles, K., 2015. Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron* 88, 1086–1107.
- Arganda-Carreras, I., Kaynig, V., Rueden, C., Eliceiri, K.W., Schindelin, J., Cardona, A., Sebastian Seung, H., 2017. Trainable Weka Segmentation: a machine learning tool for microscopy pixel classification. *Bioinformatics* 33, 2424–2426.
- Armstrong, M.J., Litvan, I., Lang, A.E., Bak, T.H., Bhatia, K.P., Borroni, B., Boxer, A.L., Dickson, D.W., Grossman, M., Hallett, M., 2013. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 80, 496–503.
- Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B (Methodological)* 57, 289–300.
- Bovee, B.F., Lang, A.E., Litvan, I., 2003. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.* 54, S15–S19.
- Bovee, B.F., Maraganore, D.M., Parisi, J.E., Ahlskog, J.E., Graff-Radford, N., Caselli, R.J., Dickson, D.W., Kokmen, E., Petersen, R.C., 1999. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 53, 795.
- Borroni, B., Garibotto, V., Agosti, C., Brambati, S.M., Bellelli, G., Gasparotti, R., Padovani, A., Perani, D., 2008. White matter changes in corticobasal degeneration syndrome and correlation with limb apraxia. *Arch. Neurol.* 65, 796–801.
- Boxer, A.L., Geschwind, M.D., Belfor, N., Gorno-Tempini, M.L., Schauer, G.F., Miller, B.L., Weiner, M.W., Rosen, H.J., 2006. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch. Neurol.* 63, 81–86.
- Braak, H., Del Tredici, K., 2018. Spreading of tau pathology in sporadic Alzheimer's disease along cortico-cortical top-down connections. *Cereb. Cortex* 28, 3372–3384.
- Buckner, R.L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A.F., Marcus, D., Morris, J.C., Snyder, A.Z., 2004. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage* 23, 724–738.
- Caspers, J., Palomero-Gallagher, N., Caspers, S., Schleicher, A., Amunts, K., Zilles, K., 2015. Receptor architecture of visual areas in the face and word-form recognition region of the posterior fusiform gyrus. *Brain Struct. Funct.* 220, 205–219.
- Cohen, J., 1992. A power primer. *Psychol. Bull.* 112, 155–159.
- Crescenzi, R., DeBrosse, C., Nanga, R.P., Byrne, M.D., Krishnamoorthy, G., D'aquila, K., Nath, H., Morales, K.H., Iba, M., Hariharan, H., Lee, V.M.Y., Detre, J.A., Reddy, R., 2017. Longitudinal imaging reveals subhippocampal dynamics in glutamate levels associated with histopathologic events in a mouse model of tauopathy and healthy mice. *Hippocampus* 27, 285–302.
- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9, 179–194.



- de la Vega, A., Chang, L.J., Banich, M.T., Wager, T.D., Yarkoni, T., 2016. Large-scale meta-analysis of human medial frontal cortex reveals tripartite functional organization. *J. Neurosci.* 36, 6553–6562.
- Dickson, D.W., Ahmed, Z., Algom, A.A., Tsuboi, Y., Josephs, K.A., 2010. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr. Opin. Neurol.* 23, 394–400.
- Dutt, S., Binney, R.J., Heuer, H.W., Luong, P., Attygalle, S., Bhatt, P., Marx, G.A., Eloffson, J., Tartaglia, M.C., Litvan, I., McGinnis, S.M., Dickerson, B.C., Kornak, J., Waltzman, D., Voltarelli, L., Schuff, N., Rabinovici, G.D., Kramer, J.H., Jack, C.R., Miller, B.L., Rosen, H.J., Boxer, A.L., 2016. Progression of brain atrophy in PSP and CBS over 6 months and 1 year. *Neurology* 87, 2016–2025.
- Eickhoff, S.B., Heim, S., Zilles, K., Amunts, K., 2006. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* 32, 570–582.
- Eickhoff, S.B., Jbabdi, S., Caspers, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Zilles, K., Behrens, T.E., 2010. Anatomical and functional connectivity of cytoarchitectonic areas within the human parietal operculum. *J. Neurosci.* 30, 6409–6421.
- Fischl, B., Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97, 11050–11055.
- Franzmeier, N., Rubinski, A., Neitzel, J., Kim, Y., Damm, A., Na, D.L., Kim, H.J., Lyoo, C.H., Cho, H., Finsterwalder, S., Duering, M., Seo, S.W., Ewers, M., 2019. Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease. *Brain* 142, 1093–1107.
- Genon, S., Reid, A., Li, H., Fan, L., Müller, V.I., Cieslik, E.C., Hoffstaedter, F., Langner, R., Grefkes, C., Laird, A.R., Fox, P.T., Jiang, T., Amunts, K., Eickhoff, S.B., 2018. The heterogeneity of the left dorsal premotor cortex evidenced by multimodal connectivity-based parcellation and functional characterization. *Neuroimage* 170, 400–411.
- Geyer, S., 2004. The microstructural border between the motor and the cognitive domain in the human cerebral cortex. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 174, I-VIII, 1–89.
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., Roland, P.E., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382, 805–807.
- Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K., 1997. The somatosensory cortex of human: cytoarchitecture and regional distributions of receptor-binding sites. *Neuroimage* 6, 27–45.
- Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K., 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 1. Microstructural organization and interindividual variability. *Neuroimage* 10, 63–83.
- Geyer, S., Schormann, T., Mohlberg, H., Zilles, K., 2000. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 2. Spatial normalization to standard anatomical space. *Neuroimage* 11, 684–696.
- Gibbons, G.S., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q., 2018. Mechanisms of cell-to-cell transmission of pathological tau: a review. *JAMA Neurol.* 76, 101–108.
- Goldenberg, G., 1995. Imitating gestures and manipulating a mannikin—the representation of the human body in ideomotor apraxia. *Neuropsychologia* 33, 63–72.
- Goldenberg, G., 1996. Defective imitation of gestures in patients with damage in the left or right hemisphere. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 61, 176–180.
- Hagler Jr, D.J., Saygin, A.P., Sereno, M.I., 2006. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage* 33, 1093–1103.
- Hellström-Lindahl, E., 2000. Modulation of  $\beta$ -amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation by acetylcholine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 393, 255–263.
- Hömke, L., Amunts, K., Böning, L., Fretz, C., Binkowski, F., Zilles, K., Weder, B., 2009. Analysis of lesions in patients with unilateral tactile agnosia using cytoarchitectonic probabilistic maps. *Hum. Brain Mapp.* 30, 1444–1456.
- Huey, E.D., Pardini, M., Cavanagh, A., Wassermann, E.M., Kapogiannis, D., Spina, S., Ghetti, B., Grafman, J., 2009. Association of ideomotor apraxia with frontal gray matter volume loss in corticobasal syndrome. *Arch. Neurol.* 66, 1274–1280.
- Iwamura, Y., Iriki, A., Tanaka, M., 1994. Bilateral hand representation in the post-central somatosensory cortex. *Nature* 369, 554–556.
- Iwasaki, Y., Yoshida, M., Hattori, M., Goto, A., Aiba, I., Hashizume, Y., Sobue, G., 2004. Distribution of tuft-shaped astrocytes in the cerebral cortex in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 108, 399–405.
- Josephs, K.A., Petersen, R.C., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Whitwell, J.L., Duffy, J.R., Parisi, J.E., Dickson, D.W., 2006. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 66, 41–48.
- Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Dickson, D.W., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Parisi, J.E., Jack, C.R., 2008. Voxel-based morphometry in autopsy proven PSP and CBD. *Neurobiol. Aging* 29, 280–289.
- Kaas, J.H., 2012. *Somatosensory System The Human Nervous System*, 3rd ed. Academic Press, London, United Kingdom, pp. 1074–1109.
- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., Munoz, D.G., 2005. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 128, 1996–2005.
- Kobayashi, S., Tanaka, T., Soeda, Y., Almeida, O.F., Takashima, A., 2017. Local somatodendritic translation and hyperphosphorylation of tau protein triggered by AMPA and NMDA receptor stimulation. *EBioMedicine* 20, 120–126.
- Kouri, N., Whitwell, J.L., Josephs, K.A., Rademakers, R., Dickson, D.W., 2011. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 263–272.
- Lee, S.E., Rabinovici, G.D., Mayo, M.C., Wilson, S.M., Seeley, W.W., DeArmond, S.J., Huang, E.J., Trojanowski, J.Q., Growdon, M.E., Jang, J.Y., Sidhu, M., See, T.M., Karydas, A.M., Gorno-Tempini, M.-L., Boxer, A.L., Weiner, M.W., Geschwind, M.D., Rankin, K.P., Miller, B.L., 2011. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann. Neurol.* 70, 327–340.
- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., Höglinger, G.U., 2016. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Dtsch. Arztebl. Int.* 113, 61–69.
- Ling, H., Kovacs, G.G., Vonsattel, J.P.G., Davey, K., Mok, K.Y., Hardy, J., Morris, H.R., Warner, T.T., Holton, J.L., Revesz, T., 2016. Astroglial pathology predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. *Brain* 139, 3237–3252.
- Ling, H., O'Sullivan, S.S., Holton, J.L., Revesz, T., Massey, L.A., Williams, D.R., Paviour, D.C., Lees, A.J., 2010. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 133, 2045–2057.
- Mahapatra, R.K., Edwards, M.J., Schott, J.M., Bhatia, K.P., 2004. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol.* 3, 736–743.
- Marchand, W.R., Lee, J.N., Thatcher, J.W., Hsu, E.W., Rashkin, E., Suchy, Y., Chelune, G., Starr, J., Barbera, S.S., 2008. Putamen coactivation during motor task execution. *Neuroreport* 19, 957–960.
- McMillan, C.T., Boyd, C., Gross, R.G., Weinstein, J., Finn, K., Toledo, J.B., Rascovsky, K., Shaw, L., Wolk, D.A., Irwin, D.J., Lee, E.B., Trojanowski, J.Q., Grossman, M., 2016. Multimodal imaging evidence of pathology-mediated disease distribution in corticobasal syndrome. *Neurology* 87, 1227–1234.
- Merker, B., 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J. Neurosci. Methods* 9, 235–241.
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Sur, M., Lin, C.S., 1978. Double representation of the body surface within cytoarchitectonic area 3b and 1 in "SI" in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J. Comp. Neurol.* 181, 41–73.
- Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A., Takada, M., 2006. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci. Res.* 56, 300–308.
- Niciu, M.J., Kelmendi, B., Sanacora, G., 2012. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 100, 656–664.
- Ouchi, H., Toyoshima, Y., Tada, M., Oyake, M., Aida, I., Tomita, I., Satoh, A., Tsujihata, M., Takahashi, H., Nishizawa, M., Shimohata, T., 2014. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov. Disord.* 29, 238–244.
- Paviour, D., Schott, J., Stevens, J., Revesz, T., Holton, J., Rossor, M., Lees, A., Fox, N., 2004. Pathological substrate for regional distribution of increased atrophy rates in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1772–1775.
- Poole, A.M., Phillips, E.C., Lau, D.H., Noble, W., Hanger, D.P., 2013. Physiological release of endogenous tau is stimulated by neuronal activity. *EMBO Rep.* 14, 389–394.
- Rebeiz, J.J., Kolodny, E.H., Richardson, E.P., 1968. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch. Neurol.* 18, 20–33.
- Reuter, M., Schmansky, N.J., Rosas, H.D., Fischl, B., 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 61, 1402–1418.
- Revett, T.J., Baker, G.B., Jhamandas, J., Kar, S., 2013. Glutamate system, amyloid  $\beta$  peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. *J. Psychiatry Neurosci.* 38, 6–23.
- Sasaki, K., Shimura, H., Itaya, M., Tanaka, R., Mori, H., Mizuno, Y., Kosik, K.S., Tanaka, S., Hattori, N., 2009. Excitatory amino acid transporter 2 associates with phosphorylated tau and is localized in neurofibrillary tangles of tauopathic brains. *FEBS Lett.* 583, 2194–2200.
- Scheperjans, F., Grefkes, C., Palomero-Gallagher, N., Schleicher, A., Zilles, K., 2005. Subdivisions of human parietal area 5 revealed by quantitative receptor autoradiography: a parietal region between motor, somatosensory, and cingulate cortical areas. *Neuroimage* 25, 975–992.
- Schmitz, T.W., Spreng, R.N., Weiner, M.W., Aisen, P., Petersen, R., Jack, C.R., Jagust, W., Trojanowski, J.Q., Toga, A.W., Beckett, L., 2016. Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nat. Commun.* 7, 13249.
- Schocke, M.F., Waldner, R., Puschban, Z., Kolbitsch, C., Seppi, K., Scherfler, C., Kremser, C., Zschneider, F., Felber, S., Poewe, W., Wenning, G.K., 2000. In vivo magnetic resonance imaging of embryonic neural grafts in a rat model of striatonigral degeneration (multiple system atrophy). *Neuroimage* 12, 209–218.
- Sindou, P., Lesort, M., Couratier, P., Yardin, C., Esclaire, F., Hugon, J., 1994. Glutamate increases tau phosphorylation in primary neuronal cultures from fetal rat cerebral cortex. *Brain Res.* 646, 124–128.
- Smith, R., Schöll, M., Widner, H., van Westen, D., Svenningsson, P., Hägerström, D., Ohlsson, T., Jögi, J., Nilsson, C., Hansson, O., 2017. In vivo retention of 18F-AV-1451 in corticobasal syndrome. *Neurology* 89, 845–853.
- Spina, S., Brown, J.A., Deng, J., Gardner, R.C., Nana, A.L., Hwang, J.-H.L., Gaus, S.E., Huang, E.J., Kramer, J.H., Rosen, H.J., Kornak, J., Neuhaus, J., Miller, B.L., Grinberg, L.T., Boxer, A.L., Seeley, W.W., 2019. Neuropathological correlates of structural and functional imaging biomarkers in 4-repeat tauopathies. *Brain* 142, 2068–2081.
- Südmeyer, M., Pieperhoff, P., Ferrea, S., Krause, H., Groiss, S.J., Elben, S., Wojtecki, L., Zilles, K., Amunts, K., Schnitzler, A., 2012. Longitudinal deformation-based morphometry reveals spatio-temporal dynamics of brain volume changes in patients with corticobasal syndrome. *PLoS one* 7, e41873.
- Toga, A.W., Thompson, P.M., Mori, S., Amunts, K., Zilles, K., 2006. Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 952–966.

- Togo, T., Dickson, D.W., 2002. Tau accumulation in astrocytes in progressive supranuclear palsy is a degenerative rather than a reactive process. *Acta Neuropathol.* 104, 398–402.
- Tsuboi, Y., Josephs, K.A., Boeve, B.F., Litvan, I., Caselli, R.J., Caviness, J.N., Uitti, R.J., Bott, A.D., Dickson, D.W., 2005. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov. Disord.* 20, 982–988.
- Upadhyay, N., Suppa, A., Piattella, M.C., Di Stasio, F., Petsas, N., Colonnese, C., Colosimo, C., Berardelli, A., Pantano, P., 2016. Gray and white matter structural changes in corticobasal syndrome. *Neurobiol. Aging* 37, 82–90.
- Wang, Z., Xia, M., Dai, Z., Liang, X., Song, H., He, Y., Li, K., 2015. Differentially disrupted functional connectivity of the subregions of the inferior parietal lobule in Alzheimer's disease. *Brain Struct. Funct.* 220, 745–762.
- Whitwell, J.L., Jack, C.R., Boeve, B.F., Parisi, J.E., Ahlskog, J.E., Drubach, D.A., Senjem, M.L., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Dickson, D.W., Josephs, K.A., 2010. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 75, 1879–1887.
- Whitwell, J.L., Tosakulwong, N., Schwarz, C.G., Botha, H., Senjem, M.L., Spychalla, A.J., Ahlskog, J.E., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Jack Jr., C.R., Lowe, V.J., Josephs, K.A., 2019. MRI Outperforms [18F] AV-1451 PET as a longitudinal biomarker in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 34, 105–113.
- Wig, G.S., Laumann, T.O., Petersen, S.E., 2014. An approach for parcellating human cortical areas using resting-state correlations. *Neuroimage* 93, 276–291.
- Yamada, K., Holth, J.K., Liao, F., Stewart, F.R., Mahan, T.E., Jiang, H., Cirrito, J.R., Patel, T.K., Hochgräfe, K., Mandelkow, E.-M., Holtzman, D.M., 2014. Neuronal activity regulates extracellular tau in vivo. *J. Exp. Med.* 211, 387–393.
- Zilles, K., Amunts, K., 2010. Centenary of Brodmann's map—conception and fate. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 139–145.
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K., Schleicher, A., 2002. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 587–599.

## **Supplemental Material**

### **Methods**

#### **Image acquisition and processing**

Imaging data were processed in the cross-sectional and longitudinal pipeline of FreeSurfer 6.0.0 (available at <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). In brief, automatic pre-processing steps were performed independently for each subject and included motion correction, transformation to the neuroanatomical Talairach space, the removal of non-brain tissue and intensity normalization (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999). Subsequently, the brain was automatically segmented into gray (GM) and white matter (WM) and the cortical thickness was calculated as the distance between the WM-GM and GM-pial boundary (Fischl and Dale, 2000). Cortical thickness was shown to be a reliable estimate for histologically measured cortical thickness (Cardinale et al., 2014), yielding more sensitive results than voxel-based morphometry (Hutton et al., 2009). Monte Carlo simulation was used to predict the distribution of the maximum cluster size under the null hypothesis (Hagler Jr et al., 2006). The cluster size considered as significant was then corrected for multiple comparisons at  $p < 0.01$ .

Regions of interest (ROI) of microstructurally defined cortical regions were identified using the thresholded probability maps included in the FreeSurfer pipeline based on ten ex-vivo subjects which predict cytoarchitectonically defined areas and were derived from the JuBrain Cytoarchitectonic Atlas (<http://www.jubrain.fz-juelich.de>; (Zilles and Amunts, 2010)) using cortical folding patterns (Fischl et al., 2007). For the cortical ROI-analysis, cortical thicknesses were calculated with respect the unsmoothed surfaces in each individual's native

T1-space. To identify subcortical structures, the brain was non-linearly registered to the probabilistic subcortical atlas included in the FreeSurfer pipeline (Fischl et al., 2002).

Following the longitudinal pipeline of FreeSurfer, an unbiased template for each subject based upon the individual average anatomy over time was created. The steps mentioned above were then initialized with respect to the common information of this template, increasing the accuracy of this method for longitudinal analysis (Reuter et al., 2012).

### **Statistical analyses**

P-values were FDR-corrected using R version 3.6.2. All other statistical analyses were conducted using SPSS Statistics 25 (International Business Machines Corporation, Armonk, USA).

### **Pathohistology in one patient with PSP-CBS**

In 2009, a 70-year-old male presented himself at the Department of Neurology of the Düsseldorf University Hospital with progressive dystonia of the right upper limb as well as rigidity of the right leg. Sensory functioning was impaired regarding pallesthesia and proprioception. Tests of higher cerebral functions revealed a prominent limb apraxia while general cognition was preserved (MMSE: 28). The symptoms were lacking a prominent treatment effect after application of 200mg L-Dopa (UPDRS III, off 45, on 44). Consequently, the diagnosis of CBS was made in accordance with the Mayo Criteria of CBS (Boeve et al., 2003). The recently published criteria for the clinical spectrum of PSP allow the retrospective classification as possible PSP-CBS (O1, P3, A2, C3; (Höglinger et al., 2017)). The patient died 33 months after initial clinical presentation following a history of recurring pneumonia. He had provided written informed consent for using his brain tissue and medical records for scientific purposes under the auspices of the “Brain Net” project of the Center for Neuropathology and Prion Research, Ludwig Maximilian University of Munich, Germany.

### **Tissue collection and neuropathologic examination**

The autopsy was conducted within 24 hours after death. For the neuropathologic diagnosis, an extensive panel of conventional (hematoxylin-eosin, Gallyas (Gallyas, 1979)) and immunohistochemistry (Tau AT-8,  $\beta$ -amyloid 4G8, alpha-synuclein, TDP-43, FUS) stains were performed in several regions throughout the left hemisphere. Specific tau-positive astrocytic lesions (tufted astrocytes) and oligodendrocytic lesions (coiled bodies) were found within the precentral gyrus and various subcortical, brainstem and cerebellar regions, leading to the neuropathologic diagnosis of PSP. Secondary findings include alterations associated with argyrophilic grain disease (AGD, neuropil grains) and AD (neuropil threads and neurofibrillary tangles) which were found in transentorhinal and entorhinal regions, consistent with early stages of the diseases (AGD: Stage 1 (Saito et al., 2004), AD: Stage II (Braak et al., 2006)). No signs of  $\beta$ -amyloid, alpha-synuclein, TDP-43 or FUS deposits were detected.

### **Tissue preparation**

The brain was removed from the skull and the whole right hemisphere was fixed in 4% formalin and embedded *in toto* in paraffin. The whole hemisphere was cut into serial coronal sections (20 $\mu$ m thickness). Each 240th section (equivalent to 4.8mm distance between investigated sections) was mounted on a glass slide, stained using a modified silver stain (Merker, 1983) and digitized at a resolution of 1 $\mu$ m per pixel. Cytoarchitectonic areas of the primary somatosensory cortex (1, 2, 3a, 3b), the primary motor cortex (4), the premotor cortex (6), and the primary visual cortex (V1) were identified by an experienced neuroanatomist (SC) in accordance with published criteria (Amunts et al., 2000; Geyer, 2004; Geyer et al., 1996; Geyer et al., 1999; Grefkes et al., 2001).

### **Quantification of tufted astrocytes**

To compare histopathological changes with in-vivo measures of cortical thickness, the density of tufted astrocytes was quantified in the whole right hemisphere along the cortical ribbon. Afterwards, the mean density of tufted astrocytes was calculated in selected microstructural pericentral areas and compared with the longitudinal change of cortical thickness within regions of interest defined by probability maps of the same microstructural regions.

The whole isocortical ribbon was marked and tiles of 1,000x1,000 pixels (corresponding to 1x1mm) were extracted. Tiles were visually checked and excluded from further analysis in cases of pronounced artifacts related to staining or cutting (e.g. overlaps). (Trans)entorhinal regions were not included due to AGD or AD associated changes. In total, 20 sections with an average amount of 1,064 tiles along the cortical ribbon per section were analyzed.

To quantify tufted astrocytes within each histological brain section reliably and independent of the observer, a machine-based learning approach was established using the Trainable Weka Segmentation tool v3.2.20 (Arganda-Carreras et al., 2017). This tool allows automatic segmentation of images based on a manually segmented training set of images and has been used for a wide range of applications, including neuropathological (Roberts et al., 2017) and neuroanatomical (Morawski et al., 2017) studies. To detect tufted astrocytes, a random-forest classifier was trained by marking tufted astrocytes and normal cortex in a set of 16 1x1mm tiles. A tufted astrocyte was defined by a star-like arrangement of tufted fibers branching from an astrocytic perikaryon with a diameter of approx. 20-25 $\mu$ m (Hauw et al., 1990; Iwasaki et al., 2004). The resulting classifier was used to detect areas for which the presence of tufted astrocytes was suspected in all tiles along the cortical ribbon (see Supplemental Fig. 1). To account for multiple overlapping tufted astrocytes, larger areas were broken into smaller areas using watershed segmentation. Each unit containing more than 300 pixels (corresponding to a round-shaped unit with a diameter of 19.5 $\mu$ m) was counted as one tufted astrocyte (see Supplemental Figure 1). All analyses were conducted using the Fiji processing distribution of

ImageJ1.51. For segmentation, the processing capacity of the JURECA high-performance computing cluster of the Jülich Supercomputing Center was used. For histopathological data, a p-value < .05 (two-tailed) was considered as statistically significant.

### **In-vivo cortical thickness via surface-based MRI processing**

At initial presentation and after 26 months, the patient participated in an MRI-based clinical follow-up study. In brief, high resolution (0.75mm) T1-weighted images were obtained on the same 3T Tim-TRIO MRI scanner as used for the group study and processed using the automated longitudinal pipeline of FreeSurfer 6.0.0. The change in cortical thickness was calculated and compared area-wise with the tufted astrocyte count by applying the Spearman's rank correlation.

### **References**

- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., Zilles, K., 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space—where and how variable? *Neuroimage* 11(1), 66-84.
- Arganda-Carreras, I., Kaynig, V., Rueden, C., Eliceiri, K.W., Schindelin, J., Cardona, A., Sebastian Seung, H., 2017. Trainable Weka Segmentation: a machine learning tool for microscopy pixel classification. *Bioinformatics* 33(15), 2424-2426.
- Boeve, B.F., Lang, A.E., Litvan, I., 2003. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Annals of neurology* 54(S5), S15-S19.
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., Del Tredici, K., 2006. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta neuropathologica* 112(4), 389-404.
- Cardinale, F., Chinnici, G., Bramerio, M., Mai, R., Sartori, I., Cossu, M., Russo, G.L., Castana, L., Colombo, N., Caborni, C., 2014. Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements. *Neuroinformatics* 12(4), 535-542.
- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9(2), 179-194.

Fischl, B., Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97(20), 11050-11055.

Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B.T., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K., 2007. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cerebral cortex* 18(8), 1973-1980.

Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Van Der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33(3), 341-355.

Fischl, B., Sereno, M.I., Dale, A.M., 1999. Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9(2), 195-207.

Gallyas, F., 1979. Silver staining of myelin by means of physical development. *Neurological research* 1(2), 203-209.

Geyer, S., 2004. The microstructural border between the motor and the cognitive domain in the human cerebral cortex, *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*. Springer, pp. 1-89.

Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., Roland, P.E., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382(6594), 805-807.

Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K., 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 1. Microstructural organization and interindividual variability. *Neuroimage* 10(1), 63-83.

Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., Zilles, K., 2001. Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage* 14(3), 617-631.

Hagler Jr, D.J., Saygin, A.P., Sereno, M.I., 2006. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *Neuroimage* 33(4), 1093-1103.

Hauw, J.-J., Verny, M., Delaere, P., Cervera, P., He, Y., Duyckaerts, C., 1990. Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging. *Neuroscience letters* 119(2), 182-186.

Höglinger, G.U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K.A., Lang, A.E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J.L., 2017. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The Movement Disorder Society criteria. *Movement Disorders* 32(6), 853-864.



- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., Weiskopf, N., 2009. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage* 48(2), 371-380.
- Iwasaki, Y., Yoshida, M., Hattori, M., Goto, A., Aiba, I., Hashizume, Y., Sobue, G., 2004. Distribution of tuft-shaped astrocytes in the cerebral cortex in progressive supranuclear palsy. *Acta neuropathologica* 108(5), 399-405.
- Merker, B., 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of neuroscience methods* 9(3), 235-241.
- Morawski, M., Kirilina, E., Scherf, N., Jäger, C., Reimann, K., Trampel, R., Gavriilidis, F., Geyer, S., Biedermann, B., Arendt, T., 2017. Developing 3D microscopy with CLARITY on human brain tissue: Towards a tool for informing and validating MRI-based histology. *NeuroImage*.
- Reuter, M., Schmansky, N.J., Rosas, H.D., Fischl, B., 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 61(4), 1402-1418.
- Roberts, T.A., Hyare, H., Agliardi, G., Hipwell, B., d'Esposito, A., Ianus, A., Breen-Norris, J.O., Ramasawmy, R., Taylor, V., Atkinson, D., 2017. Quantitation of brain tumour microstructure response to Temozolomide therapy using non-invasive VERDICT MRI. *bioRxiv*, 182675.
- Saito, Y., Ruberu, N.N., Sawabe, M., Arai, T., Tanaka, N., Kakuta, Y., Yamanouchi, H., Murayama, S., 2004. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 63(9), 911-918.
- Zilles, K., Amunts, K., 2010. Centenary of Brodmann's map—conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience* 11(2), 139-145.

**Supplemental Table 1. Longitudinal morphometric changes of selected brain regions in CBS patients and healthy controls**

Region	CBS (n = 18)						CON (n = 18)			
	Baseline	12 months		last follow-up		Baseline	12 months			
<b>Cortical regions of interest</b>										
Area 1	2036.9 ±81.1	1996.8 ±84.3	1922.7 ±101.0	2253.7 ±46.9	2236.2 ±44.6					
Area 2	1918.7 ±55.0	1878.9 ±63.5	1855.3 ±67.4	2207.7 ±37.2	2186.8 ±31.5					
Area 3a	1665.4 ±20.4	1639.1 ±19.6	1588.3 ±37.7	1774.7 ±32.1	1769.2 ±31.3					
Area 3b	1528.8 ±24.1	1511.6 ±23.5	1477.7 ±36.3	1584.3 ±31.9	1611.3 ±36.7					
Area 4	2266.8 ±44.8	2231.1 ±55.4	2129.2 ±63.2	2441.1 ±66.4	2401.6 ±66.1					
Area 6	2389.5 ±59.8	2358.2 ±67.8	2262.4 ±88.9	2581.4 ±48.4	2575.4 ±45.2					
<b>Subcortical regions</b>										
Thalamus	6232.0 ±173.5	6066.4 ±200.1	5738.7 ±213.7	6760.4 ±222.3	6750.7 ±222.6					
Putamen	4156.0 ±132.0	4021.7 ±142.7	3799.4 ±162.6	5036.6 ±162.5	5024.5 ±182.1					
Pallidum	1670.6 ±45.5	1694.3 ±41.5	1714.5 ±40.9	1896.1 ±76.1	1927.5 ±74.1					
Amygdala	1455.6 ±50.4	1458.1 ±52.9	1398.1 ±52.7	1604.0 ±63.5	1622.7 ±64.0					
Accumbens	411.3 ±19.0	403.5 ±19.5	369.1 ±20.2	453.9 ±23.6	449.8 ±27.5					

Mean ± standard error of the mean of the thickness (in  $\mu\text{m}$ , for cortical regions) and volume (in  $\text{mm}^3$ , for subcortical structures) of n=18 patients and n=18 healthy controls. In patients, the clinically dominant brain hemisphere contralateral to the clinically more affected body side was considered, in the group of one-to-one matched controls the corresponding hemisphere in each case was chosen. To compare patients and controls despite varying follow-up patterns, morphometric data of the follow-up which was closest to a 12 month follow-up (time to follow-up mean±SD in months; patients: 10.7±2.0; controls 11.7±3.4, range 6-24 months) is shown. In CBS patients, longer follow-ups of up to 59 months were available and the morphometric data of the latest available time-points are presented (mean±SD; time to last follow-up in months: 21.3±15.4). CBS = corticobasal syndrome; CON = healthy control subjects.

**Supplemental Table 2. Results of linear mixed models for longitudinal morphometric changes in CBS patients and healthy controls**

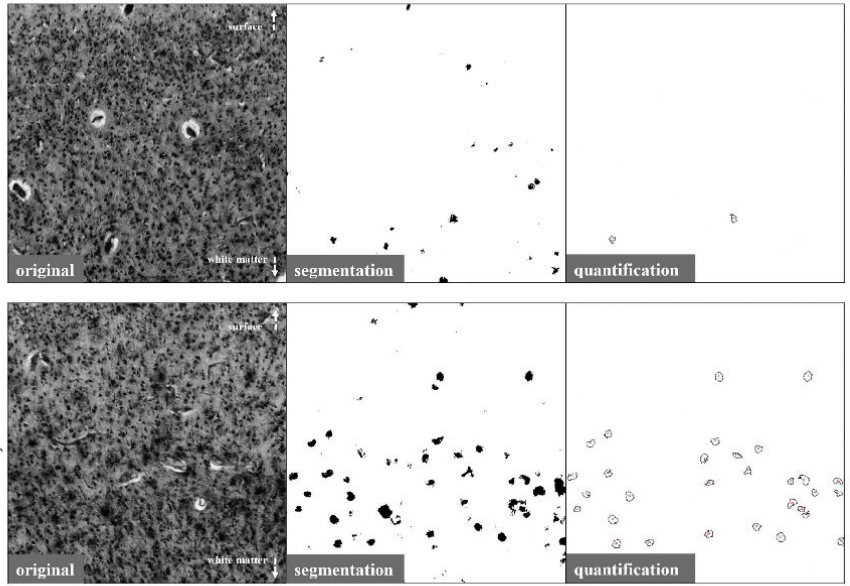
Region	time*group						time*region					
	t value	estimate	95% confidence interval		p-value <sup>a</sup>		t value	estimate	95% confidence interval		p-value <sup>b</sup>	
			lower bound	higher bound	uncorrected	FDR-corrected			lower bound	higher bound	uncorrected	FDR-corrected
<b>Cortical regions of interest</b>												
Area 1	-2.892	-7.2	-12.1	-2.3	0.005	0.009	-6.114	-8.8	-11.6	-6.0	<0.001	<0.001
Area 2	-1.005	-1.6	-4.8	+1.6	0.317	0.350	-3.426	-5.0	-7.9	-2.1	0.001	0.002
Area 3a	-2.938	-3.7	-6.2	-1.2	0.004	0.008	-0.861	-1.3	-4.1	1.6	0.390	0.409
Area 3b	-3.221	-5.1	-8.2	-1.9	0.002	0.004						
Area 4	-1.914	-4.9	-10.0	+0.2	0.060	0.085	-0.931	-1.2	-3.8	1.4	0.352	0.379
Area 6	-2.998	-7.2	-12.1	-2.4	0.005	0.009	-3.614	-5.2	-8.0	-2.4	<0.001	0.001
<b>Subcortical regions</b>												
Thalamus	-5.800	-23.2	-31.4	-15.2	<0.001	<0.001						
Putamen	-4.701	-17.7	-25.4	-10.1	<0.001	<0.001						
Pallidum	-0.246	-0.4	-3.9	+3.1	0.807	0.807						
Amygdala	-4.079	-5.2	-7.7	-2.6	<0.001	<0.001						
Accumbens	-1.764	-1.6	-3.4	+2.2	0.082	0.112						

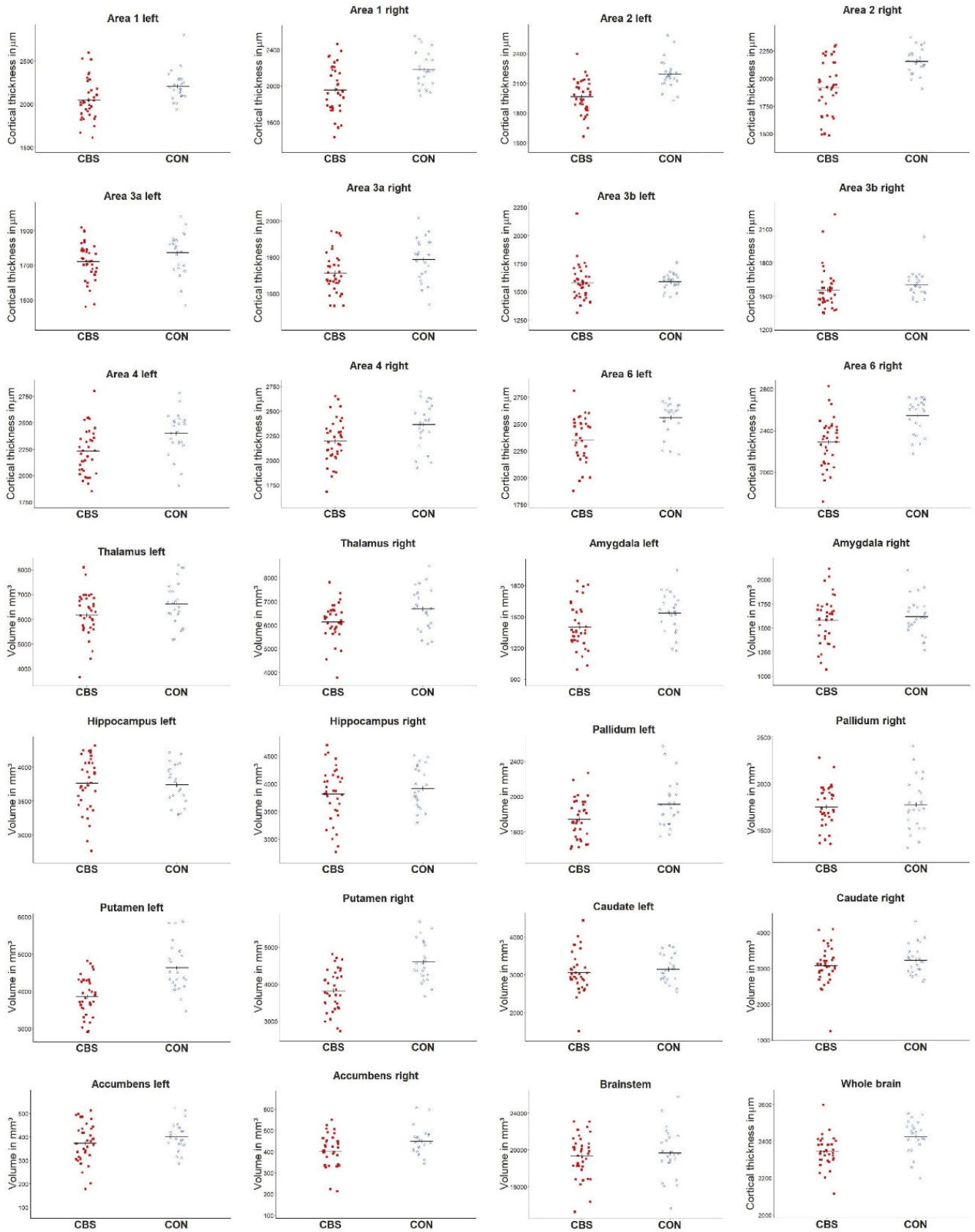
<sup>a</sup> To analyze group differences in changes over time, multiple linear mixed models were calculated within each region and the resulting statistics of the fixed effect for the interaction of group and time are shown. <sup>b</sup> To analyze differences of changes over time between cortical regions, a linear mixed model within patients was calculated and the resulting statistics of the fixed effect for the interaction of region and time with area 3b as the reference region are shown. FDR-corrected p-values < 0.05 were considered as statistically significant. CBS = corticobasal syndrome; CON = healthy control subjects; FDR = False Discovery Rate.

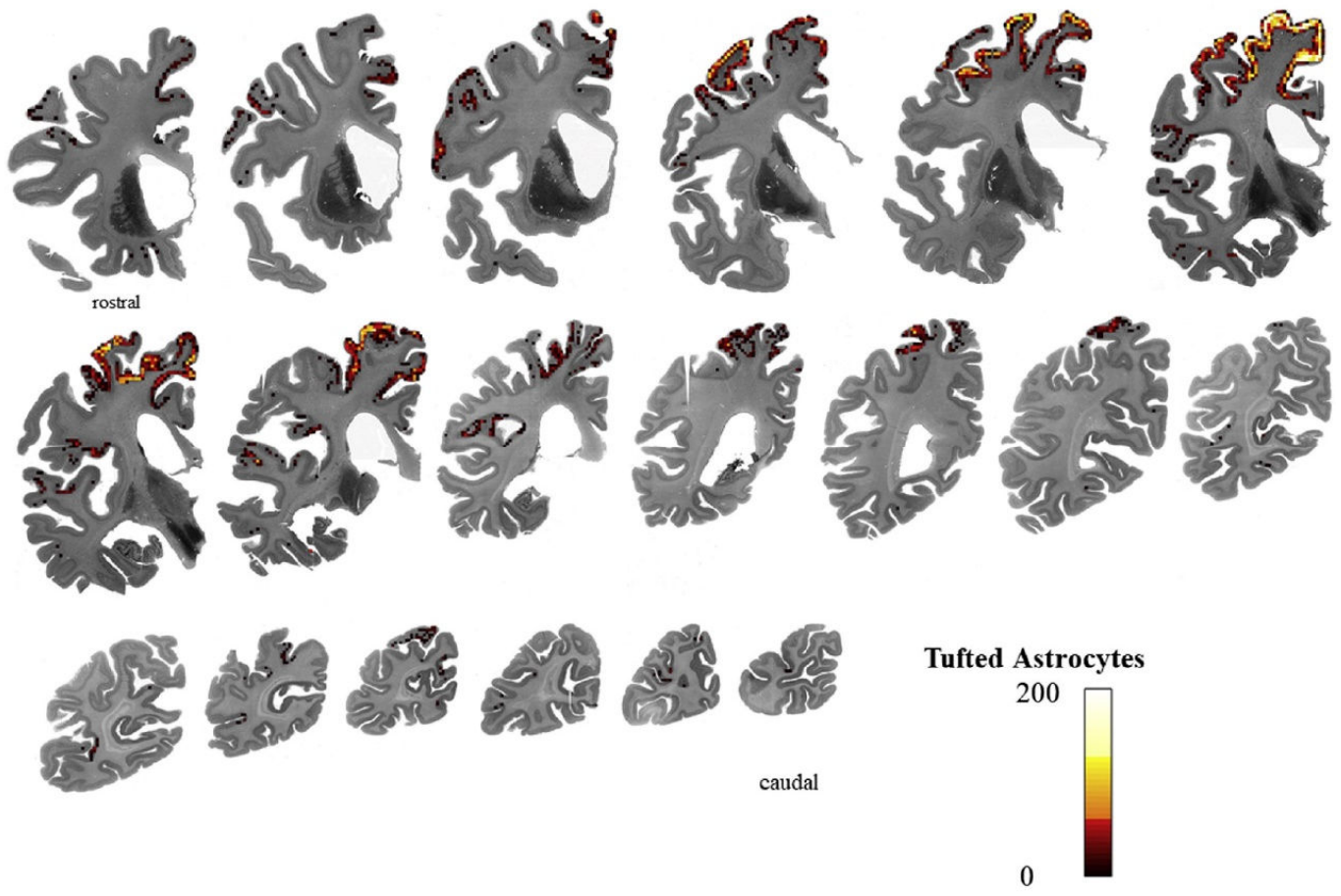
A



B







### **3 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit konnte konsistent über verschiedene Modalitäten hinweg nachweisen, dass die neurodegenerativen Prozesse des CBS nicht ein einfaches fronto-parietales Gefälle widerspiegeln, sondern die Vulnerabilität des Kortex spezifisch für zytoarchitektonisch definierte Regionen ist. Dabei zeigte sich insbesondere eine Resilienz der primär somatosensorischen Area 3b, während sich in der benachbarten Zentralregion ausgeprägte Atrophie nachweisen ließ. Zudem konnte erstmals unter Einsatz eines neuartigen Ansatzes mittels maschinellen Lernens im Rahmen einer pathohistologischen Fallstudie ein direkter quantitativer Vergleich *in-vivo* gemessener Atrophie und *post-mortem* definierter pathohistologischer Prozesse erfolgen: Beide Methoden zeigten eine gute Übereinstimmung und bekräftigen somit die Bedeutung MR-morphometrischer Methoden zur Untersuchung pathologischer Prozesse des CBS.

Die Erkenntnisse der Studie können dabei helfen, das Verständnis der Pathogenese der dem CBS zu Grunde liegenden Prozesse zu erweitern und haben direkte Implikationen für die Auswahl und Bedeutung MR-morphometrischer Biomarker im Rahmen von krankheitsmodifizierenden Interventionsstudien.

#### **3.1 Atrophie bei CBS betrifft spezifisch zytoarchitektonisch definierte Areale**

Sowohl in der *whole-brain* als auch in der ROI-basierten Analyse zeigte sich im Rahmen der Querschnittstudie bei den 36 CBS-Patienten im Vergleich zu den 24 Kontrollprobanden bihemisphärisch eine ausgeprägte fronto-parietale Atrophie. Diese umfasste bilateral die prämotorische Area 6, die primär motorische Area 4 und die primär somatosensorischen Areale 1 und 2 sowie die rechte primär somatosensorische Area 3a. Bemerkenswerterweise zeigte sich bihemisphärisch eine Aussparung der Atrophie der Zentralregion im Bereich der hinteren Wand des Sulcus centralis. Die Ränder dieser Aussparung stimmten dabei mit der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte der primär somatosensorischen Area 3b überein. Kongruent konnte auch in der ROI-basierten Analyse kein signifikanter Unterschied in der kortikalen Dicke der Area 3b zwischen CBS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden gefunden werden. In der longitudinalen Studie an 18 CBS-Patienten und 18 Kontrollprobanden konnte dieses Muster weitestgehend bestätigt werden: Auch hier zeigte sich eine Atrophie der Zentralregion im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sowie eine signifikant höhere Atrophierate in der krankheitsdominierenden Hemisphäre der

primär somatosensorischen Areale 1 und 2 sowie der prämotorischen Area 6 im Vergleich zur primär somatosensorischen Area 3b. In der pathohistologischen Fallstudie blieb die primär somatosensorische Area 3b ebenfalls sowohl longitudinal *in-vivo* als auch *post-mortem* von der Pathologie ausgespart. Histologisch zeigte dabei das Auftreten büschelig aufgetriebener Astrozyten, sogenannter *tufted astrocytes*, kein kontinuierliches Befallsmuster der Zentralregion, sondern eine scharfkantige Demarkation betroffener Areale. Die Grenzen dieser Areale stimmten dabei mit den Grenzen zytoarchitektonisch definierter Areale überein. Auch hier zeigte sich eine selektive Aussparung der primär somatosensorischen Area 3b.

### 3.1.1 Selektive Neurodegeneration als mögliches Korrelat der spezifischen sensorischen Defizite des CBS

Die Dysfunktion kortikal sensorischer Funktionen stellt eines der Hauptmerkmale des CBS dar (Armstrong et al., 2013; Boeve et al., 2003; Levin et al., 2016; Mahapatra et al., 2004; Matsuda et al., 2020). Dabei zeigt sich typischerweise ein Verlust integrativer taktiler Funktionen, beispielsweise eine erschwerte Erkennung von Objekten alleine durch Abtasten (Matsuda et al., 2020), während primäre taktile Modalitäten in der Regel unbeeinträchtigt bleiben (Levin et al., 2016; Mahapatra et al., 2004). Der primär somatosensorische Kortex befindet sich im rostralen Anteil des Parietallappens und beinhaltet makroskopisch den Gyrus postcentralis und die kaudale Wand des Sulcus centralis (Kaas, 2004). Mikroskopisch lässt er sich anhand unterschiedlicher Zellarchitektur in die Areale 3a, 3b, 1 und 2 (von rostral nach kaudal) unterteilen (Kaas, 2004). Area 3b grenzt rostral an Area 3a und kaudal an Area 1 und erhält Afferenzen von kutanen Mechanorezeptoren (Kaas, 2004). Area 3b bildet somit den eigentlichen primär somatosensorischen Kortex (Kaas, 2004). Area 3a grenzt innerhalb des Sulcus centralis an den primär motorischen Kortex (Area 4) und erhält insbesondere Afferenzen von Muskelspindeln (Kaas, 2004). Die Aktivität innerhalb der Area 3a wird zudem abhängig von zukünftig beabsichtigten Bewegungen moduliert (Kaas, 2004). Area 1 prozessiert bereits die Information kutaner Mechanorezeptoren auf einer höheren Verarbeitungsebene, während Area 2 taktile und propriozeptive Informationen integriert (Kaas, 2004). In der vorliegenden Studie zeigte sich multimodal eine Beteiligung der Areale 1 und 2 an den Krankheitsprozessen des CBS, während die Area 3b selektiv ausgespart blieb. Area 3a zeigte hingegen im Querschnitt nur in der rechten Hemisphäre MR-morphometrisch eine Atrophie und pathohistologisch einen nachweisbaren, allerdings geringeren Befall mit



*tufted astrocytes* als die Area 1. Die selektive Atrophie von Arealen, welche sensorische Informationen auf einer höheren Verarbeitungsebene integrieren, wie die Area 1 und 2, könnte somit das neuroanatomische Korrelat des klinischen Verlustes integrativer taktiler Fähigkeiten wie der Astereognosie darstellen. Die primär somatosensorische Area 3b blieb sowohl im Querschnitt als auch pathohistologisch von den Krankheitsprozessen des CBS ausgespart. Analog zeigen CBS-Patienten auch klinisch in der Regel keine Beeinträchtigung der primären taktilen Funktionen (Levin et al., 2016; Mahapatra et al., 2004). Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit somit erstmals eine selektive Beteiligung von zytoarchitektonisch definierten Arealen innerhalb des primär somatosensorischen Kortex bei CBS-Patienten als potenzielles Korrelat der spezifischen Beeinträchtigung taktiler Funktionen des klinischen Phänotyps des CBS nachgewiesen werden.

### 3.1.2 Vergleich mit vorhergehenden morphometrischen Studien

Subkortikal zeigten sich in der vorliegenden Studie bei CBS-Patienten im Vergleich zu den teilnehmenden Kontrollprobanden signifikant geringere Volumina von Strukturen der Basalganglien, speziell des bilateralen Putamens und linken Pallidums, des Nucleus accumbens, des Thalamus bilateral sowie der linken Amygdala. Longitudinal ließen sich für den Thalamus, das Putamen und die Amygdala ebenfalls höhere Atrophieraten bei CBS-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden nachweisen. Analog dazu zeigten vorherige Studien ebenfalls eine Beteiligung des Putamens (Boxer et al., 2006; Dutt et al., 2016; Südmeyer et al., 2012; Upadhyay et al., 2016), des Pallidums (Dutt et al., 2016; Südmeyer et al., 2012), des Thalamus (Borrioni et al., 2008; Huey et al., 2009; Südmeyer et al., 2012), des Nucleus accumbens (Upadhyay et al., 2016) sowie der Amygdala (Upadhyay et al., 2016). Eine Atrophie des Nucleus caudatus, wie in vorherigen Studien wiederholt beschrieben (Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009), konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Eine fehlende Beteiligung des Nucleus caudatus beim CBS wurde allerdings ebenfalls von Upadhyay und Kollegen beschrieben (Upadhyay et al., 2016). Ähnlich zu der vorliegenden Studie (mittlere Erkrankungsdauer 2,5 Jahre) untersuchten auch Upadhyay et al. (2016) CBS-Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 2,6 Jahren und somit in relativ frühen Stadien der Erkrankung, während Erkrankungsdauern von fünf Jahren oder mehr in den anderen Studien berichtet wurden (Boxer et al., 2006; Huey et al., 2009). Somit könnte die Diskrepanz der Ergebnisse durch eine Beteiligung des Nucleus caudatus in späteren Krankheitsstadien erklärt werden.

Das in der vorliegenden Studie identifizierte kortikale fronto-parietale Atrophiemuster beim CBS steht im Wesentlichen im Einklang mit den Ergebnissen vorhergehender Studien (Borroni et al., 2008; Boxer et al., 2006; Dutt et al., 2016; Huey et al., 2009; Lee et al., 2011; Matsuda et al., 2020; McMillan et al., 2016; Südmeyer et al., 2012; Upadhyay et al., 2016; Whitwell et al., 2010). Eine selektive Aussparung innerhalb des primär somatosensorischen Kortex im Bereich der Area 3b wie in der vorliegenden Studie wurde jedoch zuvor noch nicht beschrieben. In zwei Studien, welche *whole-brain* die kortikale Dicke zwischen CBS-Patienten und gesunden Kontrollprobanden verglichen, zeigte sich eine Atrophie im Bereich des Sulcus centralis (McMillan et al., 2016; Upadhyay et al., 2016). Beide Studien beschrieben die Ergebnisse jedoch auf Basis von Lappen, Gyri und Sulci und somit auf makroskopischer und nicht mikrostrukturell definierter Arealebene. Es scheint daher möglich, dass durch die somit erfolgte Integration von Informationen benachbarter zytoarchitektonisch definierter Areale die hier beschriebene selektive Beteiligung innerhalb des primär somatosensorischen Kortex nicht erfasst werden konnte.

### 3.1.3 Bedeutung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten

Es wird angenommen, dass die Ausbreitung neurodegenerativer Erkrankungen aus dem Formenkreis der Tauopathien innerhalb des menschlichen Gehirns entlang funktioneller Netzwerke erfolgt (Franzmeier et al., 2019; Seeley et al., 2009). Sowohl mittels Mikroelektrodenableitungen im Tiermodell (Iwamura et al., 1994; Merzenich et al., 1978) als auch auf Grundlage funktioneller MR-Methoden im Menschen (de la Vega et al., 2016; Eickhoff et al., 2006; Eickhoff et al., 2010; Genon et al., 2018), konnte gezeigt werden, dass sich die funktionellen Eigenschaften zwischen zytoarchitektonisch definierten Arealen unterscheiden und die Grenzen von Arealen mit ähnlichen funktionellen Eigenschaften mit den Grenzen mikrostrukturell definierter Areale konvergieren. Neben funktionellen Eigenschaften berücksichtigen zytoarchitektonisch definierte Areale auch die unterschiedlichen Rezeptorbesetzungen und somit die variierenden neurochemischen Umgebungen entlang des Kortex (J. Caspers et al., 2015; S. Caspers et al., 2013; Geyer, Schleicher, & Zilles, 1997; Toga, Thompson, Mori, Amunts, & Zilles, 2006; Zilles & Amunts, 2009; Zilles et al., 2002). Mithilfe zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten kann die interindividuelle Variabilität der Regionen berücksichtigt und deren Lage und Größe im stereotaktischen Raum dargestellt werden (Amunts et al., 2020; Amunts & Zilles, 2015; Fischl et al., 2007).

Die Definition von Zielregionen (sog. ROIs) im Rahmen MR-basierter Studien ist hochrelevant zur Reduktion der Anzahl der notwendigen statistischen Vergleiche, zur Integration von Informationen aus Regionen, von denen ähnliche Eigenschaften angenommen werden, und somit insgesamt zur Erhöhung der Teststärke und Aussagekraft MR-basierter Studien. Mit der wachsenden Verfügbarkeit zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten wurden diese auch zunehmend zur Beschreibung krankheitsspezifischer Atrophiemuster neurodegenerativer Erkrankungen genutzt, beispielsweise im Rahmen des Morbus Alzheimer (Blair, Lasiecka, Patrie, Barrett, & Druzgal, 2020; Schmitz & Spreng, 2016; Wang et al., 2015) oder des Morbus Parkinson (Schulz, Pagano, Bonfante, Wilson, & Politis, 2018). Dabei konnte gezeigt werden, dass Atrophien durch zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten reliabel erfasst und bereits nach kurzen Zeiträumen relevante Unterschiede detektiert werden können (Blair et al., 2020). Beim CBS verwendete bisher lediglich eine Studie zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten (Südmeyer et al., 2012). Diese untersuchte mittels Volumen-basierter MR-Morphometrie longitudinal das Atrophiemuster von sechs CBS-Patienten, welche teilweise mit der Studienpopulation der hier vorliegenden Studie überlappen (Südmeyer et al., 2012). Analog zu der aktuellen Studie konnte trotz der methodischen Differenzen ebenfalls eine selektive Beteiligung von Regionen entlang des Sulcus centralis nachgewiesen werden: In der Studie von Südmeyer und Kollegen zeigte sich eine signifikante Atrophie in der primär motorischen Area 4, der prämotorischen Area 6 sowie der primär somatosensorischen Area 3a (Südmeyer et al., 2012). Die primär somatosensorischen Areale 1, 2 und 3b zeigten keine signifikante Atrophie (Südmeyer et al., 2012). In der vorliegenden Studie konnte multimodal ein Atrophiemuster des CBS beschrieben werden, welches eine spezifische Beteiligung zytoarchitektonisch definierter Areale zeigte. Dabei zeigten sich in der pathohistologischen Fallstudie *post-mortem* scharfe Grenzen pathohistologischer Veränderungen, welche mit den Grenzen zytoarchitektonischer Areale übereinstimmten. Bereits *in-vivo* zeigten sich dabei unter Verwendung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten im selben Patienten neurodegenerative Veränderungen der *post-mortem* pathohistologisch nachgewiesenen veränderten Areale. Auch in der gruppenbasierten Quer- und Längsschnittstudie konnten unter Verwendung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten vergleichbare Regionen-spezifische Atrophiemuster beschrieben werden. Durch Kombination von Quer- und Längsschnittuntersuchungen im Gruppenvergleich *in-vivo* sowie der pathohistologischen Fallstudie *in-vivo* und *post-mortem* verdeutlicht die vorliegende Arbeit

somit multimodal die Relevanz der Verwendung mikrostrukturell definierter und damit funktionell relevanter Gehirnregionen für die Beschreibung pathologischer Prozesse des CBS.

#### 3.1.4 Implikationen für Biomarker interventioneller Studien

MR-morphometrische Maße sind als sekundärer Endpunkt in klinisch-interventionellen Studien neurodegenerativer Erkrankungen weit verbreitet und wurden sowohl in bereits abgeschlossenen (Boxer et al., 2014) als auch derzeit laufenden Studien (ClinicalTrials.gov identifier: NCT03658135; NCT03297177) bei CBS oder verwandten Tauopathien unabhängig vom therapeutischen Ansatz verwendet. Die Zielregionen der MR-Morphometrie in diesen Studien sind dabei uneinheitlich und verwenden üblicherweise Hirnatlanten mit makroanatomischen Definitionen der Zielregionen. Prinzipiell liegen die Vorteile von MR-morphometrischen Maßen gegenüber rein klinisch definierten Endpunkten unter anderem in i) einer potenziell höheren Messgenauigkeit und somit möglicherweise höheren Effektstärke; ii) der Möglichkeit, den Krankheitsprogress in gegebenenfalls besonders suszeptiblen präklinischen Phasen der Erkrankung zu erfassen, sowie iii.) der möglichen besseren Standardisierbarkeit von bildgebenden Methoden über mehrere Testzentren hinweg (van Eimeren et al., 2019).

Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten ermöglichen es, morphometrische Veränderungen auf der Ebene funktionell und neurochemisch relevanter Regionen zu beschreiben und dabei die interindividuelle Variabilität der Größe und Lokalisation der Regionen zu berücksichtigen (Amunts et al., 2020; Amunts & Zilles, 2015). Es existiert eine wachsende Anzahl weiterer Hirnatlanten auf Basis anderer Modalitäten, beispielsweise der funktionellen oder strukturellen Konnektivität (Amunts & Zilles, 2015; Fan et al., 2016; Schaefer et al., 2018). Auch wenn die Grenzen der durch unterschiedliche Modalitäten definierten Areale teilweise mit den Grenzen zytoarchitektonisch definierter Areale konvergieren, existieren systematische Unterschiede zwischen den jeweiligen Modalitäten (de la Vega et al., 2016; Eickhoff, Yeo, & Genon, 2018). Die Zytoarchitektur stellt dabei eine wesentliche Organisationsebene zwischen molekularer-mikroanatomischer und meso-makroanatomischer Organisation dar. Die verschiedenen Hirnatlanten spiegeln spezifische Eigenschaften des menschlichen Gehirns wider (Eickhoff et al., 2018). Die Untersuchung der konvergierenden und divergierenden Anteile kann weiteren Aufschluss über die (Patho-)Physiologie des menschlichen Gehirnes liefern (Eickhoff et al., 2018). Die vorliegende Studie deutet darauf hin, dass die

neurodegenerativen Prozesse beim CBS spezifisch für zytoarchitektonisch-mikrostrukturell definierte Areale sind. Die Verwendung solcher mikrostrukturell definierten Areale könnte somit verhindern, dass durch die Integration von Informationen benachbarter Areale, beispielsweise durch Hirnatlanten auf der Makro-Ebene, Informationen verloren gehen und so relevante Unterschiede nicht detektierbar sind. Zukünftige Studien sollten daher prüfen, ob sich mikrostrukturell definierte Areale, wie zum Beispiel auf Grundlage zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten, als gemeinsame Beschreibungsebene von Therapieeffekten in interventionellen klinischen Studien eignen und dabei gegebenenfalls Hirnatlanten auf Basis weiterer Modalitäten einbeziehen.

### **3.2 Translationale Betrachtung von Neurodegeneration: Implikationen der pathohistologischen Fallstudie**

Bei einem Patienten mit *in-vivo* klinisch definiertem CBS und *post-mortem* neuropathologisch definierter PSP erfolgten sowohl longitudinale, hochauflösende strukturelle MRT-Untersuchungen mit einem Untersuchungsabstand von 26 Monaten als auch histopathologische Untersuchungen des Hirngewebes einer Hemisphäre. Dieses wurde auf Ebene histologischer Ganzhirn-Gewebsschnitte beobachterunabhängig durch einen neu implementierten Ansatz mittels maschinellen Lernens auf das Vorliegen von sog. *tufted astrocytes* untersucht, welche als pathologisches Charakteristikum der PSP gelten und im Rahmen der Erkrankung einen degenerativen Prozess darstellen (Togo & Dickson, 2002). Dabei zeigte sich, dass die Verteilung der *tufted astrocytes* entlang des Kortex keineswegs homogen war, sondern diese den Begrenzungen zytoarchitektonischer Regionen folgt. Insbesondere demarkierte sich eine scharfe Kante des Befalls zwischen der nicht betroffenen primär somatosensorischen Area 3b und den stark betroffenen dorsal angrenzenden somatosensorischen Arealen 1 und 2 sowie der frontal angrenzenden primär motorischen Area 4 und der prämotorischen Area 6. Somit ließ sich das bereits in der Querschnitts- sowie longitudinalen Studie gezeigte arealspezifische Degenerationsmuster der CBS ebenfalls in der pathohistologischen Fallstudie nachweisen.

#### **3.2.1 Maschinelles Lernen zur pathohistologischen Analyse**

Der Begriff maschinelles Lernen subsumiert all jene Prozesse der künstlichen Intelligenz, bei dem eine Rechenmaschine auf Basis bestehender Daten ein Modell generiert und auf Basis dieses Modells das Verständnis der bestehenden Daten verbessert oder Vorhersagen

über zukünftige Ereignisse trifft (Wiens & Shenoy, 2018). Vor dem Hintergrund sukzessive steigender Rechenkapazitäten wird maschinelles Lernen zunehmend auch im medizinischen Kontext angewandt, insbesondere im Bereich der bildgebenden Methoden (Mateos-Pérez et al., 2018).

In der vorliegenden Studie wurde das auf der *open source* Plattform *Fiji* (Schindelin et al., 2012) aufbauende *Trainable Weka Segmentation tool* v3.2.20 (Arganda-Carreras et al., 2017) verwendet, um die kortikalen *tufted astrocytes* bei der pathohistologischen Fallstudie eines Patienten mit klinisch definiertem CBS und pathologisch diagnostizierter PSP automatisch und somit beobachterunabhängig zu erkennen und zu quantifizieren. *Tufted astrocytes* stellen ein charakteristisches neuropathologisches Korrelat der PSP dar (Dickson et al., 2010). Vermutlich repräsentieren sie neurodegenerative Prozesse im Rahmen der Erkrankung (Togo & Dickson, 2002). Sie demaskieren insbesondere mit versilbernden Färbungen (Dickson et al., 2010; Iwasaki et al., 2004) und eignen sich daher zur vergleichenden Betrachtung von zytoarchitektonischen Merkmalen des Kortex beispielsweise mit Hilfe zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten des JulichBrain-Atlas, welcher ebenfalls unter zur Hilfenahme versilbernder Färbemethoden erstellt wurde (Amunts et al., 2020).

Das *Trainable Weka Segmentation tool* v3.2.20 (Arganda-Carreras et al., 2017) wurde bereits in einer Vielzahl kürzlich veröffentlichter histologischer Studien, unter anderem neuroanatomischer Arbeiten (Morawski et al., 2018) verwendet. Das Tool ermöglicht es, Bilder automatisch in zuvor angegebene Kategorien (beispielsweise in a.) *tufted astrocyte* und b.) unauffälliger Kortex) zu segmentieren (Arganda-Carreras et al., 2017). Dazu werden dem Tool zunächst manuell segmentierte Beispielbilder präsentiert. Durch *Fiji*-eigene Bildverarbeitungsmethoden wird jedes Bild manipuliert und somit verschiedene Bildeigenschaften abgeleitet (Arganda-Carreras et al., 2017). Jeder Pixel des Bildes erhält somit einen Vektor bestehend aus Ausprägungsmerkmalen hinsichtlich dieser Bildeigenschaften (Arganda-Carreras et al., 2017). Durch die vorgegebene manuelle Segmentierung wird jeder Pixel einer Kategorie zugeordnet (Arganda-Carreras et al., 2017). Mittels eines durch das Tool erstellten Sortieralgorithmus (dem sog. *classifier*) wird auf Basis der manuell eingezeichneten Segmente auf Grundlage der Bildeigenschaftsvektoren jedem Pixel eine Wahrscheinlichkeit zugeordnet, zu der jeweiligen Kategorie zu gehören (Arganda-Carreras et al., 2017). Der Sortieralgorithmus kann nun nach dem Lernprozess durch Darbietung manuell segmentierter Bilder auf neue

Bilder angewandt werden und diese reliabel und beobachterunabhängig in die zuvor angegebenen Kategorien segmentieren (Arganda-Carreras et al., 2017).

Die Anwendung dieses Ansatzes zur Quantifizierung kortikaler *tufted astrocytes* innerhalb von Ganzhirnschnitten erforderte mehrere, aufeinander aufbauende Implementierungsschritte, für die die jeweilig notwendigen Softwareprogramme eigens für die vorliegende Studie programmiert worden sind. Zunächst musste der Kortex entlang des kortikalen Bandes innerhalb der Ganzhirnschnitte erfasst und in einzelne 1.000x1.000 Pixel (entsprechend 1x1mm) umfassende Kacheln unterteilt werden. Insgesamt entstanden so ca. 20.000 Kacheln, welche anschließend den rechenaufwendigen Prozess der Segmentierung durchlaufen konnten. Zur Ökonomisierung wurden diese Rechenprozesse parallelisiert und auf dem *high-performance computing cluster* JURECA des Forschungszentrums Jülich durchgeführt. Die resultierenden segmentierten Bilder mussten anschließend in eine Punktzahl der Dichte des *tufted astrocytes* Befalls übersetzt werden. Dazu wurden größere Areale, welche verdächtig für das Vorliegen von *tufted astrocytes* waren, zunächst mittels Wasserscheidentransformation in kleinere Bereiche unterteilt. Resultierende Bereiche größer als 300 Pixel wurden anschließend als *tufted astrocyte* gewertet und flossen in die Punktzahl der *tufted astrocyte* Dichte ein. Diese Punktzahl wurde schließlich wieder der jeweiligen Lokalisation entlang des kortikalen Bandes zugeordnet und mittels Übertrags auf eine Farbskala farblich auf dem Kortex der Ganzhirnschnitte abgebildet.

Insgesamt stellt das in der vorliegenden Studie neu implementierte Vorgehen des maschinellen Lernens einen neuartigen Ansatz zur Quantifizierung histopathologischer Prozesse des CBS dar und ermöglicht es, bisherige Schwächen hinsichtlich der Objektivität, Standardisierbarkeit und Geschwindigkeit des konventionellen Ansatzes mittels manuellen Zählens zu überwinden.

### 3.2.2 Kombination aus *in-vivo* und *post-mortem* Analysen

Trotz des breiten Einsatzes MR-morphometrischer Methoden in Klinik und Forschung neurodegenerativer Erkrankungen sind Forschungsarbeiten selten, welche eine direkte Assoziation von Ergebnissen der MR-Bildgebung mit zu Grunde liegenden histopathologischen Veränderungen etablieren. Diese histopathologische Validierung ist jedoch notwendig, um die Ergebnisse MR-basierter Studien interpretieren zu können. Das Fehlen einer direkten Validierung der Bildgebung mit *post-mortem* erfasster Art und Verteilung pathologischer Veränderungen wurde wiederholt als Schwachpunkt

bildgebender Methoden als Biomarker für atypische Parkinsonerkrankungen beschrieben (van Eimeren et al., 2019; Whitwell et al., 2017). Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der *post-mortem* gemessenen Akkumulation von Tau-Proteinen in ausgewählten Hirnregionen und der *in-vivo* mittels MR-Morphometrie gemessenen Atrophie bei Patienten mit PSP und CBD besteht (Spina et al., 2019).

In der hier vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass sich die longitudinale MR-Bildgebung als Surrogatmarker histopathologischer Veränderungen auch auf Einzelpatientenebene eignen könnte. Zudem konnten mittels des neu etablierten maschinellen Lernens die histopathologischen Veränderungen des gesamten Kortex einer Hemisphäre kartiert werden. Hierbei zeigte sich ein diskontinuierliches Befallsmuster mit einer scharf begrenzten Aussparung der somatosensorischen Area 3b. Insgesamt sind diese Befunde der pathohistologischen Fallstudie im Einklang mit dem in der Gruppenstudie gezeigten Atrophiemuster des CBS und bestärken die Relevanz einer mikrostrukturellen Betrachtungsweise neurodegenerativer Prozesse.

### **3.3 Implikationen für die Pathogenese des CBS**

In der vorliegenden Studie konnte multimodal gezeigt werden, dass sich die Krankheitsprozesse des CBS nicht kontinuierlich fronto-parietal über den Kortex erstrecken, sondern die Vulnerabilität für pathologische Veränderungen spezifisch für zytoarchitektonische Areale ist. So zeigte beispielsweise die auf der kaudalen Wand des Sulcus centralis gelegene primär somatosensorische Area 3b MR-morphometrisch im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden keine Hinweise für eine Atrophie, während die frontal angrenzenden primär und prämotorischen Areale 4 und 6 sowie die parietal angrenzenden primär somatosensorischen Areale 1 und 2 signifikant von den pathologischen Veränderungen des CBS betroffen waren. Auch longitudinal zeigte sich in den Arealen 1, 2 und 6 ein rascherer Untergang des Kortex als in der Area 3b. In der pathohistologischen Fallstudie konnte gezeigt werden, dass diese Selektivität für zytoarchitektonische Areale scharf begrenzt ist und sich nicht nur MR-morphometrisch, sondern auch pathohistologisch nachweisen lässt. Neben den bereits im Abschnitt 3.1.4 dargelegten Implikationen für die methodische Herangehensweise klinischer Studien fordern diese Erkenntnisse auch das bisherige pathophysiologische Verständnis der Genese des CBS heraus.



In einem aktuellen Konzept der Pathogenese von Tauopathien wird davon ausgegangen, dass sich fehlgefaltete Tauproteine von Zelle zu Zelle innerhalb des Gehirns ausbreiten (Gibbons, Lee, & Trojanowski, 2018). Ähnlich wie bei Prionenerkrankungen wird angenommen, dass fehlgefaltete Tau-Proteine in einer Zelle die Fehlfaltung des Tau-Proteins einer verbundenen Zelle induzieren (Gibbons et al., 2018). Im Unterschied zu Prionenerkrankungen gibt es jedoch keine Hinweise für eine Mensch-zu-Mensch oder Tier-zu-Mensch Übertragung pathologischer Tau-Proteine (Gibbons et al., 2018). Dieses Konzept lässt zunächst eine kontinuierliche Ausbreitung der Pathologie entlang des Kortex vermuten, anders als die in der vorliegenden Studie dargelegte Regionen-spezifische Atrophie. Durch eine Erweiterung des Konzeptes könnten jedoch ebenfalls die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit erklärt werden. Zwei mögliche Erklärungsansätze für ein Ausbreitungsmuster, welches auf zytoarchitektonischen Arealen beruht, sind dabei i.) die Ausbreitung entlang variierender subkortikal-kortikaler Verbindungen sowie ii.) unterschiedliche neurochemische Milieus, welche die Vulnerabilität für Zell-zu-Zell Übertragungen modulieren.

Innerhalb des primär somatosensorischen Kortex unterscheiden sich die strukturellen Verbindungen der primär somatosensorischen Areale 1, 2, 3a und 3b deutlich (Kaas, 2004). Funktionell gilt die primär somatosensorische Area 3b als der wesentliche Anteil des primär somatosensorischen Kortex, während die Areale 3a, 1 und 2 bereits Informationen auf einer höheren Verarbeitungsebene integrieren (s. Abschnitt 3.1.1). Beispielsweise ließ sich am Tiermodell nachweisen, dass sich das Aktivitätsmuster der primär somatosensorischen Areale 3a und 1 auf einen sensorischen Reiz durch eine assoziierte motorische Antwort modulieren lässt, während das Aktivitätsmuster der primär somatosensorischen Area 3b unabhängig vom motorischen Antwortverhalten ist (Nelson, 1984). Entsprechend erhält die Area 3b hauptsächlich thalamo-kortikale Afferenzen, während die Areale 1 und 2 Informationen zahlreicher subkortiko-kortikaler und kortiko-kortikaler Verbindungen erhalten (Kaas, 2004). In einer pathohistologischen Fallserie wurden die Taumengen unterschiedlicher Hirnregionen zwischen Patienten mit präklinischer und fortgeschrittener CBD verglichen (Ling et al., 2016). Hierbei zeigten sich in frühen Krankheitsstadien die größten Tauablagerungen im Striatum (Ling et al., 2016). Die Autoren schlossen, dass die Basalganglienschleife eines der ersten betroffenen Systeme im Rahmen dieser Erkrankung darstellt (Ling et al., 2016). Im Einklang mit diesen Ergebnissen konnten wir auch in der vorliegenden Arbeit eine ausgeprägte Atrophie des Putamens bei CBS-Patienten sowohl im

Querschnitt als auch longitudinal feststellen. Projektionen des Putamens erreichen unter anderem sowohl prämotorische, primär motorische als auch primär somatosensorische Kortizes (Leh, Ptito, Chakravarty, & Strafella, 2007; Lehericy et al., 2004), also diejenigen makroskopisch definierten kortikalen Regionen, welche in der vorliegenden Arbeit bei CBS-Patienten sowohl im Querschnitt als auch longitudinal und pathohistologisch betroffen waren. Unterschiede in den strukturellen Verbindungen zwischen den unterschiedlichen zytoarchitektonisch definierten Arealen des primär somatosensorischen Kortex und dem Striatum könnten somit die anatomische Grundlage eines selektiven Befalls des Kortex darstellen. Diese Unterschiede wurden jedoch noch nicht genügend in bisherigen Konnektom-Studien untersucht und sollten somit in zukünftigen Studien adressiert werden.

Zahlreiche Studien legen nahe, dass sich hyperphosphoryliertes pathologisches Tau nicht nur entlang von Zell-zu-Zell Verbindungen ausbreitet, sondern dass die Akkumulation des pathologischen Tau-Proteins auch maßgeblich durch das neurochemische Milieu beeinflusst wird. Die Menge des hyperphosphorylierten Taus variiert beispielsweise in Abhängigkeit umgebender Neurotransmitterkonzentration, Neurotransmittertransportern oder des neuronalen Aktivitätsniveaus (Arendt, Holzer, Gertz, & Brückner, 1999; Pooler, Phillips, Lau, Noble, & Hanger, 2013; Sasaki et al., 2009; Sindou et al., 1994). Glutamat stellt einen ubiquitär vorkommenden, exzitatorischen Neurotransmitter des menschlichen zentralen Nervensystems dar (Niciu, Kelmendi, & Sanacora, 2012). Glutamat und die glutamaterg vermittelte neuronale Aktivierung wurde mit diversen neurodegenerativen Prozessen, beispielsweise nach Schlaganfällen, aber auch bei Epilepsie oder bei dementiellen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Choi, 1988; Mehta, Prabhakar, Kumar, Deshmukh, & Sharma, 2013). Zahlreiche Studien legen auch einen Zusammenhang zwischen Glutamat und der Entstehung, Freisetzung und Übertragung hyperphosphorylierten Tau-Proteins nahe. *In-vitro* konnte gezeigt werden, dass Glutamat die Phosphorylierung von Tau-Proteinen induziert und somit die Entstehung pathologischen Taus begünstigt (Sindou et al., 1994). Sowohl *in-vitro* als auch im *in-vivo* Mäusemodell führt glutamaterg neuronale Aktivität zur Freisetzung von Tau in den transsynaptischen Spalt und fördert somit eine mögliche Verbreitung des Tau-Proteins von Zelle zu Zelle (Pooler et al., 2013; Yamada et al., 2014). Eine *post-mortem* Studie an Gehirnen von AD-, PSP- und CBD-Patienten zeigte, dass der Glutamat Transporter Typ 1 (GLT-1) direkt mit hyperphosphoryliertem Tau interagiert (Sasaki et al., 2009). Der

hauptsächlich auf Astrozyten lokalisierte GLT-1 ist verantwortlich für die Beseitigung von Glutamat aus dem transsynaptischen Spalt und wurde bereits als Zielstruktur für krankheitsmodifizierende Therapien diskutiert (Kim et al., 2011; Lin, Kong, Cuny, & Glicksman, 2012).

Mit der Zytoarchitektur variiert auch die neurochemische Umgebung wie beispielsweise die Rezeptorbesetzung innerhalb des Kortex, beide reflektieren zusammen die unterschiedlichen funktionellen Ansprüche an die jeweiligen Regionen (J. Caspers et al., 2015; S. Caspers et al., 2013; Geyer et al., 1997; Toga et al., 2006; Zilles & Amunts, 2009; Zilles et al., 2002). Die variierende Rezeptorarchitektur innerhalb des primär somatosensorischen Kortex des Menschen wurde im Rahmen einer Autoradiographie-Studie beschrieben (Geyer et al., 1997). In dieser Technik werden radioaktiv markierte neuropharmakologische Stoffe verwendet, um auf die Dichte und Verteilung von Neurotransmitter-Rezeptoren zu schließen (Zilles & Amunts, 2009; Zilles, Qü, Köhling, & Speckmann, 1999; Zilles, Qü, Schleicher, & Luhmann, 1998). Die primär somatosensorische Area 3b wies dabei insbesondere eine hohe Dichte von [3H]-Ketanserin- und eine niedrige Dichte von L-[3H]-Glutamat-Bindestellen auf, welches auf eine hohe Dichte von Serotonin- und eine niedrige Dichte von Glutamatrezeptoren in dieser Region schließen lässt (Geyer et al., 1997). Hingegen wiesen die primär somatosensorischen Arealen 1 und 2 eine deutlich größere Dichte von L-[3H]-Glutamat-Bindestellen auf (Geyer et al., 1997). Es kann demnach angenommen werden, dass die Vulnerabilität für glutamaterg vermittelte Neurotoxizität stark innerhalb des Kortex variiert und somit einen möglichen Erklärungsansatz für die hier gezeigte selektive Vulnerabilität zytoarchitektonisch definierter Areale für neurodegenerative Prozesse des CBS darstellt.

Alles in allem basiert die Pathogenese der Tauopathien auf Prozessen, welche spezifisch für zytoarchitektonisch definierte Areale sind. Eine mikrostrukturelle Betrachtungsweise zur Studie neurodegenerativer Prozesse des CBS scheint somit einer makroskopisch definierten Betrachtungsweise überlegen. Es bedarf jedoch zukünftiger Studien, um die für diese Zytoarchitektur spezifische Vulnerabilität relevanten Prozesse zu identifizieren.

### **3.4 Limitationen der vorliegenden Studie**

Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten wurden lediglich klinisch, nicht jedoch neuropathologisch klassifiziert, eine Ausnahme stellt die pathohistologische Fallstudie dar, in der ein Patient mit PSP-CBS berücksichtigt werden konnte. Die

Verteilung der zu Grunde liegenden Neuropathologien der CBS-Patienten in der vorliegenden Studie bleibt somit unklar, ebenso ob die hier erlangten Erkenntnisse sich ohne Weiteres auf alle zu Grunde liegenden Pathologien übertragen lassen. Es muss dabei jedoch berücksichtigt werden, dass aktuell keine klinischen Kriterien existieren, um die zu Grunde liegenden Neuropathologien *in-vivo* zu differenzieren. Es ist daher anzunehmen, dass sich zukünftige Studien am klinischen Erscheinungsbild des CBS orientieren und die zu Grunde liegenden Neuropathologien, in der Regel aus dem Formenkreis der Tauopathien, gemeinsam adressiert werden.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie stellen die variablen Untersuchungszeiträume der longitudinalen Studie dar: Insgesamt wurden Folgeuntersuchungen eingeschlossen, welche je nach Patienten einen Zeitraum von sechs bis 59 Monaten umfassten. Auch waren die Patienten der longitudinalen Studie im Vergleich zu den Patienten der Querschnittsstudie motorisch weniger stark beeinträchtigt, sodass die Ergebnisse der Langzeitstudie womöglich nur auf Patienten in frühen Krankheitsstadien oder mit langsamem Voranschreiten der Erkrankung übertragbar sind.

Die selektive Beteiligung primär somatosensorischer Areale unter Aussparung der primär somatosensorischen Area 3b könnte das neuroanatomische Korrelat der selektiven Beeinträchtigung integrativer taktiler Funktionen unter Erhalt der primären sensorischen Wahrnehmung bei CBS-Patienten darstellen. Dennoch wurden taktile Funktionen in der vorliegenden Studie nicht systematisch untersucht, sodass die Untersuchung dieser Annahme mit den Daten der vorliegenden Studie nicht möglich ist und in zukünftigen Studien adressiert werden sollte.

### **3.5 Fazit**

Die vorliegende Studie konnte multimodal ein spezifisches Befallsmuster des CBS auf Basis mikrostrukturell definierter Gehirnregionen nachweisen und dieses Muster im Rahmen einer pathohistologischen Fallstudie validieren. Dabei zeigte sich ein diskontinuierlicher fronto-parietaler Befall primär motorischer, prämotorischer sowie primär somatosensorischer Areale. Die primär somatosensorische Area 3b blieb sowohl MR-morphometrisch von Atrophie als auch von pathohistologischen Veränderungen ausgespart. Das Befallsmuster stimmte dabei mit den Grenzen zytoarchitektonisch definierter Regionen überein. Es ist daher anzunehmen, dass Regionen-spezifische Eigenschaften die Vulnerabilität für die pathophysiologischen Prozesse des CBS

modulieren, eine Erkenntnis, welche die bisherigen pathophysiologischen Konzepte des CBS erweitert. Darüber hinaus könnte die vorliegende Studie dabei helfen, Zielregionen für die Evaluation eines Behandlungserfolges in zukünftigen, krankheitsmodifizierenden interventionellen Studien zu definieren und die Bedeutung von mikrostrukturell definierten Gehirnarealen zur *in-vivo* Beschreibung von Krankheitsprozessen bei neurodegenerativen Erkrankungen zu unterstreichen.

## 4 Literatur

- Alexander, S. K., Rittman, T., Xuereb, J. H., Bak, T. H., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(8), 925-929.
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., & Zilles, K. (2020). Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369(6506), 988-992.
- Amunts, K., Schleicher, A., & Zilles, K. (2007). Cytoarchitecture of the cerebral cortex—more than localization. *Neuroimage*, 37(4), 1061-1065.
- Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086-1107.
- Arendt, T., Holzer, M., Gertz, H.-J., & Brückner, M. K. (1999). Cortical load of PHF-tau in Alzheimer's disease is correlated to cholinergic dysfunction. *Journal of Neural Transmission*, 106(5-6), 513-523.
- Arganda-Carreras, I., Kaynig, V., Rueden, C., Eliceiri, K. W., Schindelin, J., Cardona, A., & Seung, H. S. (2017). Trainable Weka Segmentation: a machine learning tool for microscopy pixel classification. *Bioinformatics*, 33(15), 2424-2426.
- Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., . . . Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80(5), 496-503.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, 7(4), 254-266.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851.
- Ashby, F. G. (2011). *Statistical Analysis of FMRI Data*. Cambridge, United States: MIT Press.
- Blair, J. C., Lasiecka, Z. M., Patrie, J., Barrett, M. J., & Druzgal, T. J. (2020). Cytoarchitectonic Mapping of MRI Detects Rapid Changes in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, 11(241), 1-14.
- Boeve, B. F., Lang, A. E., & Litvan, I. (2003). Corticobasal Degeneration and Its Relationship to Progressive Supranuclear Palsy and Frontotemporal Dementia. *Annals of Neurology*, 54(S5), S15-S19.
- Boeve, B. F., Maraganore, D. M., Parisi, J. E., Ahlskog, J. E., Graff-Radford, N., Caselli, R. J., . . . Petersen, R. C. (1999). Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology*, 53(4), 795-800.
- Borroni, B., Garibotto, V., Agosti, C., Brambati, S. M., Bellelli, G., Gasparotti, R., . . . Perani, D. (2008). White Matter Changes in Corticobasal Degeneration Syndrome and Correlation With Limb Apraxia. *Archives of Neurology*, 65(6), 796-801.

- Boxer, A. L., Geschwind, M. D., Belfor, N., Gorno-Tempini, M. L., Schauer, G. F., Miller, B. L., . . . Rosen, H. J. (2006). Patterns of Brain Atrophy That Differentiate Corticobasal Degeneration Syndrome From Progressive Supranuclear Palsy. *Archives of neurology*, *63*(1), 81-86.
- Boxer, A. L., Lang, A. E., Grossman, M., Knopman, D. S., Miller, B. L., Schneider, L. S., . . . Morimoto, B. H. (2014). Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet Neurology*, *13*(7), 676-685.
- Budka, H., Aguzzi, A., Brown, P., Brucher, J. M., Bugiani, O., Gullotta, F., . . . Weller, R. O. (1995). Neuropathological Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Other Human Spongiform Encephalopathies (Prion Diseases). *Brain Pathology*, *5*(4), 459-466.
- Burrell, J. R., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Cognition in Corticobasal Syndrome and Progressive Supranuclear Palsy: A Review. *Movement Disorders*, *29*(5), 684-693.
- Buxbaum, L. J., Kyle, K., Grossman, M., & Coslett, H. B. (2007). Left inferior parietal representations for skilled hand-object interactions: evidence from stroke and corticobasal degeneration. *Cortex*, *43*(3), 411-423.
- Caspers, J., Palomero-Gallagher, N., Caspers, S., Schleicher, A., Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Receptor architecture of visual areas in the face and word-form recognition region of the posterior fusiform gyrus. *Brain Structure and Function*, *220*(1), 205-219.
- Caspers, S., Schleicher, A., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., & Zilles, K. (2013). Organization of the Human Inferior Parietal Lobule Based on Receptor Architectonics. *Cerebral Cortex*, *23*(3), 615-628.
- Chahine, L. M., Rebeiz, T., Rebeiz, J. J., Grossman, M., & Gross, R. G. (2014). Corticobasal syndrome: Five new things. *Neurology: Clinical Practice*, *4*(4), 304-312.
- Choi, D. W. (1988). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, *1*(8), 623-634.
- Clarkson, M. J., Cardoso, M. J., Ridgway, G. R., Modat, M., Leung, K. K., Rohrer, J. D., . . . Ourselin, S. (2011). A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *Neuroimage*, *57*(3), 856-865.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D Intersubject Registration of MR Volumetric Data in Standardized Talairach Space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *18*(2), 192-205.
- Coughlin, D., & Irwin, D. J. (2017). Emerging Diagnostic and Therapeutic Strategies for Tauopathies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *17*(9), 72.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *Neuroimage*, *9*(2), 179-194.

- de la Vega, A., Chang, L. J., Banich, M. T., Wager, T. D., & Yarkoni, T. (2016). Large-Scale Meta-Analysis of Human Medial Frontal Cortex Reveals Tripartite Functional Organization. *Journal of Neuroscience*, *36*(24), 6553-6562.
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2016). Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *42*(1), 33-50.
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., . . . Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980.
- Dickson, D. W., Ahmed, Z., Algom, A. A., Tsuboi, Y., & Josephs, K. A. (2010). Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Current Opinion in Neurology*, *23*(4), 394-400.
- Dickson, D. W., Bergeron, C., Chin, S., Duyckaerts, C., Horoupian, D., Ikeda, K., . . . Mirra, S. (2002). Office of Rare Diseases Neuropathologic Criteria for Corticobasal Degeneration. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *61*(11), 935-946.
- Dinkelbach, L., Südmeyer, M., Hartmann, C. J., Roeber, S., Arzberger, T., Felsberg, J., . . . Caspers, S. (2020). Somatosensory area 3b is selectively unaffected in corticobasal syndrome: Combining MRI and histology. *Neurobiology of Aging*, *94*, 89-100.
- Dutt, S., Binney, R. J., Heuer, H. W., Luong, P., Attygalle, S., Bhatt, P., . . . Boxer, A. L. (2016). Progression of brain atrophy in PSP and CBS over 6 months and 1 year. *Neurology*, *87*(19), 2016-2025.
- Eickhoff, S. B., Heim, S., Zilles, K., & Amunts, K. (2006). Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage*, *32*(2), 570-582.
- Eickhoff, S. B., Jbabdi, S., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Zilles, K., & Behrens, T. E. J. (2010). Anatomical and Functional Connectivity of Cytoarchitectonic Areas within the Human Parietal Operculum. *Journal of Neuroscience*, *30*(18), 6409-6421.
- Eickhoff, S. B., Yeo, B. T. T., & Genon, S. (2018). Imaging-based parcellations of the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 672-686.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). *3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes*. Paper presented at the 1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, San Francisco, CA, USA.
- Fan, L., Li, H., Zhuo, J., Zhang, Y., Wang, J., Chen, L., . . . Jiang, T. (2016). The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, *26*(8), 3508-3526.



- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(20), 11050-11055.
- Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B. T. T., . . . Zilles, K. (2007). Cortical Folding Patterns and Predicting Cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1973-1980.
- Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *Neuroimage*, *9*(2), 195-207.
- Fleury, V., Brindel, P., Nicastro, N., & Burkhard, P. R. (2018). Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland. *Parkinsonism and Related Disorders*, *54*, 30-39.
- Franzmeier, N., Rubinski, A., Neitzel, J., Kim, Y., Damm, A., Na, D. L., . . . Ewers, M. (2019). Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease. *Brain*, *142*(4), 1093-1107.
- Genon, S., Reid, A., Li, H., Fan, L., Müller, V. I., Cieslik, E. C., . . . Eickhoff, S. B. (2018). The heterogeneity of the left dorsal premotor cortex evidenced by multimodal connectivity-based parcellation and functional characterization. *Neuroimage*, *170*, 400-411.
- Geyer, S., Schleicher, A., & Zilles, K. (1997). The Somatosensory Cortex of Human: Cytoarchitecture and Regional Distributions of Receptor-Binding Sites. *Neuroimage*, *6*(1), 27-45.
- Gibbons, G. S., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2018). Mechanisms of Cell-to-Cell Transmission of Pathological Tau: A Review. *JAMA Neurology*, *76*(1), 101-108.
- Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20-25.
- Greve, D. N., & Fischl, B. (2018). False Positive Rates in Surface-based Anatomical Analysis. *Neuroimage*, *171*, 6-14.
- Grijalvo-Perez, A. M., & Litvan, I. (2014). Corticobasal degeneration. *Seminars in Neurology*, *34*(2), 160-173.
- Höglinger, G. U. (2018). Is it Useful to Classify Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration as Different Disorders? No. *Movement Disorders Clinical Practice*, *5*(2), 141-144.
- Huey, E. D., Pardini, M., Cavanagh, A., Wassermann, E. M., Kapogiannis, D., Spina, S., . . . Grafman, J. (2009). Association of ideomotor apraxia with frontal gray matter volume loss in corticobasal syndrome. *Archives of Neurology*, *66*(10), 1274-1280.
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., . . . Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging–Alzheimer's Association

- guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), 1-13.
- Iwamura, Y., Iriki, A., & Tanaka, M. (1994). Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. *Nature*, 369(6481), 554-556.
- Iwasaki, Y., Yoshida, M., Hattori, M., Goto, A., Aiba, I., Hashizume, Y., & Sobue, G. (2004). Distribution of tuft-shaped astrocytes in the cerebral cortex in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathologica*, 108(5), 399-405.
- Josephs, K. A., Petersen, R. C., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Whitwell, J. L., Duffy, J. R., . . . Dickson, D. W. (2006). Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology*, 66(1), 41-48.
- Kaas, J. H. (2004). Somatosensory System. In G. Paxinos & J. K. Mai (Eds.), *The Human Nervous System (Second Edition)* (pp. 1059-1092). London, UK: Elsevier Academic Press.
- Kim, K., Lee, S. G., Kegelmann, T. P., Su, Z. Z., Das, S. K., Dash, R., . . . Fisher, P. B. (2011). Role of Excitatory Amino Acid Transporter-2 (EAAT2) and Glutamate in Neurodegeneration: Opportunities for Developing Novel Therapeutics. *Journal of Cellular Physiology*, 226(10), 2484-2493.
- Kouri, N., Whitwell, J. L., Josephs, K. A., Rademakers, R., & Dickson, D. W. (2011). Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nature Reviews Neurology*, 7(5), 263-272.
- Kovacs, G. G. (2015). Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 41(1), 3-23.
- Lee, S. E., Rabinovici, G. D., Mayo, M. C., Wilson, S. M., Seeley, W. W., DeArmond, S. J., . . . Miller, B. L. (2011). Clinicopathological Correlations in Corticobasal Degeneration. *Annals of Neurology*, 70(2), 327-340.
- Leh, S. E., Ptito, A., Chakravarty, M. M., & Strafella, A. P. (2007). Fronto-striatal connections in the human brain: a probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters*, 419(2), 113-118.
- Lehéricy, S., Ducros, M., Van De Moortele, P. F., Francois, C., Thivard, L., Poupon, C., . . . Kim, D. S. (2004). Diffusion Tensor Fiber Tracking Shows Distinct Corticostriatal Circuits in Humans. *Annals of Neurology*, 55(4), 522-529.
- Levin, J., Kurz, A., Arzberger, T., Giese, A., & Höglinger, G. U. (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(5), 61-69.
- Lin, C.-L. G., Kong, Q., Cuny, G. D., & Glicksman, M. A. (2012). Glutamate transporter EAAT2: a new target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Future Medicinal Chemistry*, 4(13), 1689-1700.

- Ling, H., Kovacs, G. G., Vonsattel, J. P. G., Davey, K., Mok, K. Y., Hardy, J., . . . Revesz, T. (2016). Astroglial pathology predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. *Brain*, *139*(12), 3237-3252.
- Ling, H., O'Sullivan, S. S., Holton, J. L., Revesz, T., Massey, L. A., Williams, D. R., . . . Lees, A. J. (2010). Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*, *133*(7), 2045-2057.
- Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., McKeith, I., . . . Wenning, G. K. (2003). SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. *Movement Disorders*, *18*(5), 467-486.
- Litvan, I., Grimes, D., Lang, A., Jankovic, J., McKee, A., Verny, M., . . . Pearce, R. (1999). Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal of Neurology*, *246*(2), II1-II5.
- Mackenzie, I. R., Neumann, M., Baborie, A., Sampathu, D. M., Du Plessis, D., Jaros, E., . . . Lee, V. M. (2011). A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathologica*, *122*(1), 111-113.
- Mahapatra, R. K., Edwards, M. J., Schott, J. M., & Bhatia, K. P. (2004). Corticobasal degeneration. *The Lancet Neurology*, *3*(12), 736-743.
- Mateos-Pérez, J. M., Dadar, M., Lacalle-Aurioles, M., Iturria-Medina, Y., Zeighami, Y., & Evans, A. C. (2018). Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications. *Neuroimage: Clinical*, *20*, 506-522.
- Matsuda, K., Satoh, M., Tabei, K.-i., Ueda, Y., Taniguchi, A., Matsuura, K., . . . Tomimoto, H. (2020). Impairment of intermediate somatosensory function in corticobasal syndrome. *Scientific Reports*, *10*, 1-8.
- May, A., & Gaser, C. (2006). Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Current Opinion in Neurology*, *19*(4), 407-411.
- McMillan, C. T., Boyd, C., Gross, R. G., Weinstein, J., Firn, K., Toledo, J. B., . . . Grossman, M. (2016). Multimodal imaging evidence of pathology-mediated disease distribution in corticobasal syndrome. *Neurology*, *87*(12), 1227-1234.
- Mehta, A., Prabhakar, M., Kumar, P., Deshmukh, R., & Sharma, P. L. (2013). Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *European Journal of Pharmacology*, *698*(1-3), 6-18.
- Merzenich, M. M., Kaas, J. H., Sur, M., & Lin, C. S. (1978). Double Representation of the Body Surface within Cytoarchitectonic Area 3b and 1 in "SI" in the Owl Monkey (*Aotus trivirgatus*). *Journal of Comparative Neurology*, *181*(1), 41-73.
- Morawski, M., Kirilina, E., Scherf, N., Jäger, C., Reimann, K., Trampel, R., . . . Weiskopf, N. (2018). Developing 3D microscopy with CLARITY on human brain tissue: Towards a tool for informing and validating MRI-based histology. *Neuroimage*, *182*, 417-428.

- Murray, R., Neumann, M., Forman, M., Farmer, J., Massimo, L., Rice, A., . . . Grossman, M. (2007). Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology*, *68*(16), 1274-1283.
- Nelson, R. J. (1984). Responsiveness of monkey primary somatosensory cortical neurons to peripheral stimulation depends on 'motor-set'. *Brain Research*, *304*(1), 143-148.
- Niciu, M. J., Kelmendi, B., & Sanacora, G. (2012). Overview of Glutamatergic Neurotransmission in the Nervous System. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *100*(4), 656-664.
- Osaki, Y., Morita, Y., Kuwahara, T., Miyano, I., & Doi, Y. (2011). Prevalence of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes in a rural Japanese district. *Acta Neurologica Scandinavica*, *124*(3), 182-187.
- Ouchi, H., Toyoshima, Y., Tada, M., Oyake, M., Aida, I., Tomita, I., . . . Shimohata, T. (2014). Pathology and Sensitivity of Current Clinical Criteria in Corticobasal Syndrome. *Movement Disorders*, *29*(2), 238-244.
- Pooler, A. M., Phillips, E. C., Lau, D. H., Noble, W., & Hanger, D. P. (2013). Physiological release of endogenous tau is stimulated by neuronal activity. *EMBO reports*, *14*(4), 389-394.
- Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H., & Richardson, E. P. (1968). Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Archives of Neurology*, *18*(1), 20-33.
- Riley, D., Lang, A., Lewis, A. e., Resch, L., Ashby, P., Hornykiewicz, O., & Black, S. (1990). Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology*, *40*(8), 1203-1212.
- Sasaki, K., Shimura, H., Itaya, M., Tanaka, R., Mori, H., Mizuno, Y., . . . Hattori, N. (2009). Excitatory amino acid transporter 2 associates with phosphorylated tau and is localized in neurofibrillary tangles of tauopathic brains. *FEBS Letters*, *583*(13), 2194-2200.
- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X.-N., Holmes, A. J., . . . Yeo, B. T. T. (2018). Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. *Cerebral Cortex*, *28*(9), 3095-3114.
- Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., . . . Cardona, A. (2012). Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*, *9*(7), 676-682.
- Schmitz, T. W., & Spreng, R. N. (2016). Basal forebrain degeneration precedes and predicts the cortical spread of Alzheimer's pathology. *Nature Communications*, *7*(13249), 1-13.
- Schulz, J., Pagano, G., Bonfante, J. A. F., Wilson, H., & Politis, M. (2018). Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, *141*(5), 1501-1516.

- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, *62*(1), 42-52.
- Ségonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, *22*(3), 1060-1075.
- Sindou, P., Lesort, M., Couratier, P., Yardin, C., Esclaire, F., & Hugon, J. (1994). Glutamate increases tau phosphorylation in primary neuronal cultures from fetal rat cerebral cortex. *Brain Research*, *646*(1), 124-128.
- Smith, R., Schöll, M., Widner, H., van Westen, D., Svenningsson, P., Hägerström, D., . . . Hansson, O. (2017). In vivo retention of 18F-AV-1451 in corticobasal syndrome. *Neurology*, *89*(8), 845-853.
- Spina, S., Brown, J. A., Deng, J., Gardner, R. C., Nana, A. L., Hwang, J.-H. L., . . . Seeley, W. W. (2019). Neuropathological correlates of structural and functional imaging biomarkers in 4-repeat tauopathies. *Brain*, *142*(7), 2068-2081.
- Strang, K. H., Golde, T. E., & Giasson, B. I. (2019). MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration. *Laboratory Investigation*, *99*, 912-928.
- Südmeyer, M., Pieperhoff, P., Ferrea, S., Krause, H., Groiss, S. J., Elben, S., . . . Schnitzler, A. (2012). Longitudinal Deformation-Based Morphometry Reveals Spatio-Temporal Dynamics of Brain Volume Changes in Patients with Corticobasal Syndrome. *PLoS one*, *7*(7), 1-14.
- Toga, A. W., Thompson, P. M., Mori, S., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). Towards multimodal atlases of the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(12), 952-966.
- Togo, T., & Dickson, D. W. (2002). Tau accumulation in astrocytes in progressive supranuclear palsy is a degenerative rather than a reactive process. *Acta Neuropathologica*, *104*(4), 398-402.
- Tsuboi, Y., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Litvan, I., Caselli, R. J., Caviness, J. N., . . . Dickson, D. W. (2005). Increased Tau Burden in the Cortices of Progressive Supranuclear Palsy Presenting With Corticobasal Syndrome. *Movement Disorders* *20*(8), 982-988.
- Upadhyay, N., Suppa, A., Piattella, M. C., Di Stasio, F., Petsas, N., Colonnese, C., . . . Pantano, P. (2016). Gray and white matter structural changes in corticobasal syndrome. *Neurobiology of Aging*, *37*, 82-90.
- van Eimeren, T., Antonini, A., Berg, D., Bohnen, N., Ceravolo, R., Drzezga, A., . . . Rowe, J. B. (2019). Neuroimaging biomarkers for clinical trials in atypical parkinsonian disorders: Proposal for a Neuroimaging Biomarker Utility System. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, *11*(1), 301-309.
- Wadia, P. M., & Lang, A. E. (2007). The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism and Related Disorders*, *13*, S336-S340.

- Wang, Z., Xia, M., Dai, Z., Liang, X., Song, H., He, Y., & Li, K. (2015). Differentially disrupted functional connectivity of the subregions of the inferior parietal lobule in Alzheimer's disease. *Brain Structure and Function*, 220(2), 745-762.
- Wheaton, L. A., & Hallett, M. (2007). Ideomotor apraxia: A review. *Journal of the Neurological Sciences*, 260(1-2), 1-10.
- Whitwell, J. L., Höglinger, G. U., Antonini, A., Bordelon, Y., Boxer, A. L., Colosimo, C., . . . Josephs, K. A. (2017). Radiological Biomarkers for Diagnosis in PSP: Where Are We and Where Do We Need to Be? *Movement Disorders*, 32(7), 955-971.
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Boeve, B. F., Parisi, J. E., Ahlskog, J. E., Drubach, D. A., . . . Josephs, K. A. (2010). Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology*, 75(21), 1879-1887.
- Whitwell, J. L., Jack Jr, C. R., Parisi, J. E., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., . . . Josephs, K. A. (2007). Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. *Brain*, 130(4), 1148-1158.
- Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Schwarz, C. G., Botha, H., Senjem, M. L., Spychalla, A. J., . . . Josephs, K. A. (2019). MRI Outperforms [18F]AV-1451 PET as a Longitudinal Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. *Movement Disorders*, 34(1), 105-113.
- Wiens, J., & Shenoy, E. S. (2018). Machine Learning for Healthcare: On the Verge of a Major Shift in Healthcare Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 66(1), 149-153.
- Yaakub, S. N., Heckemann, R. A., Keller, S. S., McGinnity, C. J., Weber, B., & Hammers, A. (2020). On brain atlas choice and automatic segmentation methods: a comparison of MAPER & FreeSurfer using three atlas databases. *Scientific Reports*, 10(2837), 1-15.
- Yamada, K., Holth, J. K., Liao, F., Stewart, F. R., Mahan, T. E., Jiang, H., . . . Holtzman, D. M. (2014). Neuronal activity regulates extracellular tau in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, 211(3), 387-393.
- Young, P. N., Estarellas, M., Coomans, E., Srikrishna, M., Beaumont, H., Maass, A., . . . Schöll, M. (2020). Imaging biomarkers in neurodegeneration: current and future practices. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(49), 1-17.
- Zilles, K., & Amunts, K. (2009). Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 22(4), 331-339.
- Zilles, K., & Amunts, K. (2010). Centenary of Brodmann's map - conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 139-145.
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K., & Schleicher, A. (2002). Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6), 587-599.

- Zilles, K., Qü, M., Köhling, R., & Speckmann, E.-J. (1999). Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic neocortical tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience*, *94*(4), 1051-1061.
- Zilles, K., Qü, M., Schleicher, A., & Luhmann, H. J. (1998). Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: quantitative receptor autoradiography of ionotropic glutamate, GABAA and GABAB receptors. *European Journal of Neuroscience*, *10*(10), 3095-3106.

## **Danksagung**

Meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers möchte ich sehr herzlich für Ihre vielseitige Unterstützung, Anregungen und inhaltlichen Diskussionen danken, durch welche diese Arbeit erst ermöglicht werden konnte. Durch das meiner Arbeit entgegengebrachte Vertrauen hat sie mich darin bestärkt, wissenschaftlich zu arbeiten. Durch Ihr umfassendes Engagement für die Wissenschaft im Allgemeinen und für diese Arbeit im Speziellen ist sie nicht zuletzt ein Vorbild für meine Tätigkeit.

Ebenfalls sehr herzlich für die Überlassung des Themas aber insbesondere auch für die über diese Arbeit hinausgehende umfassende Unterstützung möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Martin Südmeyer danken. Sein Vertrauen ermöglichten mir erst meine ersten wissenschaftlichen Arbeiten. Er stand mir stets als Ansprechpartner und Mentor zur Verfügung und beeinflusste durch seine Förderung meine berufliche Entwicklung nachhaltig positiv.

Weiterhin herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler, welcher die vorliegende Arbeit sowohl inhaltlich als auch strukturell tatkräftig unterstützte und mir nicht nur im Rahmen dieser Arbeit, sondern auch als Unterstützer meiner beruflichen Laufbahn vielseitig als Ansprechpartner zur Verfügung stand. Für sein Vertrauen in mich und seine umfassende Hilfe bin ich sehr dankbar.

Einen besonderen Dank gebührt Herrn Dr. med. Christian Hartmann für die freundschaftlich geprägte und überaus wertschätzende Zusammenarbeit. Nur durch seine Unterstützung und inhaltlichen Anregungen konnte ich die im Rahmen dieser Arbeit auftretenden Probleme überwinden und die Arbeit letztlich realisieren.

Ebenfalls herzlich danken möchte ich Herrn Dr.-Ing. Jan Schreiber für seine Unterstützung bei Programmierarbeiten und bei der Verwendung des JURECA-Supercomputer-Clusters. Meinen Eltern Ingrid Fischer-Dinkelbach und Dr. rer. pol. Werner Dinkelbach möchte ich von Herzen für ihre fortwährende Unterstützung danken, welche mein Studium und nicht zuletzt auch diese Arbeit ermöglichten. Dabei begleiteten sie all meine Wege bedingungslos und standen mir in Krisen immer zur Seite. Dafür bin ich ihnen für immer dankbar.

Mein größter Dank gebührt meiner Frau Anika Billard. Durch ihre bedingungslose Wertschätzung und liebevolle Zuwendung gibt sie mir die Kraft, mich neuen Aufgaben und Herausforderungen zu stellen.