

Aus dem
Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

**Der Zusammenhang von zerebraler Kortexdicke und
kognitiven Defiziten bei Patienten mit progressiver
supranukleärer Blickparese**

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

vorgelegt von

Leona Kristin Salewski

2022

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

gez.

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zusammenfassung (deutsch)

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse meiner am Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation der Klinik für Neurologie der Universität Düsseldorf durchgeführten Studie bezüglich des Zusammenhangs von kortikaler Dicke und kognitiven Defiziten bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) dargelegt.

Die PSP ist eine Erkrankung aus dem Spektrum der neurodegenerativen Bewegungsstörungen und zählt zu den atypischen Parkinsonsyndromen. Sie ist nach dem Morbus Parkinson die häufigste neurodegenerative Bewegungsstörung und fällt durch die klassischen motorischen Symptome der namensgebenden supranukleären Blickparese, posturale Instabilität mit vermehrten Stürzen und ein akinetisch-rigides Parkinsonsyndrom auf. Neben diesen motorischen Störungen kommt es bei der PSP auch zu verschiedenen nicht-motorischen Symptomen. Unter anderem können bei der PSP erhebliche kognitive Dysfunktionen auftreten. Diese wurden in der Vergangenheit häufig unter dem Terminus der subkortikalen Demenz zusammengefasst. Allerdings gibt es durch verschiedene Forschungsarbeiten heute bereits konkrete Hinweise auf eine kortikale Beteiligung bei der Pathogenese der PSP und einen möglichen Einfluss des zerebralen Kortex auf die kognitiven Funktionen von PSP-Patienten. In dieser Arbeit wurde daher die Messung der kortikalen Dicke einerseits und die Messung der kognitiven Defizite von PSP-Patienten andererseits in den Fokus gerückt, diese wurden anschließend miteinander korreliert. Die Messung der kortikalen Dicke erfolgte an zerebralen MRT-Bildern oberflächenbasiert mittels der öffentlich zugänglichen Software *FreeSurfer*. Mit Hilfe der Software wurde der zerebrale Kortex in verschiedene definierte Segmente eingeteilt, von welchen anschließend eine automatisierte Berechnung ihrer jeweiligen Dicke erfolgte. Die objektive Messung der kognitiven Dysfunktion wurde mittels der *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) durchgeführt, welche verschiedene kognitive Funktionen wie beispielsweise Gedächtnis und Konzentration prüft. Dabei wurde eine Kohorte von 24 PSP-Patienten mit alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kontrollprobanden verglichen. Anschließend erfolgte eine statistische Korrelation der signifikant atrophierten Kortextareale mit den signifikant verschlechterten MDRS-Feldern bei PSP-Patienten.

Es stellte sich heraus, dass vor allem frontale und temporale Areale des zerebralen Kortex bei PSP-Patienten eine signifikante Atrophie zeigen. Gleichzeitig konnten im MDRS-Gesamtscore, sowie mehreren untergeordneten Kategorien, welche die Konzentration, verbale Fähigkeiten und Exekutivfunktionen bewerten, signifikant schlechtere Punktwerte bei PSP-Patienten festgestellt werden. In der Korrelationsanalyse zeigten sich die Areale des entorhinalen Kortex, des Isthmus cinguli, des superior-frontalen Kortex, des lateralen und medialen orbitofrontalen Kortex und des mittleren temporalen Kortex auf der linken Hemisphäre sowie des mittleren temporalen Kortex und der Pars Opercularis des inferior-frontalen Kortex auf der rechten Hemisphäre betroffen.

Diese Areale sind allesamt im frontalen und temporalen zerebralen Kortex gelegen und erfüllen verschiedene Funktionen im Bereich der Exekutivfunktionen, der verbalen Fähigkeiten und des semantischen Gedächtnis sowie in der Informationsverarbeitung auf höheren kognitiven Ebenen. Diese Ergebnisse passen insgesamt gut zu den klinisch beobachteten Defiziten der PSP-Patienten, beispielsweise Konzentrationsschwierigkeiten, Schwächen im verbalen Bereich und exekutive Dysfunktionen. Die hier präsentierten Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die kognitiven Defizite bei PSP-Patienten sich keinesfalls auf den Terminus der subkortikalen Demenz herunterbrechen lassen. Im Gegenteil legen die Studienergebnisse eine erhebliche Beteiligung des Kortex bezogen auf den kognitiven Abbau von PSP-Patienten nahe und lassen den Schluss zu, dass die Pathogenese der kognitiven Dysfunktion bei der PSP ein sehr komplexer Vorgang im Zusammenspiel zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen ist, welcher unbedingt einer weiteren Erforschung bedarf.

Zusammenfassung (englisch)

This paper presents the results of my study regarding the association of cortical thickness and cognitive deficits in patients with progressive supranuclear palsy (PSP).

PSP is a disorder belonging to the spectrum of neurodegenerative movement disorders and is classified as an atypical Parkinson's syndrome. It is the most common neurodegenerative movement disorder after Parkinson's disease and is characterized by classical motor symptoms as the palsy of gaze, increased postural instability with the tendency of falling and an akinetic-rigid parkinsonian syndrome. In addition to these motor disturbances, PSP also presents with various non-motor symptoms. Among others, significant cognitive dysfunction can occur in PSP. In the past, these were often grouped under the term subcortical dementia. However, several research papers have already provided concrete evidence for cortical involvement in PSP and a possible cortical influence on cognitive dysfunctions in PSP patients. Therefore, in this work, the influence of cortical thickness to cognitive dysfunction in PSP-Patients was studied by measuring the cortical thickness on the one hand and the measuring the cognitive decline on the other hand and then correlating these two parameters.

Cortical thickness was measured on cerebral MRI images in a surface-based manner using the publicly available *FreeSurfer* software. The software was used to divide the cerebral cortex into different segments, from which an automated calculation of the respective thickness was subsequently performed. For objective measurement of cognitive dysfunction, I relied on the *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS), which tests various cognitive functions such as memory and concentration. A cohort of 24 PSP patients was compared with age- and sex-matched healthy control subjects. Subsequently, a statistical correlation of significantly atrophied cortex areas with significantly worsened MDRS scores in PSP patients was performed.

It turned out that especially frontal and temporal areas of the cerebral cortex showed significant atrophy in PSP patients. At the same time, significantly worse scores in PSP patients in the MDRS total score could be found, as well as in several subscores assessing concentration, verbal skills, and executive functions. In the correlation analysis, the areas of the entorhinal cortex, isthmus cinguli, superior-frontal cortex, lateral and medial orbitofrontal cortex, and middle temporal cortex in the left hemisphere, as well as the middle temporal cortex and pars opercularis of the inferior-frontal cortex in the right hemisphere, were shown to be affected.

These areas are all located in the frontal and temporal cerebral cortex and are known for performing various functions for executive functions, verbal skills, and semantic memory, as well as in information processing at higher cognitive levels. Overall, these results fit well with the clinically observed deficits of PSP patients, such as concentration difficulties, weaknesses in the verbal domain, and executive dysfunctions. These results suggest that the cognitive deficits in PSP patients can by no means be reduced to the term of “subcortical dementia”. On the contrary, the observations suggest a large involvement of the cerebral cortex in the cognitive symptoms of PSP patients and suggest that the pathogenesis of cognitive dysfunction in PSP patients is a very complex process with interaction between cortical and subcortical structures, which definitely requires further research.

Abkürzungsverzeichnis

PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
PD	Morbus Parkinson, idiopathic Parkinson's Disease
LBD	Lewy Body Demenz
MSA	Multisystematrophie
CBD	Kortikobasale Degeneration
CBS	Kortikobasales Syndrom
MSA-P	Multisystematrophie mit vorherrschendem Parkinsonsyndrom
MSA-C	Multisystematrophie mit vorherrschendem zerebellärem Syndrom
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
FTD	Frontotemporale Demenz
MAP	Mikrotubuli-assoziierte Proteine
NFT	Neurofibrillary tangles
TA	Tufted astrocytes
BA	Brodmann-Areal
MP	Morbus Pick
PSP-RS	PSP mit Richardson-Syndrom
PSP-OM	PSP mit vorherrschender okulomototrischer Dysfunktion
PSP-PI	PSP mit vorherrschender posturaler Instabilität
PSP-P	PSP mit vorherrschendem Parkinsonismus
PSP-F	PSP mit vorherrschender frontaler Ausprägung
PSP-GF	PSP mit vorherrschendem „gait freezing“
PSP-CBS	PSP mit vorherrschender kortikobasaler Störung
PSP-SL	PSP mit vorherrschender Sprach-/Sprechstörung
MDS	Movement Disorders Society
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
MRT	Magnetresonanztomographie
cMRT	Magnetresonanztomographie des Schädels
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
VBM	voxelbasierte Morphometrie
SBM	oberflächenbasierte Morphometrie
MMSE	Mini Mental State Examination
ROI	Region of interest
HC	Gesunde Kontrollprobanden
GM	Graue Substanz
WM	Weißer Substanz
CSF	Zerebrospinale Flüssigkeit
LH	Linke Hemisphäre
RH	Rechte Hemisphäre
FDR	False Discovery Rate
GLM	Generell lineares Modell
KK	Korrelationskoeffizient
OFC	Orbitofrontaler Kortex
IOFC	Lateraler orbitofrontaler Kortex
mOFC	Medialer orbitofrontaler Kortex
mtK	Mittlerer temporaler Kortex

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Erläuterung des Krankheitsbildes.....	1
1.1.1	Geschichte und Epidemiologie	1
1.1.1.1	Die PSP als eigene Krankheitsentität.....	1
1.1.1.2	Prävalenz und Mortalität der PSP	1
1.1.1.3	Vergleich der Prävalenz mit anderen atypischen Parkinsonsyndromen	2
1.1.2	Pathologie und Pathophysiologie	2
1.1.2.1	Pathophysiologische Einordnung der PSP	2
1.1.2.2	Proteinopathien	3
1.1.2.3	Tauopathien.....	3
1.1.2.4	Genetische Faktoren.....	6
1.1.3	Symptome und Klinik	6
1.1.3.1	Motorische Störungen	6
1.1.3.2	Nicht-motorische Störungen	7
1.1.3.3	Vergleich mit anderen atypischen Parkinsonsyndromen	8
1.1.3.4	Therapiemöglichkeiten.....	8
1.2	Diagnostik	9
1.2.1	Klinische Diagnosekriterien.....	9
1.2.2	Bildgebende Diagnostik	10
1.2.2.1	Magnetresonanztomographie	10
1.2.2.2	Andere bildgebende Verfahren	11
1.2.3	Morphometrie.....	12
1.3	Aktueller Forschungsstand.....	14
1.3.1	Querschnittsstudien	14
1.3.2	Longitudinale Studien	15
1.3.3	Kognitive Dysfunktion bei PSP-Patienten	15
1.3.4	Zwischenresümee	16
1.4	Ziele der Arbeit	17
2	Material und Methoden	18
2.1	Studienpopulation	18
2.2	Aktenzeichen des Ethikvotums	19
2.3	Methoden und Untersuchungsmaterialien.....	19
2.3.1	Art und Herkunft des Studienmaterials	19
2.3.1.1	Verwendete Testverfahren	19
2.3.1.2	Kranielle MRT Scans	22
2.3.1.3	Verwendete Software und Beschreibung deren Funktionsweise	22
2.3.2	Praktische Studiendurchführung	28
2.4	Statistik.....	28
3	Ergebnisse	29
4	Diskussion	37
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	37
4.2	Diskussion der Ergebnisse	37

4.2.1	Kortikale Atrophie	37
4.2.1.1	Studienlage zur kortikalen Atrophie neurodegenerativer Erkrankungen.....	37
4.2.1.2	Histopathologische Grundlagen	38
4.2.1.3	Kortikale Atrophie bei der PSP	39
4.2.2	Kognitive Dysfunktion.....	41
4.2.2.1	Bekannte kognitive Defizite bei der PSP	41
4.2.2.2	Die PSP als (sub-)kortikale Demenz?	42
4.2.3	Korrelation zwischen kognitiver Dysfunktion und kortikaler Atrophie	43
4.2.3.1	Frontale Regionen	43
4.2.3.2	Linkshemisphärischer superior-frontaler Kortex	43
4.2.3.3	Linkshemisphärischer lateraler und medialer orbitofrontaler Kortex	44
4.2.3.4	Rechtshemisphärische Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior	46
4.2.3.5	Linkshemisphärischer Isthmus cinguli.....	47
4.2.3.6	Temporale Regionen	47
4.2.3.7	Entorhinaler Kortex.....	48
4.2.3.8	Mittlerer temporaler Kortex	49
4.3	Schlussfolgerung.....	50
4.4	Limitationen	51
5	Anhang	66

1 Einleitung

1.1 Erläuterung des Krankheitsbildes

1.1.1 Geschichte und Epidemiologie

1.1.1.1 Die PSP als eigene Krankheitsentität

In dieser Arbeit geht es um das Krankheitsbild der progressiven supranukleären Blickparese (PSP). Um dieses genauer zu verstehen, lohnt sich zunächst ein Blick auf die Klassifikation dieser Erkrankung: Die PSP ist bei den neurodegenerativen Bewegungsstörungen einzuordnen. Hier kann zunächst zwischen der häufigsten neurodegenerativen Bewegungsstörung, dem Morbus Parkinson (PD) und den sogenannten atypischen Parkinsonsyndromen differenziert werden (Ceballos-Baumann et al., 2006). 1817 wurde die PD von James Parkinson erstmalig als eigenständige Krankheitsentität beschrieben, welche sich aus den Hauptsymptomen des Ruhetremors und der fortschreitenden motorischen Einschränkung zusammensetzte (Parkinson, 2002). Heutzutage geht man von einer Prävalenz der PD von circa 130/100000 Menschen aus (Mayeux et al., 1995). Der Pathomechanismus der PD beruht auf einer Fehlfunktion des Proteins alpha-Synuclein, welches durch Akkumulation im Endeffekt zu Neurodegeneration mit Ausbildung von sogenannten *Lewy-Bodies* und Verlust der dopaminergen Nervenzellen führt (Goedert, 2001). Davon abzugrenzen sind die atypischen Parkinsonsyndrome. Diese stellen einen Komplex aus mehreren Erkrankungen dar, neben der PSP zählen auch die Lewy-Body-Demenz (LBD), die Multisystematrophie (MSA) und die Kortikobasale Degeneration (CBD) zu diesem Krankheitskomplex (Levin et al., 2016). Das Krankheitsbild der PSP wurde erstmalig 1964 von John Steele, Clifford Richardson und Jerzy Olszewski als eigenes, von der PD abgegrenztes Krankheitsbild beschrieben (Steele et al., 1964).

1.1.1.2 Prävalenz und Mortalität der PSP

Die PSP gilt zwar als die zweithäufigste neurodegenerative Bewegungsstörung nach dem Morbus Parkinson, allerdings ist die genaue Prävalenz in Fachkreisen noch strittig. Während 1988 eine Prävalenz der PSP von ca. 1,4/100000 Menschen beschrieben wurde (Golbe et al., 1988), rechneten andere Forschungsgruppen elf Jahre später bereits mit einer Prävalenz von ca. sechs von 100000 Menschen (Schrag et al., 1999). Bereits zu dieser Zeit wurde daraus geschlossen, dass die Anzahl der PSP-Erkrankten möglicherweise noch um einiges höher sein könnte als angenommen, verschleiert durch Fehldiagnosen und nicht verzeichnete Fälle (Schrag et al., 1999). Heutzutage wird davon ausgegangen, dass es eine hohe Dunkelziffer an PSP-Erkrankungen gibt und die Prävalenz der PSP womöglich noch höher liegt, als bisher vermutet. Grund dazu liefert vor allem die Tatsache, dass die PSP sich klinisch schwierig von PD und anderen atypischen Parkinsonsyndromen abgrenzen lässt. Ein allgemeiner neurologischer Facharzt ohne Spezialisierung auf Bewegungsstörungen tätig bei ca. 25% der Parkinsonsyndrome eine Fehldiagnose (Joutsa et al., 2014). Der Symptombeginn bei der PSP tritt in der Regel zwischen dem 50.-70. Lebensjahr mit einem Höhepunkt Mitte des 60. Lebensjahres auf. Die Inzidenz steigt mit dem Alter (Bower et al., 1997). Die Zeitspanne von Symptombeginn bis Diagnosestellung wird mit durchschnittlich drei bis vier Jahren angegeben (Golbe et al., 1988). Das mediane Überleben ab Symptombeginn wird mit 5,6 Jahren angegeben (Litvan, 2003). Das mediane Überleben ab Diagnosestellung beträgt ca. 2,9 Jahre

(Coyle-Gilchrist et al., 2016). Selten überleben Patienten* mit der Diagnose PSP länger als zehn Jahre, wobei die häufigste Todesursache die Aspirationspneumonie darstellt (Nath et al., 2005). Eine Geschlechtsverteilung für die PSP ist nicht pauschal festzulegen, da sie innerhalb der verschiedenen Subtypen stark variiert (Williams et al., 2005).

1.1.1.3 Vergleich der Prävalenz mit anderen atypischen Parkinsonsyndromen

Eine ebenfalls vergleichsweise häufige Erkrankung aus dem Spektrum der atypischen Parkinsonsyndrome ist die MSA mit einer Prävalenz von circa 5/100000 Menschen.

Der Symptombeginn liegt hier im Mittel im 60. Lebensjahr, die Patienten versterben nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von sechs bis zehn Jahren. Die häufigste Todesursache stellt auch bei der MSA die Aspirationspneumonie dar. Bei der MSA sind beide Geschlechter gleichermaßen betroffen (Fanciulli and Wenning, 2015). Die CBD wiederum weist eine Prävalenz von circa 1/100000 Menschen auf. Sie tritt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr gehäuft auf und nach Krankheitsbeginn beläuft sich das mediane Überleben auf circa acht Jahre. Die häufigste Todesursache ist auch hier die Aspirationspneumonie. Männer und Frauen sind von der CBD gleichermaßen betroffen (Wenning et al., 1998). Die LBD ist mit einer Prävalenz von 400/100000 bei den über 65-jährigen Menschen sehr häufig und stellt nach der Alzheimer-Demenz sogar die zweithäufigste neurodegenerativ bedingte Erkrankung mit fortschreitender kognitiver Leistungsminderung im Alter dar (Levin et al., 2016). Der Symptombeginn tritt recht breit gestreut zwischen dem 50. – 80. Lebensjahr ein. Männer sind dabei etwas häufiger als Frauen betroffen (Levin et al., 2016).

1.1.2 Pathologie und Pathophysiologie

1.1.2.1 Pathophysiologische Einordnung der PSP

Innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen lässt sich die PSP einerseits, wie zuvor beschrieben, zu den atypischen Parkinsonsyndromen zuordnen. Andererseits ist die PSP ebenfalls als frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) zu klassifizieren. Die Gruppe der FTLD umfasst ein Spektrum von heterogenen neurodegenerativen Erkrankungen, denen die vorwiegende Degeneration von Frontal- und Temporallappen des Gehirns gemeinsam ist. Es ergibt sich eine Vielzahl an klinischen Symptomen aus dieser Degeneration, führend sind Verhaltensauffälligkeiten und Sprachstörungen (Convery et al., 2019). Der Komplex der FTLD wurde im 19. Jahrhundert erstmals von Arnold Pick beschrieben, welcher den Symptomkomplex zunächst unter dem Namen Morbus Pick (MP) prägte (Takeda et al., 2012). MP ist heutzutage als eine eigene Krankheitsentität innerhalb des FTLD-Spektrums etabliert, welche sich unter anderem durch sogenannte Pick-Einschlusskörperchen auszeichnet (Olney et al., 2017). Die Erkrankungen des FTLD-Spektrums gelten als häufiger Auslöser von Demenzerkrankungen, besonders wenn sie in jüngerem Alter (<65 Jahre) einsetzen. Die Prävalenz bei den 45-64-Jährigen beträgt ca. 15/100000 (Ratnavalli et al., 2002), MP macht jedoch nur einen sehr geringen Teil davon aus (Kertesz, 2003). Zu dem Spektrum der FTLD-Erkrankungen gehören außerdem die frontotemporale Demenz vom Verhaltenstyp (FTDbv), die primär nicht-flüssige Aphasie (PANf) und die semantische Demenz (SD). Ebenfalls große Überlappungen mit dem Krankheitsbild der FTLD zeigen das kortikobasale Syndrom, die progrediente supranukleäre Blickparese, die amyotrophe Lateralsklerose mit frontotemporaler Demenz (ALS-FTD) und weitere Motoneuron-Erkrankungen (Ghosh and Lippa, 2015). Insbesondere neuropathologische Erkenntnisse verhalfen auf dem heterogenen

* Aus Gründen des ungestörten Leseflusses wird in diesem Schriftstück die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die verwendete männliche Bezeichnung in allen Fällen geschlechtsunabhängig zu verstehen ist.

Feld der FTLD zu einem besseren Verständnis der Ätiologie und Pathophysiologie der jeweiligen Erkrankungen.

1.1.2.2 Proteinopathien

Es kommt bei verschiedenen der oben beschriebenen Krankheitsbildern gehäuft zu Akkumulation und Ablagerung unterschiedlicher Stoffe, welche auf verschiedene Arten entweder direkt neurotoxisch wirken oder indirekt für neurodegenerative Prozesse verantwortlich sind. Diese bestehen meist aus akkumulierten Komplexen fehlerhafter Proteine, welche speziell die Proteine TDP43, FUS und Tau betreffen.

Das Protein TDP43 zeigt besonders bei der ALS und verschiedenen Formen der FTD die Tendenz, aus dem Zellkern auszutreten und im Zytoplasma von Neuronen zu aggregieren. FUS-Ablagerungen finden sich ebenfalls bei einer Verschiebung des Proteins aus dem Zellkern ins Zytoplasma, sind aber insgesamt seltener (Burger et al., 2017).

1.1.2.3 Tauopathien

Die PSP ist neuropathologisch durch eine kortikale und subkortikale Akkumulation von hyperphosphoryliertem 4R-Tau-Protein charakterisiert, welche sich histopathologisch durch eine Bildung von sogenannten *Tufted Astrocytes* (TAs) auszeichnet (Respondek et al., 2019). Damit zählt die PSP zu den Tauopathien. Zur genaueren Erläuterung dieser komplexen Pathophysiologie ist es zunächst wichtig, das Tau-Protein näher zu beleuchten. Das Tau-Protein wurde erstmalig 1975 beschrieben und in die Familie der Mikrotubuli-assoziierten Proteine (MAPs) eingeordnet (Weingarten et al., 1975). Es ist ein Protein des menschlichen Zentralnervensystems, welches auf dem auf Chromosom 17, Genlocus q21.2, lokalisierten MAPT (*microtubule-associated protein tau*)-Gen kodiert wird. Es besteht je nach Isoform aus 352-441 Aminosäuren und nimmt, bedingt durch den hohen Anteil an basischen Aminosäuren, keine kompakte Form an. Durch posttranskriptionales alternatives *Splicing* entstehen sechs Isoformen des Tau-Proteins im menschlichen Gehirn. Durch alternatives *Splicing* des Exons 10 können eine 4-R-Form, welche vier mikrotubuli-bindende Domänen trägt und eine 3-R-Form, welche drei mikrotubuli-bindende Domänen am C-terminalen Ende des Proteins trägt, generiert werden (Nizynski et al., 2017). Beide Formen sind in Bezug auf neurodegenerative Erkrankungen von Interesse (Chen et al., 2010b, Iqbal et al., 2010).

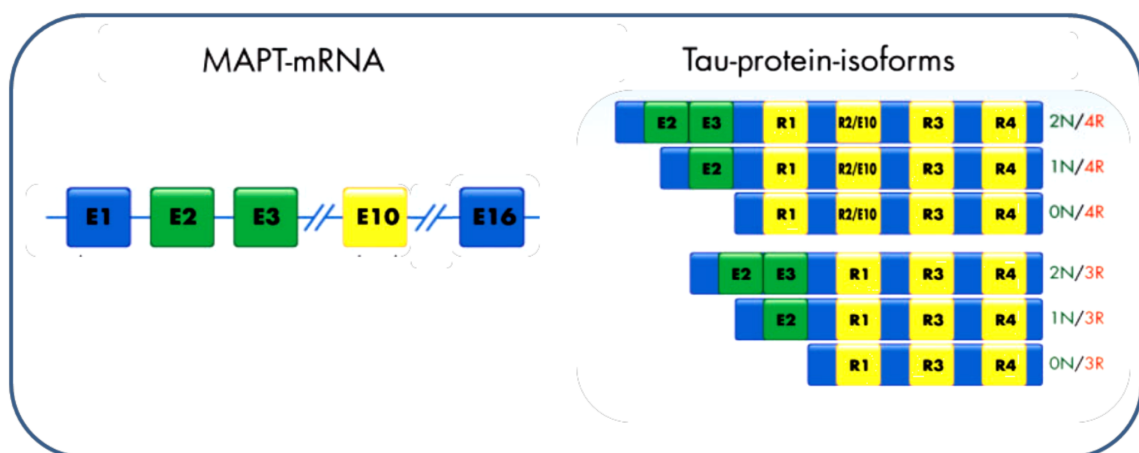


Abb. 1: Das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau und seine Isoformen

Links dargestellt ist die mRNA-Struktur des Tau-Proteins. In blau sind dabei die obligaten Exons (Exon 1 und Exon 16) markiert, gelb und grün markierte Kästchen stellen Exons dar, welche dem alternativen Splicing unterliegen (Exon 10 und Exon 2/3). Rechtsseitig sind die durch alternatives Splicing entstandenen sechs Isoformen des Tau-Proteins zu erkennen. Es ist zu erkennen, dass Exon 10 (gelb) die Anzahl an Repeats (R1-4, gelb) determiniert, womit sich die Unterscheidung der 4R-

und 3R-Isoform ergibt. Exon 2 und 3 regulieren die Anzahl der vorhandenen Aminosäuren (0N / 1N / 2N, grün).
Aus: (Stamellou et al., 2010), mit freundlicher Genehmigung von Oxford academics.

Bezüglich des Abbaus von Tau wurden in der Vergangenheit verschiedene Wege diskutiert. Vorangegangene Studien legen jedoch nahe, dass der Abbau von Tau vor allem über den Weg des Ubiquitin-Proteasom-Symstems geschieht (David et al., 2002).

Das Tau-Protein kann verschiedene posttranslationale Modifikationen erfahren, zum Beispiel die bereits genannte Ubiquitinierung, eine Glykosylierung, Polyaminierung und Phosphorylierung (Avila et al., 2004). Tau ist ein Phosphoprotein, was bedeutet, dass es durch Phosphorylierung in seiner Aktivität beeinflusst wird. Daher lohnt es sich, auf die Phosphorylierung noch einen genaueren Blick zu werfen. Eine Phosphorylierung von Tau erfolgt posttranslational durch verschiedene Kinasen vor allem an Serin- und Threonin-Resten. Neuere Studien haben gezeigt, dass außerdem eine Phosphorylierung an Thyrosin-Resten erfolgen kann (Stoothoff and Johnson, 2005). Der Phosphorylierungsgrad ist bei PSP-Patienten relevant höher als bei der Normalbevölkerung (Kopke et al., 1993). Diese Phosphorylierung stabilisiert die Bindung des Tau-Proteins. Bei der PSP kommt es durch eine abnormale Hyperphosphorylierung des Proteins jedoch zu einem Funktionsverlust des Proteins und zu einer Störung des physiologischen Abbauprozesses des Tau-Proteins (Stoothoff and Johnson, 2005). Dies führt wiederum zu einer Akkumulation des funktionslosen Tau-Proteins im zentralen Nervensystem und einer Ablagerung dieses in neuronalen Zellen wie etwa Astrozyten und Oligodendrozyten (Alonso et al., 2008). Besonders stark ist hier die 4R-Isoform betroffen: durch ihre vier Bindungsstellen ist auch ein höherer Phosphorylierungsgrad erreichbar, was vereinfacht zu einer stärkeren Aggregation führen kann (Chen et al., 2010b).

Im physiologischen Organismus stabilisiert das Tau-Protein die sonst eher dynamischen Mikrotubuli durch Bindung an diese (Cleveland et al., 1977). Es fördert die spontane Polymerisation von alpha- zu beta-Tubulin und unterstützt damit die Regulation intrazellulärer Vorgänge wie etwa den Aufbau des Zytoskeletts und längsaxonale Transportvorgänge (Chaudhary et al., 2018). Bei Fehlfunktionen von Tau können diese Aufgaben nur noch unzureichend ausgeübt werden. Entsprechend kommt es zu einer erhöhten Zerstörung von Mikrotubuli und Behinderung des Zusammenbaus derselbigen. Auf diese Weise kann hyperphosphoryliertes Tau auch direkt toxisch wirken (Iqbal et al., 2010).

Bei der PSP zeigen sich histopathologisch vor allem Tau-positive *Neurofibrillary Tangles* (NFTs) und die zuvor bereits genannten *Tufted Astrocytes*. Bündel hyperphosphorylierten Taus akkumulieren zu *Paired Helical Filaments* (PHF), welche sich dann zu NFTs zusammenlagern. Diese verlieren dadurch ihre physiologische Funktion. Der genaue Mechanismus der NFT-Bildung ist noch nicht vollständig geklärt und es ist nach wie vor umstritten, ob diese ein primärer Verursacher der Krankheit sind oder eher eine periphere Rolle spielen (Bancher et al., 1989).

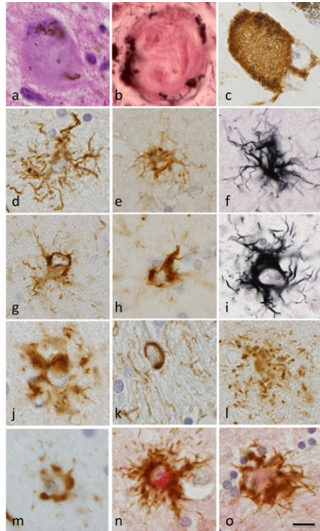


Abb. 2: Astrozytenstruktur und Pathologie

Zu sehen sind sogenannte **Tufted astrocytes**, wie sie bei der PSP häufig in histopathologischen Aufarbeitungen des Gehirns gefunden werden können. Sie zeigen eine radiale Anordnung dünner und langer verzweigter Fasern ohne Kollateralen, die kontinuierlich durch das Zytoplasma zu den distalen Fortsätzen der Astrozyten verlaufen. In Bildabschnitt a bis o sind verschiedene mikroskopische Aufnahmen von pathologisch in ihrer Form veränderten Astrozyten zu sehen. Diese formveränderten Astrozyten sind nicht mehr in der Lage, ihre ursprüngliche Tätigkeit auszuüben. Aus: (Yoshida, 2014), mit freundlicher Genehmigung des Neuropathology Journal.

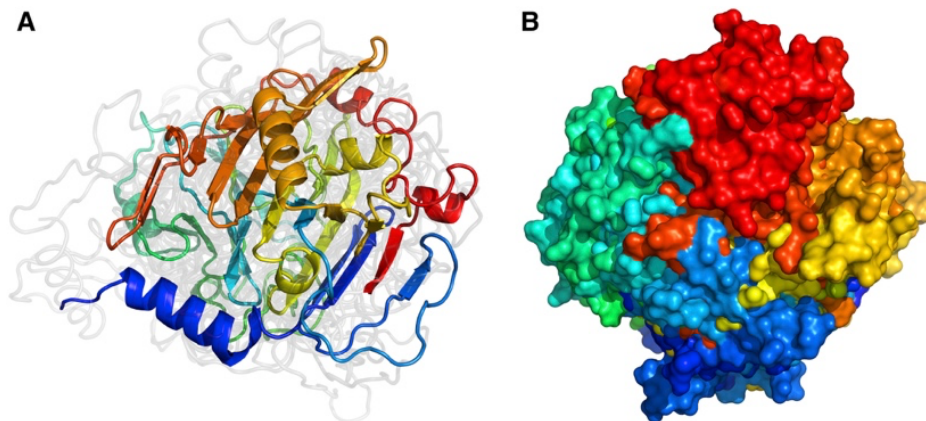


Abb. 3: Physiologische Struktur eines Tau-Proteins

In **A** ist die physiologische Konfiguration eines Tau-Proteins zu sehen. Das Tau-Protein zeigt eine variable dreidimensionale Struktur, exemplarisch in **B** dargestellt. Aus: (Popov et al., 2019), mit freundlicher Genehmigung durch Elsevier.

Auch einige Formen der frontotemporalen Demenz (FTD), wie zum Beispiel der Morbus Pick, gehören zu den Tauopathien (Jellinger, 2008). Die PSP ist damit neuropathologisch eng verwandt mit der CBD und der Alzheimer-Demenz, welche ebenfalls als Tauopathien klassifiziert werden, wohingegen die PD, die MSA und die LBD auf neuropathologischer Ebene zu den alpha-Synukleinopathien zählen und sich durch die Bildung seniler Peptid-Plaques, sogenannter Amyloid-Plaques auszeichnen (Levin et al., 2016, Jellinger, 2008).

Mittlerweile wurde jedoch herausgefunden, dass es zwischen Tau und alpha-Synuklein viele Überschneidungen und Interaktionen gibt, sodass die klare Abgrenzung beider voneinander eher als historisch betrachtet werden kann (Moussaud et al., 2014).

Ein entscheidender Unterschied zwischen der PSP und dem Morbus Pick ist die Isoform des betroffenen Tauproteins. So ist beim Morbus Pick vor allem 3-Repeat Tau betroffen. Bei der PSP, der CBD und AD ist hingegen vor allem 4R-Tau verändert (Jellinger, 2008).

1.1.2.4 Genetische Faktoren

Die Entstehung der PSP lässt sich in großen Teilen durch oben genannte Pathomechanismen erklären. Doch eine mögliche Prädisposition für das Zustandekommen der Erkrankung durch verschiedene Risikofaktoren ist weiterhin unklar. Es gibt einige Risikogene, welche mit dem Auftreten von frontotemporalen Demenzformen vergesellschaftet sind. So ist exemplarisch für die PSP anzumerken, dass es sich zwar allgemein um eine sporadisch auftretende Erkrankung handelt, es allerdings auch eine seltene, autosomal-dominant vererbte Form der Erkrankung gibt. Besonders MAPT-Mutationen stehen in Verbindung mit genetischer Prädisposition für die PSP (Pastor et al., 2002, Stanford et al., 2003). Außerdem wurde eine Verbindung zwischen der PSP und dem sogenannten H1-Haplotypen, welcher aus einer genetischen Mutation im Sinne einer Inversionsvariante mehrerer Gene entsteht, nachgewiesen (Baker et al., 1999) (Pastor et al., 2002). Auch einige weitere Risiko-Gene, welche mit der Entstehung von PSP zusammenhängen könnten, beispielsweise C9ORF92, DNCT und GRN-Mutationen sowie TDP43, konnten mittlerweile identifiziert werden (Hoglinger et al., 2011).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass der Formenkreis der frontotemporalen Demenz insgesamt ein sehr heterogenes Spektrum abdeckt, welches sich aus verschiedenen Subtypen der Erkrankung mit unterschiedlicher Genese und klinischer Präsentation zusammensetzt. Mitunter wird auch die PSP der frontotemporalen Demenz zugehörig gehandelt, da die Klinik der PSP einige klassische Aspekte der frontotemporalen Demenz zeigen kann (Olney et al., 2017).

1.1.3 Symptome und Klinik

1.1.3.1 Motorische Störungen

Das klinische Spektrum der PSP ist angesichts des Verteilungsmusters der ursächlichen neurodegenerativen Prozesse vielgestaltig und umfasst neben den historisch für die Diagnose relevanten motorischen Symptomen auch eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome. Das motorische Syndrom besteht hier typischerweise aus der namensgebenden vertikalen Blickparese, einer posturalen Instabilität mit konsekutiver Sturzneigung und einem akinetisch-rigiden Parkinsonsyndrom (Litvan et al., 1996a). Um das namensgebende Symptom der vertikalen Blickparese besser zu verstehen, lohnt sich ein Blick auf die neuroanatomisch funktionell korrelierende Pathophysiologie hinter diesem Symptom. Die vertikale Blickparese ist im Frühstadium meist durch eine Einschränkung des nach oben gerichteten Blickes gekennzeichnet. Auch der Abwärtsblick wird mit fortschreitender Erkrankung zunehmend eingeschränkt. Zumeist manifestiert sich zunächst eine Verlangsamung der Abwärts-Sakkaden ohne subjektive Einschränkung des Blickfeldes. Außerdem zeigt sich häufig eine Einschränkung der sakkadischen Amplitude beim Aufwärtsblick. Es erfolgen stattdessen nur noch langsame, ruckartige und hypometrische Folgebewegungen der Augen, in der Untersuchung zeigt sich eine instabile Fixierung. Diese Einbrüche in der Fixation werden auch als *square wave jerks* bezeichnet und sind typisch für die PSP (Chen et al., 2010a). Die Pathologie hinter diesen Symptomen ist vor allem im Hirnstamm zu verorten. Verschiedene erregende Neuronen, die normalerweise für die Auslösung und Aufrechterhaltung von Sakkaden verantwortlich sind, sind in unterschiedlichen Hirnnervenkernen im Hirnstamm und im Mittelhirn zu finden. Sie alle degenerieren zunehmend bei der PSP und sorgen so für die behandlungsresistente motorische Einschränkung bei der Augenbewegung (Bhidayasiri et al., 2001). PSP-Patienten beklagen außerdem einen Verlust der Konvergenz, einen Blepharospasmus und eine Apraxie beim Öffnen der Augenlider (Chen et al., 2010a). Ebenfalls eingeschränkt ist der optokinetische Nystagmus, der vertikale vestibulookuläre Reflex bleibt jedoch erhalten. Das liegt daran, dass letzterer ein Reflex des Hirnstammes ist, welcher bei der PSP zunächst unberührt bleibt (Troost and Daroff, 1977).

Die posturale Instabilität bezeichnet die Neigung der Patienten, ohne Verlust des Bewusstseins gehäuft nach hinten zu stürzen. Dies geschieht vor allem, da wichtige Halte- und Stellreflexe im Vergleich zu Gesunden beeinträchtigt sind (Mulroy et al., 2019).

Das Parkinsonsyndrom definiert sich durch Brady-/Akinesie, Tremor und Rigidität. Als Unterkomplex von diesem klassischen Symptomkomplex wird das akinetisch-rigide Parkinsonsyndrom beschrieben, bei welchem Akinesie und Rigidität im Vordergrund stehen (Rice and Thompson, 2001). Dieses akinetisch-rigide Parkinsonsyndrom ist zwar auch ein typisches Symptom für die PSP, aber wenig spezifisch und führt bei starker Ausprägung gerade in frühen Stadien häufig zur Fehldiagnose eines M. Parkinson anstatt einer PSP (Jabbari et al., 2019). Ein relevanter Unterschied zwischen dem M. Parkinson und der PSP ist die Lokalisation der Symptomatik: während bei der PD der Beginn der akinetisch-rigiden Symptome typischerweise asymmetrisch unilateral betont ist, ist die Ausbreitung der Bradykinese bei der PSP eher symmetrisch, die Rigidität ist eher axial betont (Rehman, 2000). Es kann sich allerdings auch eine asymmetrische Lokalisation mit Tremor und initialer Levodopa-Antwort wie beim PD zeigen (Giagkou et al., 2019). Ebenfalls zu beachten gilt, dass die akinetisch-rigide Symptomatik bei atypischen Parkinsonsyndromen wie der PSP oder CBD manchmal eine initiale Manifestation an der unteren Körperhälfte zeigt und besonders als breitbasige Gangstörungen auffällig werden können, was dazu führt, dass auch eine Verwechslung mit einem vaskulärem Parkinsonsyndrom (vPS) oder einem Normaldruckhydrozephalus (NPH) möglich ist (Mulroy et al., 2019). Außerdem gibt es mit den Symptomen Dystonie, pseudobulbärer Dysarthrie, Blepharospasmus, Dysphagie und Freezing einen Symptomkomplex, der eher dem Kleinhirn zuzuordnen ist. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die motorischen Symptome sich gerade in Anfangsstadien nicht immer eindeutig zur PSP zuordnen lassen und es in der Praxis häufig zu initialen Fehldiagnosen und Verwechslungen, besonders mit PD kommen kann (Hughes et al., 2002).

1.1.3.2 Nicht-motorische Störungen

Zusätzlich führen insbesondere auch die nicht-motorischen Symptome einer PSP zu einem enormen Leidensdruck für die Patienten. Hier lassen sich zunächst autonome und kognitive Störungen unterscheiden.

Im autonomen Vegetativum kann es, ähnlich wie beim M. Parkinson, beispielsweise zu einer Harninkontinenz, einer Obstipation und einer erektilen Dysfunktion kommen (van Gerpen et al., 2019). Allerdings ist dies nicht unbedingt typisch für die PSP und führt eher zur differentialdiagnostischen Erwägung anderer atypischer Parkinsonsyndrome, wie der Multisystematrophie (Hoglinger et al., 2017). Diese Beschwerden entstehen durch eine Beteiligung des autonomen Nervensystems, welche über die extrapyramidal-motorischen Zentren hinausgeht (T. Ziemssen; C. Schmidt, 2006). Im Unterschied zum M. Parkinson kommt es bei PSP-Patienten jedoch nicht vermehrt zu orthostatischen Störungen (van Gerpen et al., 2019). Dies liegt vor allem daran, dass die autonome, sympathische Steuerung des kardiovaskulären Systems bei der PSP meist nicht eingeschränkt ist (van Gerpen et al., 2019). Sehr häufig entwickelt sich im Laufe einer PSP-Erkrankung eine kognitive Einschränkung (Brown et al., 2010). Diese präsentiert sich vor allem durch ein frontotemporales dementielles Syndrom und stellt eine besonders häufige Komplikation der PSP dar. Im Vordergrund stehen hier Persönlichkeitsveränderungen, Apathie, Aggressivität, Fehlverhalten in sozialen Situationen und verringerte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit (Pradhan and Tandon, 2020). Diese Symptome führen zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten und Angehörigen. Doch auch ohne dementielle Veränderung entwickelt sich oft zumindest eine latente kognitive Störung. Gerade Störungen bei exekutiven Funktionen sind eine häufige und im Verlauf progressive Manifestationsform der kognitiven Beeinträchtigung (Gerstenecker et al., 2019). In relativen Häufigkeiten wurden für die PSP

schon im Jahr 1996 typische neuropsychiatrische Symptome angegeben: die Apathie, also Teilnahmslosigkeit gilt als häufigste neuropsychiatrische Störung, sie konnte bei bis zu 91% der Patienten festgestellt. Disinhibition, also Enthemmung bis hin zum Kontrollverlust von getätigten Aussagen oder Handlungen, zeigte sich bei 36% der Patienten. Dysphorie bis hin zu depressiven Symptomen zeigte sich bei 18% der Patienten und Angststörungen wurden ebenfalls bei 18% der Patienten beschrieben (Litvan et al., 1996c). Dabei gingen die psychiatrischen Symptome häufig mit kognitiven Defiziten einher, zum Beispiel ist speziell die Apathie vergesellschaftet mit einer Zunahme der exekutiven Dysfunktion (Litvan et al., 1996c). Die exekutive Dysfunktion zeichnet sich aus durch drei hauptsächliche Komponenten. Zum einen sind Störungen des Arbeitsgedächtnisses ein zentraler Bestandteil des dysexekutiven Syndroms. Hinzu kommen Störungen der kognitiven Flexibilität bei problemlösendem Denken. Häufig kommt es drittens, auch zu Persönlichkeitsveränderungen und Verhaltensauffälligkeiten (Müller SV, 2008). Ein weiteres kognitives Symptom der PSP ist die primäre nichtfluente Aphasie. Sie bezeichnet den Verlust der korrekten Ausführung der Sprachbildung, was für die betroffenen Patienten zu erheblichen Kommunikationsproblemen führen kann (Ziegler W., 2010). Generell ist eine Einschränkung sowohl bei Sprache als auch beim Sprechen bei PSP-Patienten zu beobachten (Peterson et al., 2021).

1.1.3.3 Vergleich mit anderen atypischen Parkinsonsyndromen

Bei der PSP können auch vermehrt Symptome des kortikobasalen Syndroms (CBS) beobachtet werden (Stamelou et al., 2019). Das CBS zeichnet sich durch extrapyramidale Bewegungsstörungen kombiniert mit kortikalen Symptomen aus. Hier sind verschiedene Konstellationen von motorischen Störungen möglich (Chahine et al., 2014). Vorherrschend sind asymmetrische Akinesie, unilateral stark betonte kortikale frontale Symptome mit ggf. Sprachstörungen wie Apraxie und Spastiken. Aber auch im Parietallappen verortete Störungen, wie Sensibilitätsstörung, vor allem Stereognosiestörungen und zudem das sogenannte *Alien-Limb*-Phänomen, bei welchem sich ein Körperteil der willkürlichen Steuerung des Patienten entzieht und unkontrollierbare Aktionen entwickelt, kommen vor (Armstrong et al., 2013).

Das CBS wurde ursprünglich als beschreibender Symptomkomplex für ein anderes atypisches Parkinsonsyndrom verwendet: die Kortikobasale Degeneration (CBD). Die CBD ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, bei welcher sich vor allem eine Degeneration der Basalganglien entwickelt und so den oben genannten Symptomkomplex auslöst. Dabei kann es außerdem zu einem akinetisch-rigiden Parkinsonsyndrom kommen.

Um die Reihe der atypischen Parkinsonsyndrome zu vervollständigen, ist noch die Multisystematrophie (MSA) zu nennen. Auch bei dieser Erkrankung handelt es sich um ein atypisches Parkinsonsyndrom mit einer Prävalenz von ca. 5/1000000. Die MSA zeichnet sich zunächst vor allem durch Symptome der autonomen Dysregulation wie etwa Harninkontinenz oder orthostatische Dysregulation aus, welche auch als obligates Diagnosekriterium gelten (Fanciulli et al., 2019). Bezüglich der motorischen Symptome lässt sich die MSA klinisch in zwei Subtypen einteilen: die MSA mit vorherrschendem Parkinsonsyndrom (MSA-P) macht sich klinisch vor allem durch ein hypokinetisch-rigides Parkinsonsyndrom bemerkbar, die MSA mit vorherrschendem zerebellärem Syndrom (MSA-C) durch Kleinhirn-Ataxie und ein breitbasiges Gangbild (Levin et al., 2016).

1.1.3.4 Therapiemöglichkeiten

Für den Morbus Parkinson stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten, aufbauend auf der Substitution des fehlenden Dopamins via L-Dopa zur Verfügung. Für die PSP hingegen konnte bisher aufgrund einer anderen zugrunde liegenden Pathophysiologie kein Benefit durch eine L-Dopa-Therapie gezeigt werden. Im Gegenteil stellt die Resistenz der motorischen Symptome gegenüber einer L-Dopa-Therapie sogar ein Diagnosekriterium der PSP dar (Hoglinger et al.,

2017). Es wird zwar intensiv an symptomverbessernden Therapieformen für die PSP geforscht, allerdings steht aktuell keine kurative Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Es existiert nicht einmal eine vergleichbar symptomverbessernde Therapie wie bei der Parkinsonerkrankung (Stamelou et al., 2019).

1.2 Diagnostik

1.2.1 Klinische Diagnosekriterien

Da die Symptomatik der PSP also zusammengefasst recht vielschichtig ist, und sich die einzelnen Komponenten beim individuellen Patienten unterschiedlich stark gewichten können, hat die Movement Disorders Society 2017 neue Kriterien zur klinischen Beurteilung der PSP veröffentlicht. Die Diagnose der PSP erfolgt hier anhand von vier Kernbestandteilen der klinischen Ausprägung der PSP, nämlich der zuvor beschriebenen okulomotorischen Dysfunktion, der posturalen Instabilität, der Akinesie und der kognitiven Dysfunktion. Hinzu kommen die sogenannten unterstützenden Kriterien, welche zur weiteren diagnostischen Sicherheit herangezogen werden. Diese setzen sich aus folgenden Komponenten zusammen: Eine Levodopa-Resistenz beim Behandlungsversuch der motorischen Symptome, eine Mittelhirnatrophie in der klinischen Bildgebung bzw. ein messbarer Hypometabolismus im PET-CT, eine motorische Hypokinese, eine spastische Dysarthrie, eine Dysphagie, eine Photophobie und die postsynaptische striatale dopaminerge Degeneration. Letztere bezeichnet die bei der PSP typische Degeneration der striatalen Neuronen, welche die postsynaptischen D2-Rezeptoren tragen (Brooks et al., 1992).

Anhand dieser Kriterien der Movement Disorders Society können acht verschiedene Subtypen der PSP unterschieden werden (Hoglinger et al., 2017):

- PSP mit Richardson-Syndrom (PSP-RS)
Hier ist der klassische, zuerst beschriebene Subtyp der PSP bezeichnet. Er zeichnet sich durch die klassische Trias aus häufigen Stürzen, supranukleärer Blickparese und Frontalhirnsyndrom aus. Des Weiteren können vermehrt Sprachprobleme auftreten. Es wurde belegt, dass von diesem Subtypen vermehrt (circa 2/3) männliche Patienten betroffen sind. Außerdem geht die PSP vom Richardson-Typ mit einem früheren Todeszeitpunkt und einer kürzeren Krankheitsdauer einher, als andere Subtypen (Williams et al., 2005).
- PSP mit vorherrschender okulomotorischer Dysfunktion (PSP-OM)
Bei diesem Subtypen herrscht die okulomotorische Störung vor.
- PSP mit vorherrschender posturaler Instabilität (PSP-PI)
Hier finden sich gerade in der Frühphase der Erkrankung häufig Stürze durch fehlerhafte Halte- und Stellreflexe. Die Stürze nach hinten bergen für die Patienten eine massive Unfallgefahr und dadurch ebenfalls eine erhöhte Mortalität.
- PSP mit vorherrschendem Parkinsonismus (PSP-P)
Dieser Subtyp der PSP zeichnet sich durch ein vorherrschendes Parkinsonsyndrom aus. Die motorische Klinik beginnt meist asymmetrisch mit Tremor, einem hypokinetisch-rigiden Syndrom und einer leisen, heiseren Stimmfärbung. Es lässt sich häufig eine leichte Verbesserung der Symptomatik unter der Wirkung von L-Dopa erreichen. Bei diesem Subtypen ist die Geschlechtsverteilung ausgeglichen.
- PSP mit vorherrschender frontaler Ausprägung (PSP-F)
Die vorherrschende frontale Symptomatik präsentiert sich mit frontotemporaler Demenz, die sich klassisch in Verhaltensstörungen, Aphasie und Demenz zeigt.
- PSP mit vorherrschendem *Gait Freezing* (PSP-GF)
Bei diesem Subtyp findet sich häufig eine vermehrte motorische Symptomatik der

unteren Extremität, welche sich durch Starthemmung, *Freezing* beim Gehen und Probleme beim Sprechen und Schreiben auszeichnet.

Hingegen zeigt sich in den ersten Jahren häufig keine Blickparese und auch die Symptome Demenz, Tremor und rigides Parkinsonsyndrom sind seltener anzutreffen.

- PSP mit vorherrschender kortikobasaler Störung (PSP-CBS)

Die PSP mit kortikobasaler Ausprägung zeichnet sich durch eine asymmetrische Extremitätendystonie aus. Hinzu kommen häufig ein sogenanntes *Alien-Limb*-Phänomen, eine Sprechapraxie und ein kortikaler Sensibilitätsverlust.

An „klassischer“ Symptomatik lassen sich häufig Sakkaden bei vertikalen Augenbewegungen und im Verlauf auch eine posturale Instabilität feststellen.

Diese Verlaufsform ist insgesamt eher selten.

- PSP mit vorherrschender Sprach-/Sprechstörung (PSP-SL)

Dieser Subtyp zeigt sich vor allem durch eine Sprechapraxie, die sich in langsamem, zögerlichem Sprechen und Agrammatismus bemerkbar macht. Später im Verlauf zeigen sich häufig auch typische PSP-Symptome (Lopez et al., 2016).

Außerdem werden verschiedene Sicherheitsgradienten in der klinischen Diagnostik festgelegt. Diese werden an der Anzahl und Ausprägungsstärke der beobachteten Symptome gemessen. Unterschieden wird zwischen den drei klinischen Sicherheitsstufen „Verdacht auf PSP“, „mögliches PSP“ und „wahrscheinliches PSP“. Es kann also festgelegt werden, wie wahrscheinlich die Diagnose der PSP klinisch ist. Allerdings kann auch durch diese differenzierten Kriterien noch keine endgültige Sicherung der Diagnose gestellt werden. Der Goldstandard und die endgültige Sicherung der Diagnose PSP bleibt nach wie vor der neuropathologischen Bestätigung vorbehalten und definiert die vierte und höchste Sicherheitsstufe, nämlich die definitive PSP (Hoglinger et al., 2017).

Eine endgültige Sicherung der Diagnose ist bislang also weiterhin nur neuropathologisch *post mortem* möglich. Dennoch ist es immens wichtig, die PSP schon *ante mortem* möglichst gut von PD und anderen atypischen Parkinson-Syndromen unterscheiden zu können. Jahrelange Fehlbehandlungen und unzureichende Patientenbetreuung sind ansonsten die Folge. Eben dazu sind möglichst exakte Diagnosekriterien immens wichtig.

Insbesondere bei Erkrankungsbeginn ist eine Differenzierung der PSP gegenüber anderen Parkinsonsyndromen oft schwierig, da die Symptome noch sehr schwach ausgeprägt sein können und daher teilweise auch mit den überarbeiteten Diagnosekriterien der *Movement Disorders Society (MDS)* keine eindeutige Aussage zur exakten Krankheitsentität getroffen werden kann. Dies ist speziell bei präsymptomatischen Patienten der Fall, da die Diagnosekriterien der MDS sich auf die klinischen Symptome beziehen, die bei präsymptomatischen Patienten noch gar nicht vorhanden sind (Shoeibi et al., 2019, Boxer et al., 2017). Als ungünstige Überlebensfaktoren werden besonders der PSP-RS-Subtyp, früh einsetzende Dysphagie und frühe kognitive Symptome genannt (Glasmacher et al., 2017).

1.2.2 Bildgebende Diagnostik

Neben der rein klinischen Diagnostik kann daher auch die bildgebende Diagnostik oft unterstützend zur erhöhten Genauigkeit der Diagnosestellung eingesetzt werden. Verschiedene Verfahren haben sich etabliert, um auch eine genauere Differenzialdiagnostik *in vivo* zu ermöglichen.

1.2.2.1 Magnetresonanztomographie

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein solches bildgebendes Verfahren. Basierend auf der Verwendung kernmagnetischer Resonanzen in flüssigen Systemen, werden Schnittbilder des menschlichen Körpers erstellt, unter anderem auch des Gehirns (Lauterbur,

1989). Dies wird dann als zerebrale MRT (cMRT) bezeichnet. Diese können durch verschiedene virtuelle Schnittführungen aus allen Ebenen beurteilt werden. Dabei gibt es unterschiedliche magnetische Flussdichten, welche in Tesla gemessen werden. Eine magnetische Induktion von 1,5-Tesla bis 3 Tesla Flussdichte und eine Schichtung von 1,0 mm Dicke sind gängiger Standard in der bildgebenden Diagnostik des Schädels (Heidemann et al., 2006). Heutzutage halten auch Geräte mit einer höheren Flussdichte von bis zu 7 oder sogar 9,4 Tesla immer mehr Einzug in die Kliniken, wobei diese momentan noch eher der Forschung vorbehalten bleiben. Durch die Erstellung hochauflösender Bilder des Gehirns mit diesem Verfahren, ist es durch die besonders gute Weichgewebekonstrastierung möglich, eine genaue Darstellung der intrakraniellen Strukturen anzufertigen (Varrassi et al., 2019). Unter anderem lässt sich im MRT also auch die kortikale Dicke des Gehirns gut abschätzen.

Bisher gelten in der MRT vor allem eine Mittelhirnatrophie und eine Atrophie der superioren Kleinhirnstiele als typisch für die PSP. Dabei gibt es verschiedene MRT-morphologische Zeichen, die auf eine Mittelhirnatrophie hinweisen können, beispielsweise das *Hummingbird Sign* sowie das *Morning Glory Flower Sign*, die sehr spezifisch für die PSP sind. Leider ist die Sensitivität dieser Zeichen deutlich geringer als ihre Spezifität, weshalb sie nicht uneingeschränkt zur Diagnostik verwendet werden können (Boxer et al., 2017). Es wird jedoch stetig an der Findung von neuen, genaueren Bildgebungsmarkern gearbeitet, so wurde beispielsweise kürzlich eine Forschungsarbeit zum *magnetic resonance parkinsonism index* veröffentlicht, welche diesen Index als robusten Bildgebungsmarker für die Differenzierung der PSP von anderen Bewegungsstörungen beschrieb (Illan-Gala et al., 2022). Eine MRT ist eine bekannte und risikoarme sowie strahlungsfreie Untersuchung und gehört mittlerweile weltweit zur Standardausstattung größerer Kliniken (Smith-Bindman et al., 2012).

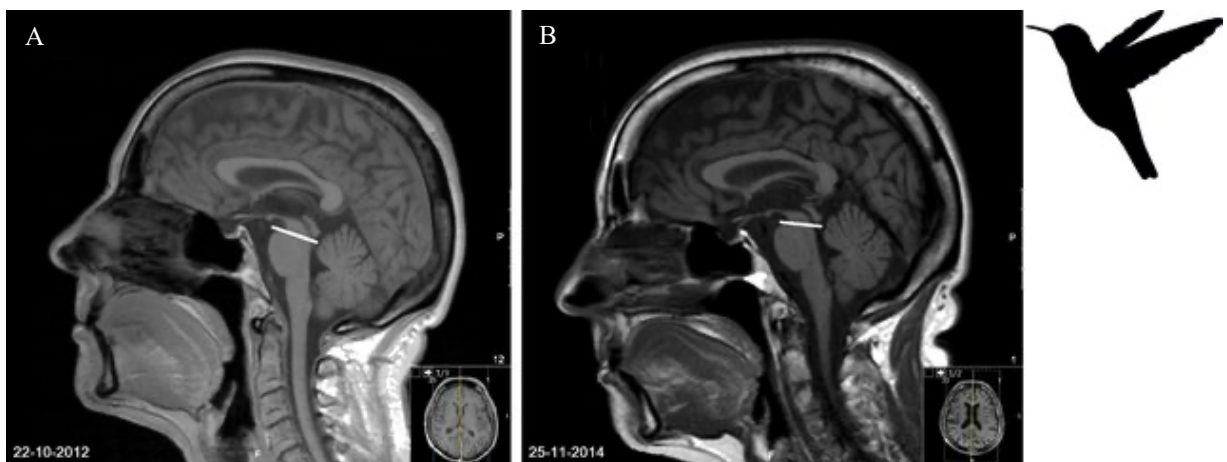


Abb. 4: *Humming Bird Sign* als Zeichen der Mittelhirnatrophie

Bei der PSP kommt es durch eine Mittelhirnatrophie zu einer Verringerung des Verhältnisses des Mittelhirns zur Pons. In der sagittalen Ansicht des cMRTs entsteht dadurch auf Hirnstammebene das sogenannte Hummingbird-Sign, oder auf deutsch Kolibri-Zeichen. Die erhaltene Pons stellt dabei den Vogelkörper dar und der Kopf des Vogels wird durch das atrophiierte Mittelhirn bezeichnet. Als Ausläufer in Richtung Chiasma Opticum erstreckt sich der Schnabel (Pandey, 2012).

A: cMRT eines PSP-Patienten aus dem Jahr 2012 im Saggitalschnitt mit leicht sichtbarer Mittelhirnatrophie, erkennbar als Kolibri-Zeichen auf Höhe der weißen Linie

B: cMRT des selben Patienten zwei Jahre später (2014) im Saggitalschnitt mit deutlicher erkennbarer Mittelhirnatrophie, wieder erkennbar als Kolibri-Zeichen auf Höhe der weißen Linie

Rechts der MRT-Bilder ist außerdem eine schematische Abbildung des besagten Kolibri zu sehen.

Aus: (van Meerkerk-Aanen et al., 2017), Non-Commercial Creative Commons License mit freundlicher Genehmigung des Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment.

1.2.2.2 Andere bildgebende Verfahren

Resting state functional MRT (rs-fMRT): Das funktionelle MRT im Ruhezustand ist eine Methode, welche auf der Verwendung zeitlicher Fluktuationen der Blutsauerstoffsättigung einzelner Hirnregionen beruht. Dadurch können Interaktionen und damit neuronale Netze

aufgedeckt werden (Chen and Glover, 2015). Auch bei der PSP werden verschiedene spezifische Muster von Schädigungen an neuronalen Netzen beschrieben, sodass diese Methode aktuell vielversprechend für die Beurteilung der PSP scheint. Allerdings besteht bis zum Einsatz im Klinikalltag noch weiterer Forschungsbedarf (Boxer et al., 2017).

Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT): Ein PET-CT ist eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, die mittels Röntgenstrahlung einen radioaktiven Tracer sichtbar macht, welcher in besonders stoffwechselaktiven Regionen akkumuliert (Townsend, 2008). Das Fluorodeoxyglucose-(FDG)-PET konnte unter anderem bei der PSP einen Hypometabolismus im frontalen Kortex sowie im Nucleus caudatus, im Mittelhirn und im Thalamus zeigen. Diese Untersuchungsmethode ist jedoch aktuell noch nicht in den MDS-Kriterien zur PSP-Diagnostik etabliert, spezifische Tau-Liganden sind Gegenstand aktueller Forschung (Hoglinger et al., 2017) (Boxer et al., 2017). Im klassischen FDG-PET kann man anhand der Verstoffwechslung des FDG strukturelle Veränderung, wie einen frontalen Hypometabolismus, erkennen. So kann man eine indirekte Aussage über bereits geschädigte Hirnareale treffen. Damit könnte man außerdem beispielsweise die PSP-Subtypen besser voneinander differenzieren (bei PSP-F wäre ein frontaler Hypometabolismus zu erwarten, bei PSP-C weniger). Bei einem spezifischen Tau-Liganden-PET wäre man dagegen in der Lage, direkt die Areale mit pathologisch akkumuliertem Tau-Protein darzustellen und somit genauere Aussage zu betroffenen Arealen treffen, ggf. sogar schon bevor eine massive, irreversible Schädigung eintritt.

Eine Möglichkeit, die Krankheit gegenüber relevanten Differentialdiagnosen bereits frühzeitig abzugrenzen und den Krankheitsverlauf *in vivo* zu beurteilen, stellt also die morphometrische Analyse mittels MRT-Bildgebung dar. Sie hilft auch bei der Abgrenzung gegenüber sekundären Parkinsonsyndromen und stellt aktuell neben der PET-/SPECT-Diagnostik die einzige bildgebende Diagnostik dar, die in den aktuellen Diagnosekriterien der Movement Disorders Society als Möglichkeit der klinischen Diagnostik einer PSP mit angeführt wird (Hoglinger et al., 2017). Dabei wird die herkömmliche, klinisch gut erprobte MRT-Untersuchung verwendet, um bestimmte Hirnregionen zu bestimmen und auszumessen.

1.2.3 Morphometrie

Dieses Vorgehen, welches auch in der vorliegenden Analyse der klinischen Bildmaterialien gewählt wurde, wird als Morphometrie bezeichnet. Der Begriff *Morphometrie* ist zusammengesetzt aus den griechischen Begriffen *morphé* (= Gestalt) und *metrie* (= Maß nehmen). Morphometrie bedeutet im Allgemeinen also die Vermessung einer Gestalt, oder, exakter formuliert, die Charakterisierung von Objekten durch Maßzahlen. Dies kann in vielen verschiedenen Feldern, wie zum Beispiel in der Geologie oder in der Biologie, aber auch in der Medizin zum Einsatz kommen. Spezifisch auf die Neurowissenschaften bezogen, „zielt die digitale Morphometrie (...) auf die quantitative Beschreibung von Hirnstrukturen aus der tomographischen Bildgebung durch Größe, Intensität, Form- und Texturparameter ab. Solche Maßzahlen können in Statistiken verwendet werden, um sie mit anderen klinischen und experimentellen Parametern gemeinsam zu analysieren.“ (Tittgemeyer and von Cramon, 2004). Man kann durch dieses Verfahren räumlich umschriebene Veränderungen im Gehirn suchen und zur Darstellung bringen.

Dafür gibt es grundsätzlich zwei unterschiedliche Herangehensweisen:

- **Voxelbasierte Morphometrie (VBM):**
Die voxelbasierte Morphometrie verwendet sogenannte *Voxel* zur Vermessung des zerebralen Kortex.. Der Begriff *Voxel* ist eine Wortschöpfung aus den Worten „volumetrisch“ und „Pixel“, sie stellen also das dreidimensionale Äquivalent zu Pixeln dar. *Voxel* werden verwendet, um die Größe einer Struktur zu errechnen. Das

gesamte Hirnvolumen kann hiermit errechnet und in graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und Knochen bzw. Flüssigkeit aufgeteilt werden, deren Teilvolumina sich ebenfalls aus *Voxeln* berechnen lassen. Dabei gibt es verschiedene Voxelgrößen, beispielsweise kann ein Voxel auf $1 \times 1 \times 1$ mm, also 1 mm^3 festgelegt sein. Im Prinzip wird der Kortex also in kleine Würfel aufgeteilt, deren Masse dann zusammengerechnet wird, was wiederum die Gesamtdicke des Kortex ergibt. Vorteil dieser Methode ist, dass sie einfach und schnell durchzuführen ist und schon lang etabliert ist (Ashburner and Friston, 2000). Nachteil dieser Methode ist, dass Voxel aufgrund ihrer Größe und ihrer Form als Quadrat auch mehrere Gewebstypen, zum Beispiel GM und WM enthalten können. Dadurch wird die Messung schnell ungenau (Desai et al., 2005).

- Oberflächen-("surface")-basierte Morphometrie (SBM):
Bei der oberflächenbasierten Morphometrie wird, anders als bei der voxelbasierten Methode, nicht mit Quadraten, sondern mit Dreiecken gearbeitet. Die Berührungspunkte dieser Dreiecke heißen *Vertices*. Diese werden gleich einem Netz ummantelnd um die Hirnoberfläche gelegt und erfassen so die Oberfläche des Kortex. Diese Methode bietet den Vorteil, dass die Messung insgesamt genauer ist, als es bei der VBM der Fall ist. Des Weiteren ermöglichen sie eine genauere Bestimmung der kortikalen Dicke (Christian Gaser, 2016, Desai et al., 2005).

Ein anderer wichtiger Begriff in diesem Zusammenhang ist das *Brain Mapping* (dt. Hirnkartierung). Das *Brain Mapping* ist der zweite entscheidende Schritt, wenn man von morphometrischer Bestimmung bestimmter Hirnregionen spricht: um Messergebnisse korrekt interpretieren zu können, muss klar sein, welche Region des Hirns in welchem Ausmaß vermessen wurde. Beim *Brain Mapping* handelt es sich um den Prozess, eine Kartierung des Gehirns vorzunehmen. Dabei gibt es verschiedene Atlanten, die zur Bestimmung des Gehirnsegments, also zur *Segmentierung*, herangezogen werden. Allgemein lässt sich sagen, dass es sich dabei meist um Durchschnittswerte vieler gesunder Probanden handelt, welche zu einem vollständigen statistisch aussagekräftigen Segmentierungsatlas zusammengeführt werden und in welchem dann die einzelnen Segmente bestimmt werden. Beim Abgleich eines einzelnen MRT-Bildes mit diesem Atlas kann nun die Segmentierung des Bildes anhand des Vergleiches mit den bereits vorhandenen Durchschnittswerten im Atlas vorgenommen werden. Dazu wird ein 3D-Koordinatensystem verwendet, weshalb dies auch als stereotaktische Methode bekannt ist (B. Kodner, 2017, Evans et al., 2012, Dickie et al., 2017). Als Zwischenfazit zu dieser vorgestellten Methode lässt sich also zusammenfassen: die klinisch etablierte Methode der MRT wird verwendet, um ergänzt durch eine mittels *Brain Mapping* erstellten, allgemeingültigen Kartierung des Gehirns pathologisch veränderte Areale ausfindig zu machen und deren Größe exakt bestimmen zu können. Damit ist es beispielsweise möglich, atrophisierte Hirnareale bei PSP-Patienten ausfindig zu machen. Dies ist besonders nützlich, um pathologische Atrophieprozesse darstellen und gegebenenfalls im Krankheitsverlauf beobachten zu können. So lassen sich Erkenntnisse über den pathophysiologischen Hergang der Erkrankung und Entstehung bestimmter Symptome gewinnen und die Krankheitsprogression kann mittels objektivierbarer Biomarker beobachtet werden. Insgesamt bringt die morphometrische Auswertung von cMRT-Scans also einen erheblichen Erkenntnisgewinn, sowohl über allgemeine pathologische Prozesse als auch über individuelle Krankheitsverläufe.

1.3 Aktueller Forschungsstand

Der Versuch, diese MRT-morphometrischen Verfahren auf PSP-Patienten anzuwenden, wurde in der Vergangenheit bereits von einigen Forschungsgruppen unternommen.

1.3.1 Querschnittsstudien

Eine aktuelle, groß angelegte Querschnittsstudie mit insgesamt 326 Teilnehmern, davon 68 PSP-Patienten, bezüglich verschiedener 4R-Tauopathien konnte unter anderem eine MRT-morphologische Differenzierung zwischen der PSP und anderen neurodegenerativen Erkrankungen durch eine kombinierte kortikale und subkortikale Dickenbestimmung vornehmen (Illan-Gala et al., 2022). Auch der Zusammenhang sprachlicher Defizite bei PSP-Patienten mit kortikaler Atrophie konnte in einer Studie mit insgesamt 51 Teilnehmern, davon 13 PSP-Patienten, mittels oberflächenbasierter Kortexdickenbestimmung nachgewiesen werden (Peterson et al., 2021). Ebenso konnte eine Korrelation zwischen depressiver Stimmungslage und kortikaler Atrophie in einer Studie mit insgesamt 40 PSP-Patienten gezeigt werden (Urso et al., 2022). Eine Querschnittsanalyse mit insgesamt 117 Teilnehmern, davon 25 PSP-Patienten, konnte sowohl kortikale als auch subkortikale krankheitsspezifische Atrophiemuster bei den verschiedenen untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen zeigen (Zanigni et al., 2017). Der Zusammenhang zwischen kortikaler Atrophie und kognitiven Defiziten konnte ebenfalls in verschiedenen Studien gezeigt werden. 2019 konnte in einer Studie mittels voxelbasierter Messung bei 23 PSP-Patienten im Vergleich mit 23 gesunden Kontrollprobanden eine kognitive Verschlechterung in Korrelation mit vermindertem Volumen der grauen Hirnsubstanz, unter anderem in frontotemporalen Kortexregionen, nachgewiesen werden (Nicastro et al., 2019). Ein Nachweis von frontaler Kortex-Atrophie konnte auch in einer anderen Studie mit 14 PSP-Patienten im Vergleich zu anderen atypischen Parkinsonsyndromen erbracht werden, in dieser Studie konnte allerdings kein Zusammenhang mit kognitiven Defiziten gezeigt werden (Worker et al., 2014). In einer anderen Querschnittsanalyse konnte anhand einer Stichprobe von 21 an PSP erkrankten Patienten ein Zusammenhang zwischen volumetrischen Messungen kortikaler und subkortikaler Areale sowohl mit motorischen, als auch mit kognitiven Defiziten nachgewiesen werden (Cordato et al., 2002). Topoanatomisch passend zu diesen Ergebnissen konnte dabei eine Korrelation zwischen Frontalhirnsymptomen und einer lokalen Atrophie des Frontallappens detektiert werden (Cordato et al., 2002). In einer anderen Studie konnte an neun Patienten, die klinisch eine Demenz zeigten, und *post mortem* eine pathologisch bestätigte PSP-Diagnose aufwiesen, retrospektiv eine durch die Neuropathologie ausgemessene Frontallappenatrophie nachgewiesen werden (Cordato et al., 2000). Eine andere Forschungsgruppe konnte in einer Studie mit 16 PSP-Patienten durch ein voxelbasiertes Verfahren ein verringertes Kortexvolumen im lateralen Frontallappen messen. Außerdem wurden Korrelationen zwischen dem Abschneiden der Patienten im *Mini Mental State Examination* Test (MMSE) und der kortikalen Dicke entdeckt (Takahashi et al., 2011). In einer Querschnittsstudie mit 12 PSP-Patienten konnte ebenfalls eine frontale Atrophie, explizit im posterioren frontalen Kortex nachgewiesen werden. Im longitudinalen Verlauf konnte außerdem eine Abnahme der funktionalen Konnektivität festgestellt werden (Brown et al., 2017). Eine weitere voxelbasierte Querschnittsstudie konnte im Querschnittsvergleich zwischen 14 PSP-Patienten und 14 gesunden Kontrollen zeigen, dass sowohl kortikale als auch subkortikale Areale bei der PSP signifikant atrophieren. Als relevante kortikale Areale wurden hier der prämotorische Kortex, das frontale Operculum, sowie Anteile des limbischen Systems gezeigt (Padovani et al., 2006). Eine kortikale Atrophie bei zwölf PSP-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden im präfrontalen Kortex, besonders im mittleren frontalen Gyrus, der Insula und dem frontalen Operculum und beiden supplementärmotorischen Kortexarealen sowie mediotemporal konnte auch in einer anderen Querschnittsstudie gezeigt werden (Brenneis et al., 2004).

1.3.2 Longitudinale Studien

Eine longitudinal angelegte Studie aus dem Jahr 2020 untersuchte bei 67 PSP-Patienten mittels oberflächenbasierter Messung mit Fokus auf das Mittelhirn die Krankheitsprogression klinisch sowie MRT-morphometrisch nach 72 Monaten (Picillo et al., 2020). Hier zeigte sich vor allem eine Korrelation von reduzierter Mittelhirngröße mit einer stärkeren okulomotorischen Dysfunktion und einem schnelleren Krankheitsprogress (Picillo et al., 2020). Eine weitere oberflächenbasierte, *region of interest* (ROI) gestützte Analyse zeigte eine longitudinale Progression einer signifikanten Atrophie im Frontallappen, hier speziell in den superioren Regionen mit weitreichender Ausbreitung bis zum kaudalen Mittelfrontallappen und zur Pars opercularis (Josephs et al., 2013). Gegenüber gesunden Kontrollprobanden konnte in einer anderen Studie mit 21 PSP-Patienten festgestellt werden, dass die kortikale Dicke in einer oberflächenbasierten Messung vor allem im frontalen Bereich bei PSP-Patienten im Durchschnitt geringer ausfällt (Agosta et al., 2018). Longitudinal betrachtet fand bei diesen Patienten eine kognitive Verschlechterung statt, die Atrophie der kortikalen Dicke zeigte jedoch keine Progression. Stattdessen wurden deutliche leukenzepale Atrophieprozesse bei PSP-Patienten, unter anderem auch der verbindenden frontotempoparietalen Assoziationsbahnen im longitudinalen Verlauf aufgedeckt (Agosta et al., 2018). Im Gegensatz dazu konnte in einer voxelbasierten Analyse bei 55 PSP-Patienten eine Abnahme der kortikalen Dicke, speziell in den frontoparietalen Arealen, im longitudinalen Verlauf innerhalb eines Jahres dokumentiert werden. Eine Korrelation der Hirnatrophie mit kognitiven Defiziten, gemessen mit der *Mini Mental State Examination* (MMSE) zeigte sich indes nicht (Dutt et al., 2016).

1.3.3 Kognitive Dysfunktion bei PSP-Patienten

Eine kognitive Dysfunktion entwickelt sich typischerweise im Laufe der PSP-Erkrankung. Bei circa 70% der PSP-Patienten entwickelt sich im Krankheitsverlauf eine Demenz (Pillon et al., 1991). Auch Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen, des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten, zum Beispiel auf sprachlicher Ebene (Peterson et al., 2021) sind bei PSP-Patienten typisch (Brown et al., 2010). Die exekutive Dysfunktion bezeichnet dabei eine Problematik mit höheren Hirnfunktionen in Bezug auf Steuerung des eigenen Verhaltens zur Umwelt. Dabei werden vor allem Verhaltensweisen auffällig, die als gesellschaftlich unangebracht gelten (Jones and Graff-Radford, 2021). Eine Störung der Exekutivfunktionen stellt bei der PSP sogar in vielen Fällen eines der ersten Symptome dar und könnte damit ein früher Marker für die PSP sein (Gerstenecker et al., 2013). Eine longitudinale Studie unterstützt diese These, indem sie in einem ein-Jahres-Follow-up zeigen konnte, dass nach Auftreten der kognitiven Störung im weiteren Krankheitsverlauf keine relevante Verschlechterung der kognitiven Funktionen mehr feststellbar ist. Daraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass die kognitive Dysfunktion eines der frühesten Symptome der PSP darstellen könnte (Ghosh et al., 2013). Besonders bei Patienten, die unter PSP-RS litten, konnte eine Störung der Exekutivfunktion beobachtet werden. Die gestörten exekutiven Funktionen konnten dabei mit geläufigen Funktionen des Frontalhirns in Verbindung gebracht werden (Robbins et al., 1994). In den oben genannten Diagnose-Kriterien der Movements Disorders Society taucht die kognitive Dysfunktion ebenfalls als eigenes Haupt-Diagnosekriterium auf (Hoglinger et al., 2017). Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die kognitive Dysfunktion bei PSP-Patienten ein zentrales Element der klinischen Problematik darstellt. Es gibt viele Hinweise dafür, dass die kognitive Dysfunktion ein Frühsymptom und damit für die Diagnose der PSP sehr relevant ist und besonders Exekutivfunktionen maßgeblich betroffen sind (Gerstenecker et al., 2013). Daher erscheint es sinnvoll, bei der Erforschung der PSP einen klinischen Test zu verwenden, der die Exekutivfunktion als eigenen Marker abbilden kann. Diese ist besonders mit frontalen Hirnfunktionen assoziiert (Donker Kaat et al., 2007), was das Frontalhirn bei bildgebenden Untersuchungen als ein zentrales Element ins Zentrum der Aufmerksamkeit rückt.

1.3.4 Zwischenresümee

Obwohl die bisherigen Studien bereits einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie hinter der PSP-Symptomatik leisten konnten, weisen diese auch zentrale Schwächen auf. Viele Studien haben sich bereits mit lokalen Atrophieprozessen des erkrankten Gehirns und deren Darstellung in der klinischen Bildgebung beschäftigt. Andere Studien haben sich bereits mit der klinischen Symptomatik und auch speziell der kognitiven Dysfunktion bei der PSP beschäftigt. Allerdings gibt es bisher nur wenige Studien, die beide Felder zusammenbringen und untersucht haben, ob der klinisch zu beobachtende Verlust zentraler kognitiver Funktionen speziell bei der PSP auch in der klinischen Bildgebung Korrelate findet. In den Studien, in welchen diese Korrelation hergestellt wurde, wurde häufig die MMSE zur Beurteilung der kognitiven Leistung verwendet. Diese ist allerdings nur marginal geeignet, um die bei der PSP führende frontale Symptomatik abzubilden, kann die subkortikalen Demenzformen nicht abbilden und ist insgesamt wenig spezifisch (Savica et al., 2017). Es bleibt weiterhin die Frage zu beantworten, ob die genannten Symptome eher durch kortikale oder durch subkortikale Atrophie hervorgerufen werden. Um eine spezifischere Untersuchung der bei der PSP vorliegenden kognitiven Dysfunktion leisten zu können, sollte beispielsweise die *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) verwendet werden. Diese bietet die Vorteile, dass sie in der Untersuchung verschiedener spezieller neuropsychiatrischer Störungen, wie etwa der Perseveration bei der AD, als sehr sensitiv und spezifisch beschrieben wurde. Genau diese Funktion der spezifischen Beschreibung einzelner Faktoren ist die Stärke der MDRS, da hiermit nicht nur festgestellt werden kann ob eine demenzielle Störung vorliegt, sondern auch, welche höheren kognitiven Funktionen genau gestört sind (Monsch et al., 1995).

Die Abgrenzung verschiedener anderer Parkinsonsyndrome gegenüber der PSP ist in späten Stadien meist klinisch möglich. Daher wäre es besonders relevant, eine Bildgebung in einem präsymptomatischen oder frühklinischen Stadium als Ergänzung zur Differenzialdiagnostik nutzen zu können, die PSP-spezifische Veränderungen zeigen kann.

Bisherige, in der bildgebenden Diagnostik genutzte Zeichen, wie etwa das *Hummingbird-Sign* wurden als sehr spezifisch, aber wenig sensitiv gewertet (Boxer et al., 2017). Es wäre also von Nutzen, weitere Biomarker wie etwa den *magnetic resonance parkinsonism index* (Illan-Gala et al., 2022) zu finden, die eventuell schon in einem früheren Krankheitsstadium auftreten und eine höhere Sensitivität aufweisen. Damit ließe sich ergänzend zur bisherigen Diagnostik eine frühere und sensitivere Diagnose der PSP ermöglichen, von der die Patienten durch eine frühzeitige und gezielte Therapie profitieren könnten (Boxer et al., 2017). Dies ist für die Patienten überaus wichtig, da erste Studien zu krankheitsmodifizierenden Therapien bereits angelaufen sind, wie zum Beispiel eine Tau-Antikörper-Studie am Tiermodell (Gibbons et al., 2020). Falls zukünftig eine suffiziente Therapie gefunden wird, die neurodegenerative Prozesse verhindern oder zumindest verlangsamen könnte, hätte diese einen besseren Effekt, je früher im Krankheitsverlauf sie angewandt werden kann. Ebenfalls wichtig wäre es, einen spezifischen Biomarker für den Progress der Erkrankung gewinnen zu können, um neben klinischen Symptomen auch ein objektives Maß für den Krankheitsverlauf zu haben und mögliche Komplikationen rechtzeitig und treffsicher vorhersagen zu können. Auch die Effektivität neuroprotektiver Maßnahmen und Medikamente könnte so besser abgeschätzt werden, was die Forschung an therapeutischen Interventionen zusätzlich unterstützen könnte. Interventionelle Studien, wie z.B. über die Auswirkungen einer tiefen Hirnstimulation, sind auf objektive *Outcome* Parameter und ein tiefes pathophysiologisches Verständnis der Erkrankung angewiesen. Auch dazu könnte eine weitere Erforschung der pathophysiologischen Kortextatrophie einen Beitrag leisten.

Dass subkortikale Strukturen eine wichtige Rolle spielen, ist weitgehend erforscht, wenige Studien haben sich jedoch bisher ausschließlich mit der Relevanz des Kortex beschäftigt.

Daher liegt der Fokus dieser Arbeit auf dem Einfluss der Kortexdicke auf kognitive Defizite bei PSP-Patienten. Dafür habe ich zunächst untersucht, ob krankheitsspezifische kortikale Volumenveränderungen bei der PSP im Vergleich zu gesunden Probanden zu beobachten sind. Durch Identifikation eines Atrophiemusters bei der PSP im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden konnten diejenigen Kortexareale identifiziert werden, die einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen könnten. Anschließend erfolgte eine Analyse der Zusammenhänge objektivierbarer kognitiver Dysfunktion bei PSP-Patienten mit dem identifizierten Atrophiemuster, um die Frage zu klären, ob eine kortikale Atrophie einen Einfluss auf kognitive Funktionen bei PSP-Patienten haben kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit können dazu beitragen, ein besseres Verständnis für die Pathophysiologie der kognitiven Symptomatik bei PSP-Patienten zu entwickeln. Außerdem könnten die gewonnenen Erkenntnisse zur Darstellung krankheitsspezifischer Läsionen in der etablierten MRT-Bildgebung einen Beitrag dazu leisten, einen weiteren Biomarker für die PSP-Diagnostik zu erlangen, der für eine frühzeitige, sensitive Diagnose dringend benötigt wird. Schlussendlich kann diese Forschungsarbeit einen Beitrag zur besseren Diagnostik und damit auch zur besseren klinischen Versorgung von PSP-Patienten leisten.

1.4 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen kortikalem Atrophiemuster und kognitiven Defiziten bei Patienten mit PSP-Erkrankung zu untersuchen. Hierdurch lässt sich im weiteren Verlauf ein genaueres Verständnis für die pathophysiologische Relevanz der verschiedenen kortikalen Hirnareale in der PSP-Erkrankung erlangen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die verwendeten prospektiven Daten stammen aus der Datenbank der „Morphometrie-Studie“ des Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD). In der Datenbank enthalten sind verschiedenste Untersuchungen, sowohl von an verschiedenen Bewegungsstörungen erkrankten Patienten, als auch von gesunden Kontrollprobanden. Im Rahmen der Morphometrie-Studie wurden jeweils zu mehreren Zeitpunkten cMRT-Aufnahmen der Probanden angefertigt sowie gängige neurologische Testverfahren mit ihnen durchgeführt.

Analysiert wurden in der hier präsentierten Arbeit zwei Gruppen mit insgesamt 48 Probanden. Die erste Gruppe besteht aus 24 an PSP erkrankten Patienten, bei denen vor Studienbeginn bereits eine PSP diagnostiziert wurde. Die zweite Gruppe besteht aus 24 gesunden Kontrollprobanden (HC), welche in Alter und Geschlecht passend zum PSP-Patientenkollektiv ausgewählt wurden.

Erfasst wurde zu jedem Probanden:

- Alter
- Geschlecht
- Mindestens eine cMRT-Aufnahme
- Mindestens eine Performance in der *MDRS**
- der *UPDRS*-Test

bei den PSP-Patienten wurde zusätzlich erfasst:

- PSP-Diagnose und PSP-Subtyp
- Zeitpunkt des Symptombeginns
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- der *FBI*-Test

Die Patientengruppe zeigte folgende Daten:

Alter (Jahre)	Geschlecht (f/m)	Krankheitsdauer (Monate)	PSP-Subtyp	UPDRS (Punkte)	MDRS (Punkte)	FBI (Punkte)
72	m	60	Prob. PSP-P	50	113	30
72	m	26	Prob. PSP-P	36	128	25
64	m	60	Prob. PSP-P	45	125	18
70	f	50	Prob. PSP-RS	38	130	15
72	m	43	Prob. PSP-P	25	143	18
76	f	41	Prob. PSP-P	36	NA	24
66	m	83	Prob. PSP-P	31	138	NA
65	m	78	Prob. PSP-P	40	134	18
72	m	58	Prob. PSP-RS	40	134	18
70	f	43	Prob. PSP-P	46	141	26
63	f	39	Prob. PSP-RS	35	131	38
71	m	82	Prob. PSP-P	27	129	28

* einige dieser Tests mussten jedoch nachträglich wegen Unvollständigkeit als ungültig erklärt werden, sodass sich schlussendlich 22/24 gültige MDRS-Tests bei PSP und 15/24 gültige MDRS-Tests bei HC ergaben

71	m	70	Poss. PSP-CBS	NA	102	22
68	f	27	Prob. PSP-P	29	111	NA
71	m	43	Prob. PSP-P	36	133	19
71	m	43	Prob. PSP-RS	40	111	27
81	m	25	Prob. PSP-RS	46	129	NA
63	m	34	Prob. PSP-F	38	133	27
72	m	37	Prob. PSP-P	29	126	16
71	f	69	Prob. PSP-P	42	132	14
68	f	78	Prob. PSP-F	18	122	NA
74	f	44	Prob PSP-RS	48	NA	NA
68	f	27	Prob PSP-P	24	138	17
66	m	33	Prob. PSP-F	29	125	NA

Tab. 1: Beschreibung des Patientenkollektivs der Studie

Auflistung der PSP-Patienten mit folgenden Daten: Alter in Jahren, Geschlecht (f = feminin, m = maskulin), Krankheitsdauer in Monaten, PSP-Subtyp (eingeteilt anhand o.g. Kriterien in die durch die Movement Disorders Society beschriebenen PSP-Subtypen) und erreichte Punktzahl in den klinischen Tests UPDRS, MDRS und FBI. NA = Daten nicht vorhanden / unvollständig und daher nicht zu verwenden.

Die PSP-Patienten wiesen eine mittlere Krankheitsdauer von 49,7 Monaten (circa 4 Jahren) auf und hatten ein durchschnittliches Alter von 69,8 Jahren. Das durchschnittliche UPDRS-Ergebnis lag bei 36 Punkten, das gerundete MDRS-Ergebnis bei 128 Punkten (reduziert um 16 Punkte verglichen zum Höchstwert), der FBI bei durchschnittlich 22 Punkten.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden in Alter und Geschlecht passend zu den PSP-Patienten ausgewählt. Bei allen Patienten war ein cMRT-Scan vorhanden, bei 15 von 24 Patienten war ein gültiger MDRS-Test vorhanden, welcher im Durchschnitt 142 Punkte betrug.

2.2 Aktenzeichen des Ethikvotums

Von allen Studienteilnehmern lag zu Studienbeginn eine schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme vor. Die Studie wurde nach Studienprotokoll gemäß den Vorschriften der Deklaration von Helsinki für klinische Studien durchgeführt.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf zur Erhebung und Analyse MRT-basierter Morphometrie-Daten bei Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen mit vier Amendments (zuletzt 23.06.2017) lag zu Studienbeginn bereits vor. Aktenzeichen des Ethikvotums: 2849.

2.3 Methoden und Untersuchungsmaterialien

2.3.1 Art und Herkunft des Studienmaterials

2.3.1.1 Verwendete Testverfahren

MDRS: Die *MATTIS Dementia Rating Scale* (kurz *MDRS*) ist ein standardisiertes neuropsychiatrisches Testverfahren zur Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten eines Probanden. Sie eignet sich speziell für neurodegenerative Erkrankungen wie PD und die PSP, ist jedoch nicht parkinsonspezifisch (Bezdicek et al., 2015). Durch die MDRS werden fünf verschiedene Kompetenzfelder (Aufmerksamkeit, Konzentration, Konstruktion, Kombinatorik, Gedächtnis) durch ein Patienten-Interview abgeprüft. Gemessen werden die fünf Kategorien durch die folgenden 20 Elemente:

Digit Span = Zahlenreihen: Durch das Bilden von Zahlenreihen vorwärts und rückwärts wird die Aufmerksamkeitsspanne der Patienten getestet.

Follow commands = Verbale Kommandos befolgen: Das Befolgen von zwei aufeinander folgenden Befehlen bzw. eines einzelnen verbalen Befehles soll seitens des Patienten durchgeführt werden.

Imitate movements = Bewegungen nachahmen: Bewegungen des Untersuchers sollen gezielt nachgeahmt werden.

Search-Count A's = Den Buchstaben „A“ zählen: in einer Vorlage soll der Buchstabe A auf Vorkommen geprüft und seitens des Patienten gezählt werden.

Reads list = Vorlesen: Eine Liste von Wörtern soll vom Patienten laut vorgelesen werden.

Match designs = Verschiedene Zeichnungen sollen auf Ähnlichkeit geprüft werden.

Verbal fluency = die Wortflüssigkeit wird geprüft.

Repeat phonemes = Phonemwiederholung: Bestimmte, vom Untersucher vorgesprochene Phoneme sollen seitens des Patienten wiederholt und fehlerfrei mehrmals hintereinander ausgesprochen werden.

Alt. movements = Alternierende Bewegungen = Es sollen gleichzeitig, zwei alternierende Bewegungen durchgeführt werden.

Graphomotor = Graphomotorische Anwendung: Der Patient soll ein großes oder einige kleine vorgelegte Muster händisch abzeichnen, welche sich in ihrer Komplexität unterscheiden.

Complex copy = Komplexes Kopieren: ein komplexes Muster soll händisch kopiert werden.

Simple copy = Einfaches Kopieren: ein einfaches Muster soll händisch kopiert werden.

Write name = Namen geben: Der Patient muss zu mehreren Gegenständen eine Gemeinsamkeit suchen und ihnen eine Oberkategorie vergeben und aufschreiben.

Verbal reasoning = Instruiertes induziertes Denken: Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Gegenständen sollen durch Anregungen des Untersuchers in verschiedenen verbal präsentierten Kategorien gefunden werden.

Visual identities = Visuelle Ähnlichkeiten: Dasselbe Prinzip für visuell präsentierte Muster.

Sentence generation = Satzgenerierung: Der Patient soll aus vorgegebenen Wörtern einen Satz bilden.

Sentence recall = Satz-Abruf: Der Patient soll einen zuvor gesagten Satz in Erinnerung rufen.

Orientation = Orientierung: Möglichst viele tagesaktuelle Dinge sollen genannt werden, etwa Datum / Uhrzeit / aktueller Bundeskanzler, etc.

Word recognition = Worterkennung: Auf einer Liste abgelesene Wörter sollen später wiedererkannt werden.

Design recognition = Designererkennung: s.o., aber mit Zeichnungen.

(Jurica, 2001)

Bei dem Test können maximal 144 Punkte erreicht werden. Als *Cut-off*-Wert für ein pathologisches Ergebnis wurden in der Vergangenheit verschiedene Werte festgelegt, einer davon, speziell für dementielle Entwicklung liegt bei <130 Punkten.

Der Test ist im Vergleich zu anderen Tests sehr komplex, dauert mit durchschnittlich 30 Minuten recht lang und ist nur von ausreichend geschultem Personal mit den Patienten durchzuführen ((Eds.), 1976, Brown et al., 1999) (Jurica, 2001).

Dafür liefert sie im Vergleich zu etwas unkomplizierten und schnelleren Tests wie etwa der MMSE genauere Ergebnisse und kann darüber hinaus durch das Abprüfen sehr spezifischer und verschiedener Fähigkeiten nicht nur kortikale, sondern auch subkortikale Demenzen gut abbilden (Savica et al., 2017). In vorausgegangenen Studien konnte außerdem beispielsweise anhand der MDRS-Ergebnisse auch zwischen Alzheimer-Demenz und frontotemporaler Demenz unterschieden werden (Rascovsky et al., 2008). In einer Faktorenanalyse (Kessler et al., 1994) wurden weitere, alternative Unterkategorien der MDRS (sog. *Subscores*) festgelegt. Anstatt der Gliederung der 20 *Items* der MDRS in die oben genannten fünf *Subscores*, wurden sie in verschiedene neu angelegte Variablen sortiert: eine Neuordnung der *Items* erfolgte

zunächst in ein binäres System, wobei ein System für die verbale Prüfung (Kategorien *verbal* oder *non-verbal*) und eines für die motorische Prüfung (Kategorien *motor* oder *non-motor*) festgelegt wurde. In ein weiteres Modell wurden drei Faktoren eingeschlossen: Gedächtnis, verbal-kognitive Elemente und motorisch-visuelle Elemente. Zuletzt wurde auch ein vier Faktoren Modell entwickelt, welches die Faktoren Gedächtnis, verbale Fähigkeiten, Exekutivfunktionen und räumliches Denken enthielt (Kessler et al., 1994). So konnten die folgenden zusätzlichen Kategorien identifiziert werden, welche die jeweiligen, spezifischen kognitiven Funktionen anhand neuer Kombinationen der in der MDRS abgeprüften Variablen prüfen (Kessler et al., 1994): Der verbale *Subscore* „2V“ enthält die als „verbal“ eingestuften Elemente der binären verbalen Kategorie: *Digit Span*, *Follow commands*, *Search-Count A's*, *Reads list*, *Verbal fluency*, *Repeat phonemes*, *Write name*, *Verbal reasoning*, *Sentence generation*, *Sentence recall*, *Orientation*, *Word recognition*.

Der verbale *Subscore* „4V“ enthält die verbalen Elemente der vier-Faktoren-Kategorie: *Follow commands*, *Verbal fluency*, *Repeat phonemes*, *Write name*, *Sentence generation*.

Der exekutive *Score* „4E“ enthält die Elemente der vier-Faktoren Kategorie, welche die Exekutivfunktionen abbilden: *Imitate movements*, *Search-Count A's*, *Alt. Movements*, *Verbal reasoning*, *Visual identities*.

Außerdem wurde der motorische *Score* 2M analysiert. Dieser enthält die motorischen Elemente der binären Kategorie: *Follow commands*, *Imitate movements*, *Alt. Movements*, *Graphomotor*, *Complex copy*, *Simple copy*, *Write name*.

Diese zusätzlichen Kategorien können also spezifisch sowohl die verbalen Fähigkeiten, als auch die Exekutivfunktionen prüfen, welche bei PSP-Patienten nachweislich eingeschränkt sind (Litvan et al., 1996c) (Catricala et al., 2019, Bak et al., 2005a).

UPDRS: die *unified parkinson's disease rating scale* ist ein häufig verwendeter standardisierter Test zur Objektivierung des Schweregrads der parkinsonspezifischen Symptome und zur Verlaufsbeobachtung der Parkinsonkrankheit. Es gibt verschiedene Felder, in welchen Motorik und Kognition abgeprüft werden. Maximal sind 199 Punkte, minimal 0 Punkte erreichbar, wobei 199 Punkte das schlechtmöglichste Ergebnis sind. Auch dieser Test wird per Interview durch entsprechend geschultes Personal durchgeführt. Er ist nicht spezifisch für die PSP sondern prüft allgemeine Symptome des Formenkreises der extrapyramidalmotorischen Störungen ab (Fahn S, 1987). Bei dem Patientenkollektiv der Morphometriestudie wurde er konsequent durchgeführt um einen longitudinalen Überblick über die Symptomschwere und ihren Verlauf zu erhalten. In der hier präsentierten Arbeit fand er keine weitere Anwendung.

FBI: der *frontal behavior inventory* ist ein standardisierter neuropsychiatrischer Test zum Abprüfen von speziell durch frontale Degeneration hervorgerufenen Verhaltensauffälligkeiten. In 24 Rubriken werden durch ein fremdanamnestisches Interview der Lebenspartner oder Pflegepersonen der betroffenen Patienten Verhaltensauffälligkeiten registriert. Der Test eignet sich in diesem Fall besonders zum Feststellen des Fortschritts der frontalen Degeneration der PSP-Patienten (Milan et al., 2008).

Die hier präsentierte Studie stützt sich im weiteren Verlauf vor allem auf die *Subscore*-Analysen der MDRS. Nichtsdestotrotz wurden UPDRS und FBI als weitere *rating scales* erhoben, um ein breiteres und genaueres Maß für die Einschränkungen der Patienten zu erhalten, welche sich nicht allein auf eine einzige klinische *rating scale* stützt. Außerdem erfolgte die Einordnung der Patienten in die verschiedenen PSP-Subtypen zusätzlich zur klinischen Untersuchung anhand der Kriterien des UPDRS.

2.3.1.2 Kranielle MRT Scans

Alle MRT Scans wurden mit demselben klinischen 3 Tesla Ganzkörper-MRT-Scanner (Siemens MAGNETOM Trio A TIM System, Siemens Medical Solutions; Erlangen, Germany) mit einer standardisierten CP-Kopfspule durchgeführt. Es wurden hochauflösende T1-gewichtete 3D-Bilder im Transversalschnitt erzeugt (Bilddimension $256 \times 256 \times 192$ mm, Voxeldimension $1 \times 1 \times 1$ mm, Relaxationszeit 2300 ms, Echozeit 2,98 ms).

Die an den cMRTs vorgenommene Segmentierung wurde außerdem für die Erstellung verschiedener in dieser Arbeit gezeigter Abbildungen auch am sogenannten *MNI-Brain template* (Collins, 1994) durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine vom *Montreal Neurological Institute* entwickelte und zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellte Strukturvorlage eines durchschnittlichen Gehirns. Um diese zu generieren, wurden auf dem Durchschnitt vieler MRTs gesunder Probanden basierend ein neuroanatomisches Standardhirn geschaffen (Collins et al., 1994, Collins, 1994, Evans et al., 1992). Um neuroanatomische Ergebnisse dieser Arbeit abbildungstechnisch zu verdeutlichen, wurden diese Ergebnisse an einem Standardhirn gezeigt und nicht etwa an einem einzelnen Scan. Die Verwendung des MNI-Standardhirns wurde mit freundlicher Genehmigung zur Verwendung und Modifikation für Forschungszwecke durch das *Montreal Neurological Institute* durchgeführt (Zugriff und Download 06/2020 auf <http://nist.mni.mcgill.ca/mni-average-brain-305-mri>, Copyright 1993–2009 Louis Collins, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University).

2.3.1.3 Verwendete Software und Beschreibung deren Funktionsweise

Anhand der vorhandenen Daten wurde eine Querschnittsstudie durchgeführt, wobei der Fokus auf der Ausmessung der Dicke aller Kortexareale in den cMRT-Scans mittels des öffentlich zugänglichen Analysetools *FreeSurfer* (Dale et al., 1999, Fischl et al., 2002) lag. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden durch ein Computerprogramm namens *3DSlicer* (Fedorov et al., 2012) und AdobePhotoshop® visualisiert. Der Vergleich der bildgebenden Daten mit den Ergebnissen der kognitiven Tests erfolgte statistisch durch SPSS Statistics®.

Es wurde eine oberflächenbasierte Analyse der MRT-Datensätze durchgeführt, da vorherige Studien gezeigt haben, dass oberflächenbasierte Verfahren, verglichen mit voxelbasierter Morphometrie, die Genauigkeit der Analyse erhöhen (Desai et al., 2005). Des Weiteren ermöglichen sie eine genauere Bestimmung der kortikalen Dicke (Christian Gaser, 2016). Daher wurden folgende Anwendungen zur oberflächenbasierten Morphometrie verwendet:

CAT12:

CAT ist eine Software, welche ein komplett eigenständiges Segmentierungsverfahren für klinische Bilddaten innerhalb von SPM bietet. CAT steht für *computational anatomy toolbox (for spm)*, die zwölf für die Softwareversion, welche zum Verwendungs-Zeitpunkt (2019) die aktuellste Softwareversion darstellte. Es handelt sich um eine Erweiterung für SPM12, was wiederum für *statistical parametric mapping* steht. Dies ist ein an der Universität Jena entworfenes, öffentlich zugängliches statistisches Analysetool für MRT-Aufnahmen.

Unter anderem ist es möglich, mit CAT verschiedenste Analysen an MRT-Bildern durchzuführen. Es deckt mehrere Analysefunktionen ab, zum Beispiel VBM, SBM, deformationsbasierte Morphometrie, uvm. (Yotter et al., 2009). Notwendig für die Verwendung von CAT12 ist die Installation der Softwares MATLAB und SPM. Dann ist es über sämtliche Betriebssysteme zu verwenden. Über CAT12 wurde an den vorliegenden T1-gewichteten cMRTs der erste Teil der oberflächenbasierten Kortexdickenmessung, das sogenannte *Preprocessing*, bis zum *Skull Stripping* durchgeführt. Dabei kommen folgende Schritte zum Einsatz:

- Interpolation und Rauschunterdrückung: Durch die interne Interpolation können Streifenartefakte reduziert werden. Außerdem wird durch eine Rauschunterdrückung

eine weitere Artefaktkorrektur durchgeführt, wodurch insgesamt ein genaueres Ergebnis erzielt werden kann. Danach wird durch eine Fehlerkorrektur und Anpassung der Intensitätsbreite auf ein niedriges Niveau die Computer-unterstützte Auswertung der verschiedenen Gewebe erleichtert.

- *Local Adaptive Segmentation*: Um einen fehlerhaften Einfluss durch die natürliche anatomische Variationsbreite der verschiedenen Farb- und Intensitätsvarianten im Kortex zu verhindern, wird außerdem eine sogenannte *Local Adaptive Segmentation* durchgeführt. So werden die Grautöne des Kortex homogener und damit für die digitale Auswertung besser erkennbar gemacht.
- Segmentierungsbeginn: Unter der Berücksichtigung von Intensitätsinhomogenitäten und anderen lokalen Intensitätsvariationen werden erste Segmentierungen vorgenommen: So teilt das Programm das Bild des Gehirns in drei Kategorien auf; graue Substanz (GM), weiße Substanz (WM) und zerebrospinale Flüssigkeit, also Liquor (CSF). Außerdem werden zur Bestimmung von Voxeln, die an Gewebe-Grenzgebieten liegen, zwei zusätzliche Kategorien festgelegt: GM-WM und GM-CSF.
- *Skull Stripping*: Als nächstes erfolgt dann das *Skull Stripping*, der Prozess, bei dem der Schädelknochen mit der Dura mater aus dem Bild entfernt wird, sodass ein Bild des freiliegenden Gehirns, mit dem Kortex und der aufliegenden Arachnoidea als äußere Grenze, entsteht (Christian Gaser, 2016).

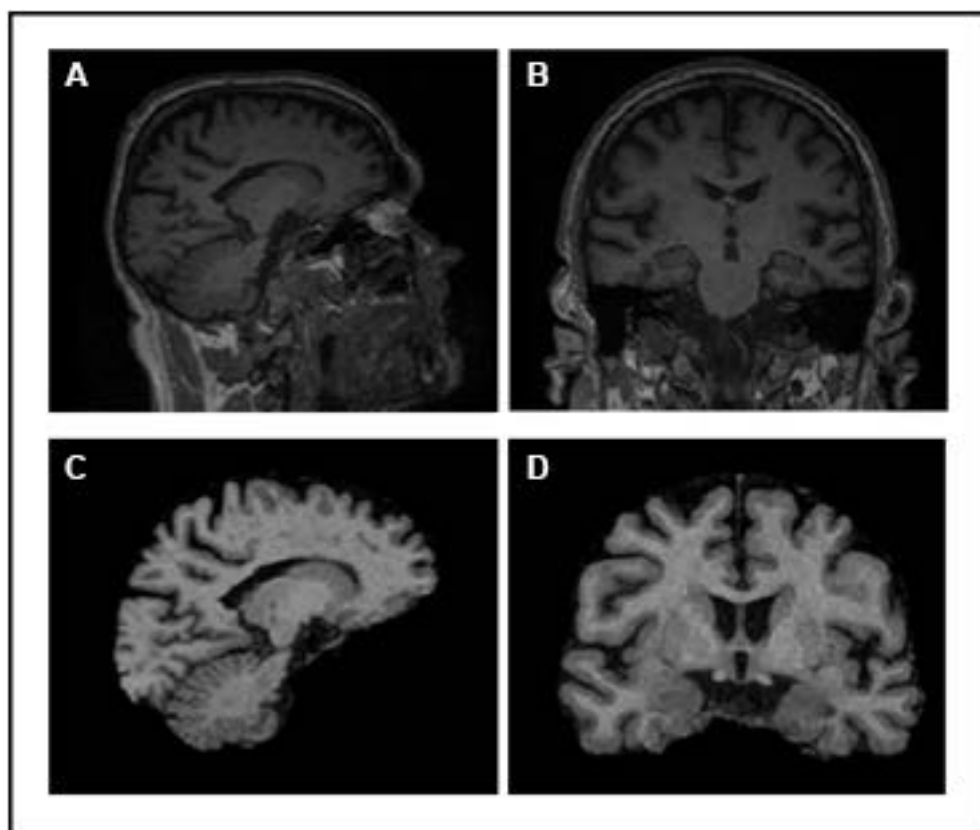


Abb. 5: Prozess des Skull Strippings

Exemplarisch gezeigt am Beispiel eines präprozessierten MNI-Hirns (Collins, 1994):

A zeigt ein Schädel-MRT vor Skull Stripping im Sagittalschnitt, Schädelknochen sowie Hirnhäute sind noch vollständig im Bild enthalten. In *B* ist dasselbe Bild im Koronarschnitt zu sehen, auch hier sind Schädelknochen und Hirnhäute vollständig vorhanden. In *C* ist ein mittels Skull Stripping modifiziertes cMRT zu sehen: Schädelknochen sowie Hirnhäute sind hier durch die verwendete Software vollständig entfernt worden. *D* zeigt dasselbe Bild im Koronarschnitt, ebenfalls ohne Schädelknochen und Hirnhäute.

Software zur Bilderstellung und Bearbeitung: FreeView by FreeSurfer ((Dale et al., 1999) und PhotoShop®.

FREESURFER: *FreeSurfer* ist ein öffentlich zugängliches Analysetool für cMRTs der Universität Oxford. Es ist für Mac-OS und Linux verfügbar und zum Download online freigegeben. Auch durch dieses Programm können an T1-gewichteten MRTs verschiedenste Analysen, wie beispielsweise eine oberflächenbasierte Messung der Kortexdicke, durchgeführt werden. Über die hier verwendete *Recon-all*-Funktion werden 31 verschiedene Schritte durchgeführt, welche im Folgenden genauer erläutert werden:

Die Aufgabe des Moduls „*Autorecon1*“ ist vergleichbar mit den vorab erläuterten ersten Analyseschritten der CAT-Software. Hierbei werden aus einem hochauflösenden, T1-gewichteten, anatomischen 3D-MRT-Datensatz Intensitätsschwankungen aufgrund von Magnetfeld-Inhomogenitäten korrigiert. Es wird ein normalisiertes Intensitätsbild erstellt (Dale et al., 1999).

- *Motion Correction and Conform:* Bei Aufnahmen, die sich aus mehreren Einzelbildern zusammensetzen, korrigiert dieser Schritt kleine Bewegungen zwischen diesen Bildaufnahmen und setzt diese zu einem Durchschnittsbild zusammen. (Nick Schmansky, 2005). Ein weiterer Schritt korrigiert und normalisiert Intensitätsunterschiede der Bilder.
- *Talairach transform computation:* Diese Anwendung verwendet den *Talairach-Raum*, welcher vom *Montreal Neurological Institute* entwickelt und veröffentlicht wurde (Collins et al., 1994), (Talairach, 1988). Der *Talairach-Raum* dient als 3D-Koordinatensystem, welches unabhängig vom Individualhirn eine Matrix zum *Brainmapping* bietet. Durch dieses automatisierte Tool erfolgt die Berechnung und Überführung vom hochauflösenden T1-gewichteten Ursprungs-MRT, über eine Transformationsmatrix in den *MNI305-atlas*. Dieser statistische MRT-Hirn-Atlas wird aus dem Durchschnitt von 305 T1-gewichteten MRT-Scans gebildet, welche linear in den Talairach-Raum transformiert wurden. Seither bildet er die Grundlage für viele, beispielsweise stereotaktische, Modelle. Das Ziel ist, die Übereinstimmungen zwischen Originalbild und Standard-Atlas durch Transformation des Originalbildes zu maximieren. So lassen sich anatomische Landmarken im originalen MRT-Scan wiederfinden (Talairach, 1988), (Dale et al., 1999), (Nick Schmansky, 2005).
- *Intensity Normalization:* Durch diese Anwendung wird die Intensität im Original-MRT-Bild reguliert und normalisiert. Dies ist wichtig, um Fluktuationen der Intensität zu eliminieren, die die Intensität-basierte Segmentierung schwieriger gestalten würden (Nick Schmansky, 2005).
- *Skull Strip:* In diesem Schritt wird der Schädelknochen mitsamt Dura vom Hirn entfernt.

Bis zu diesem Schritt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht die *Freesurfer*-, sondern die CAT-Software verwendet. Die Gründe dafür werden im Kapitel 2.3.2 beschrieben.

- *Autorecon 2:* Dieser Befehl enthält die nächsten 18 Unterbefehle. Diese verhelfen zur Transformation des originalen MRT-Bildes anhand eines standardisierten Atlas in eine auslesbare und segmentierbare Version desselben abgebildeten Gehirns. Zunächst erfolgt die automatische subkortikale Segmentierung des MRT-Bildes. Dabei wird MRT zunächst entlang des standardisierten GCA-Atlases ausgerichtet. Die Berechnung und Transformation erfolgt anhand des o.g. Atlases, welcher ebenfalls auf einem Trainingsdatensatz aus mehreren gesunden Probanden beruht. Er ist Eigentum des *NMR-Centers der Massachusetts General Klinik* (B. Kodner, 2017).
- *Transformation:* Nach der Transformierung und Ausrichtung erfolgt eine weitere Normalisierung anhand des GCA-Modells, sowie nicht-lineare Transformation zum GCA-Atlas. Die Nacken-Region wird entfernt. Es erfolgt zunächst eine

Transformation des Ursprungs-MRTs zum GCA-Atlas inklusive Schädel. Subkortikale Strukturen im Originalbild werden anhand des Abgleichs mit dem GCA-Atlas benannt. Als weitere Schritte folgen eine statistische Berechnung der subkortikalen Anteile, eine Intensitätskorrektur und schlussendlich die Segmentierung der weißen Substanz. Diese wird von anderen Geweben anhand von Topografie, Intensität und Glättungseigenschaften von Nachbarstrukturen abgegrenzt. In einem letzten Segmentierungsschritt der weißen Substanz werden die einzelnen Teile der WM auseinandergeschnitten und weiterverarbeitet. Dabei wird das Mittelhirn vom Großhirn abgeteilt und so werden die Hemisphären auseinandergeschnitten. Die Schnittpunkte sind im Corpus Callosum und in der Pons gelegen. Beiden Hemisphären wird im Binärbild eine definierte Farbkodierung zugeordnet.

- *Surface generation*: Die weiteren Berechnungen finden nun an den einzelnen Hemisphären getrennt statt. Diese werden ab hier getrennt behandelt. Zunächst wird an beiden Hemisphären die Oberfläche generiert. Dabei werden die mit weißer Substanz gefüllten Hemisphären mit Dreiecken bedeckt. Diese Dreiecke treffen sich an ihren Berührungspunkten, den sogenannten Vertices. So entsteht die sogenannte *orig surface*. Die entstandene Oberfläche ist nun noch recht höckrig, da die Spitzen der Dreiecke, welche sich jeweils an der Kante eines Voxels befinden, an den *Vertices* im rechten Winkel zusammentreffen. Um die Oberfläche zu glätten, werden nun die Vertexpositionen angeglichen.
- *Inflation*: In einem nächsten Schritt wird das Gehirn virtuell wie ein Ballon aufgeblasen. Diese Inflation soll die metrische Verzerrung minimieren, damit Abstände und Flächen des originalen Gehirnschans erhalten bleiben können, obwohl die Segmentierung nach Vorbild eines standardisierten Atlas durchgeführt wird. Die Oberfläche wird also (anders als beim Ballon) nicht gestreckt, sondern alle ursprünglich vorhandenen Relationen bleiben erhalten. Durch diesen Schritt gestaltet es sich bedeutend leichter, die Morphometrie mittels Atlas zu erfassen. Dann erfolgt die Korrektur der Topologie, topologische Defekte werden gesucht, erkannt und durch automatische Veränderung der *Vertices* repariert.
- *White surface*: Durch die Erstellung der *white surface* werden letztlich zwei Oberflächen (zwischen GM und WM und zwischen GM und Umgebung) generiert. Durch den Intensitätsgradienten zwischen weißer und grauer Substanz können im T1-Bild eine Oberfläche zur Abgrenzung von grauer und weißer Hirnsubstanz, die *white surface*, sowie eine sogenannte *pial surface*, welche die graue Substanz von dem äußeren Liquorraum trennt, geschaffen werden. Dadurch kann im Endeffekt die Dicke des Kortex an jeder gewünschten Lokalisation bestimmt werden. Das Originalbild anschließend weiter bis zur Kugelform aufgeblasen. Die metrische Verzerrung wird erneut minimiert, sodass die Relationen zwischen den verschiedenen Regionen sich nicht verändern.
- *Atlas-Abgleich*: Es folgt ein morphometrischer Abgleich mit einem kugelförmigen Atlas. Dies erfolgt in zwei Schritten. Zunächst wird die Oberfläche grob-orientierend anhand der Sulci festgelegt. Danach erfolgt eine Feinabstimmung anhand der spezifischen Farbmuster. Dieser Schritt wird für beide Hemisphären durchgeführt. Durch Übertragung des Krümmungsgrades von dem Originalscan auf den Atlas werden die anatomischen Gegebenheiten übernommen und es kann unter Berücksichtigung der individuellen anatomischen Gegebenheiten jedem Kortex-Areal eine neuroanatomische Bezeichnung zugeordnet werden.
- *Ergebnisse*: Zum Schluss wird eine Ergebnistabelle erstellt, in welcher die errechneten Statistiken für jedes Hirnareal festgehalten werden. Die Ergebnistabellen meiner Arbeit sind nach eben diesem Schema aufgebaut und finden sich im Ergebnisteil. Dabei werden folgende Kategorien berücksichtigt:

1. Name der Struktur
2. Anzahl der *Vertices*
3. Kortexgröße in mm^2
4. Volumen der grauen Substanz in mm^3
5. Durchschnittliche Kortexdicke in mm
6. Standardisierter Fehler der Kortexdicke in mm
7. Integrierte mittlere gleichgerichtete Krümmung
8. Integrierte gleichgerichtete Gauß'sche Krümmung
9. Faltungsindex
10. Intrinsischer Krümmungsindex

Quellen zur *FreeSurfer* Software: (Dale et al., 1999, Fischl and Dale, 2000, Fischl et al., 2001, Fischl et al., 2002, Fischl et al., 2004, 1999)

Die in dieser Arbeit verwendeten Grafiken wurden zum Teil mit den Bildbearbeitungssoftwares von *3DSlicer* (OpenSource Software, <https://www.slicer.org>, Zugriff 02/2020) erstellt (Fedorov et al., 2012). Außerdem wurde für einen Teil der Abbildungen zusätzlich die AdobePhotoshop® Software verwendet.

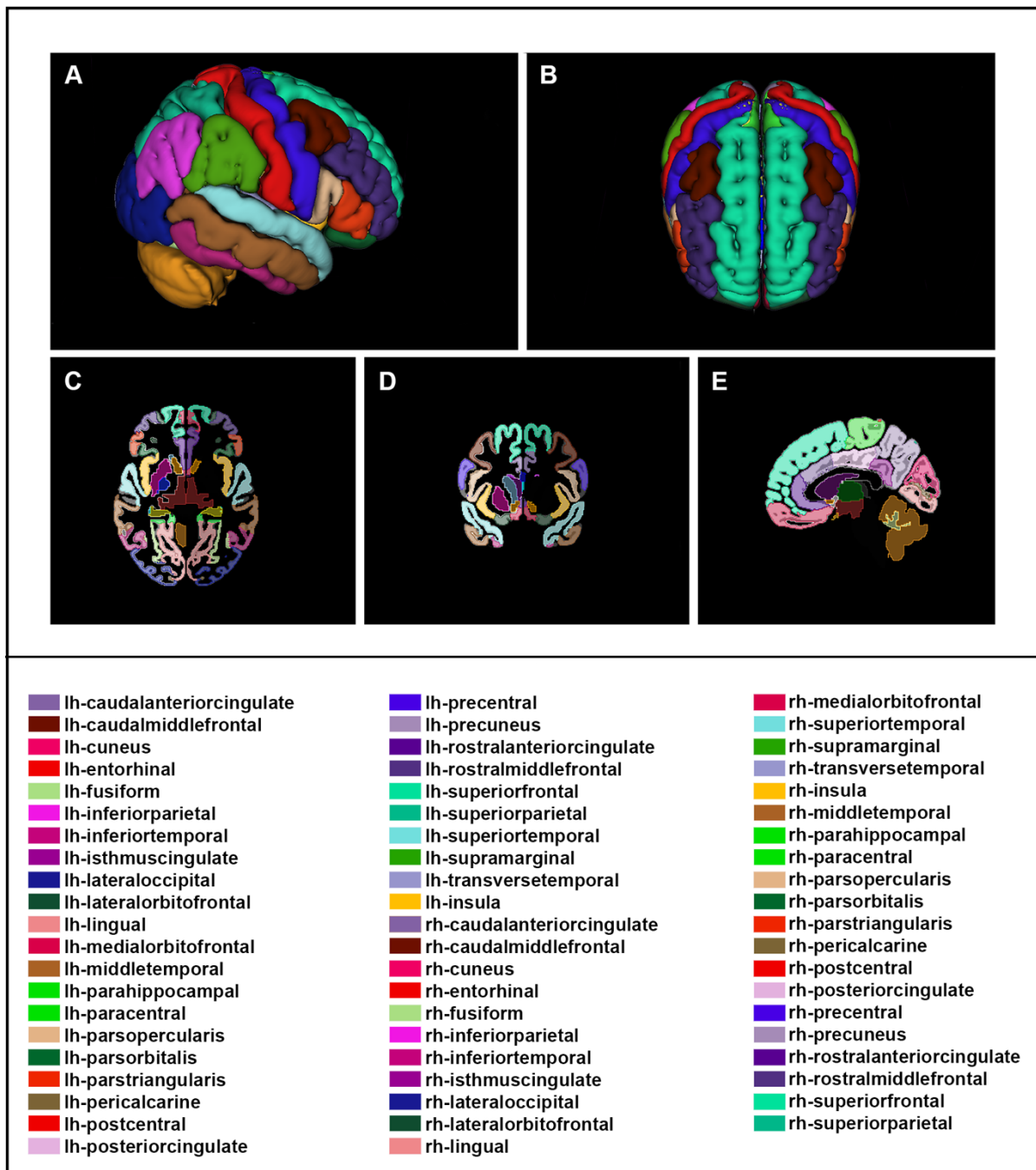


Abb. 6: Segmentierung des zerebralen Kortex

Zu sehen ist die fertiggestellte Segmentierung des zerebralen Kortex durch FreeSurfer anhand der oben genannten Schritte. Verwendet wurde hierfür wie zuvor beschrieben das MNI Brain template (Collins, 1994), welches mittels FreeSurfer segmentiert wurde. Eine erklärende Farblegende der einzelnen Kortexareale findet sich am unteren Anteil der Abbildung. **A** zeigt dabei ein 3D-Modell des aufgeblasenen Gehirns aus dem Schritt „Inflation“ in sagittaler Aufsicht auf die rechte Hemisphäre, welches bereits in die verschiedenen Kortexanteile anhand des DKT-Atlas segmentiert wurde. Beispielsweise sind in mintgrün der superiorfrontale Kortex, in königsblau der präzentrale Kortex und in signalrot der postzentrale Kortex zu erkennen.

B zeigt ein 3D-Modell in transversaler Aufsicht desselben, mittels FreeSurfer segmentierten Gehirns. Auch hier sind prominent in mintgrün die superiorfrontalen Kortexanteile zu erkennen. Außerdem zeigt sich in violett der rostral-mittelfrontale Kortex und in königsblau der präzentrale bzw. in signalrot der postzentrale Kortex beider Hemisphären. **C** zeigt in 2-D-Ansicht einen transversalen Schnitt durch dasselbe Gehirn auf Höhe der Insula. Auch hier sind exemplarisch Anschnitte des superiorfrontalen Kortex in mintgrün am rostralen Bildabschnitt zu sehen. Andererseits sieht man beispielsweise mittig in gelb den insulären Kortex und in blau am okzipitalen Bildrand den lateral-okzipitalen Kortex.

D zeigt in 2-D-Ansicht einen koronaren Schnitt durch dasselbe Gehirn auf Höhe der Seitenventrikel und des Nucleus caudatus. Auch hier sind exemplarisch Anschnitte des superiorfrontalen Kortex in mintgrün sowie des mittel-temporalen Kortex in braun und des insulären Kortex beider Hemisphären in gelb zu sehen.

E zeigt in 2-D-Ansicht einen sagittalen Schnitt durch dasselbe Gehirn auf Höhe des Cingulums. Auch hier sind exemplarisch Anschnitte des superiorfrontalen Kortex in mintgrün, des cingulären Kortex in lila und des Zerebellums in braun zu sehen.

2.3.2 Praktische Studiendurchführung

Zunächst wurden die MRT-Daten anonymisiert, sodass sie verblindet analysiert und ausgewertet werden konnten. Zur Analyse wurden die MRT-Bilder erst mit dem öffentlich zugänglichen Analysetool *CAT12* wie zuvor beschrieben präprozessiert, bevor es zur endgültigen Kortexdickebestimmung über *FreeSurfer* kam. Dieser Zwischenschritt wurde gewählt, da die Präprozessierung über *FreeSurfer* sich in der praktischen Durchführung zum Teil als zu ungenau für das Vorhaben dieser Studie herausstellte. Das *Skull Stripping* lieferte zum Teil eine unvollständige Entfernung des Schädelknochens aus dem Bild mit großen fortbestehenden Dura-Residuen. Dies hatte eine falsch zu große Ausweitung des Kortex bis auf die Dura zur Folge. Um eine manuelle Nachsegmentierung zu umgehen, welche einen *Expectation Bias* nach sich ziehen könnte, wurde stattdessen die präzisere Präprozessierung über *CAT12* bis zum *Skull Stripping* durchgeführt. Diese lieferte genauere Ergebnisse und lieferte in anschließend manuell durchgeführten Kontrollen keine falsch zu großen Ausweitungen des Kortex mehr. Die durch *CAT12* präprozessierten Aufnahmen konnten über *Freeview*, eine Anwendung innerhalb von *FreeSurfer*, als Maske verwendet werden, um das *Skull Stripping* von *FreeSurfer* zu ersetzen und trotzdem die präzisere Farbskala von *FreeSurfer* beizubehalten. Wie oben beschrieben, wird bei *CAT12* die Farbkodierung in drei Kategorien vorgenommen, *GM*, *WM* und *CSF*. Diese Kodierung war jedoch für die Segmentierungszwecke dieser Studie zu gering ausgeprägt. Deshalb wurde das von *CAT12* präprozessierte Gehirn als Maske zum Zuschneiden des originalen MRT-Bildes gewählt, um dann das weitere *recon-all* ab dem *Skull Stripping*-Schritt mit der originalen, vollen Intensitätsskala des Bildes bei *FreeSurfer* durchführen zu können. Für die auf diese Weise präprozessierten MRT-Bilder wurde anschließend die weitere *FreeSurfer*-Analyse in Kooperation mit Herrn Dr. med. Lars Dinkelbach auf einem high-performance computing Cluster in Jülich durchgeführt. Die entstandenen Primärdaten von *FreeSurfer* wurden im Statistikprogramm SPSS auf Signifikanz geprüft. Die Ergebnisse dieser Analyse sind im kommenden Abschnitt abgebildet.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Primärdaten von *FreeSurfer* wurde mittels SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for MacOS, Version 26 Armonk, NY: IBM Corp) durchgeführt. Zunächst wurde der Mittelwert der kortikalen Dicke zwischen PSP-Patienten und gesunden Kontrollprobanden mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Dabei stellten sich mehrere Areale heraus, die bei PSP-Patienten verglichen zu gesunden Kontrollprobanden signifikant atrophiert waren (vgl. Tabelle 1). Danach wurde die kortikale Dicke der signifikant atrophierten Kortex-Bereiche bei PSP-Patienten mit deren Leistung im MDRS-Gesamtscore und in den jeweiligen MDRS-Subscores korreliert. Eine Korrektur dieser vorläufigen Ergebnisse erfolgte händisch mittels *False Discovery Rate* (FDR), um mit einer konservativen Herangehensweise die Signifikanzprüfung multipler Tests durchzuführen und den Alpha-Fehler möglichst gering zu halten. An den weiterhin signifikanten Arealen wurde eine Korrelation nach Pearson vorgenommen. Um diese ordnungsgemäß durchführen zu können, wurden die Daten zuvor einem Bootstrapping unterzogen, um eine Normalverteilung zu erreichen, da der Shapiro-Wilk-Test zeigte, dass die Stichprobe von 24 PSP-Patienten nicht normalverteilt war. Die Ergebnisse der anschließend durchgeführten Korrelation nach Pearson sind in Tabelle 2 zu finden. Eine Mediatorenanalyse wurde ebenfalls durchgeführt und konnte Alter und Geschlecht als mögliche Einflussfaktoren ausschließen. Außerdem wurde eine multiple lineare Regression, ebenfalls nach *Bootstrapping*, verwendet, um mögliche Prädikationswerte in den Daten herauszufiltern.

3 Ergebnisse

PSP-Patienten zeigten im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden signifikant höhere kortikale Volumenverluste. Diese betrafen auf beiden Hemisphären vor allem frontale und temporale kortikale Areale. Hemisphärenspezifisch waren unterschiedliche Areale atrophiert.

Kortexareal	PSP Kortex- dicke (mm)	HC Kortex- dicke (mm)	P-Wert	Veränderung Kortexdicke (%)*
Kortexareale LH				
Lh caudal middle frontal	2.24+-0.10	2.36+-0.15	p=0.004	5%
Lh entorhinal	3.11+-0.40	3.37+-0.29	p=0.016	8%
Lh isthmus cingulate	2.09+-0.15	2.24+-0.16	p=0.000	7%
Lh lateral orbitofrontal	2.38+-0.07	2.48+-0.09	p=0.001	4%
Lh medial orbitofrontal	2.19+-0.13	2.28+-0.18	p=0.024	4%
Lh middletemporal	2.48+-0.13	2.57+-0.18	P=0.027	4%
Lh pars opercularis	2.29+-0.11	2.43+-0.08	p=0.000	6%
Lh pars orbitalis	2.34+-0.11	2.41+-0.11	p=0.025	3%
Lh pars triangularis	2.17+-0.08	2.23+-0.10	p=0.019	3%
Lh precentral	2.21+-0.12	2.37+-0.13	p=0.000	7%
Lh Rostral middlefrontal	2.14+-0.08	2.19+-0.13	p=0.045	2%
Lh superiorfrontal	2.31+-0.09	2.39+-0.15	p=0.019	3%
Lh superiortemporal	2.58+-0.15	2.68+-0.10	p=0.015	4%
Lh transversotemporal	2.19+-0.18	2.28+-0.15	p=0.030	4%
Kortexareale RH				
Rh caudal middle frontal	2.21+-0.11	2.33+-0.14	p=0.003	5%
Rh entorhinal	3.20+-0.37	3.53+-0.25	p=0.001	10%
Rh fusiform	2.58+-0.09	2.65+-0.13	p=0.025	3%
Rh inferiortemporal	2.53+-0.11	2.62+-0.12	p=0.010	4%
Rh middletemporal	2.55+-0.14	2.64+-0.14	P=0.027	4%
Rh pars opercularis	2.30+-0.10	2.39+-0.11	p=0.003	4%
Rh pars orbitalis	2.34+-0.13	2.42+-0.14	p=0.032	3%
Rh precentral	2.17+-0.15	2.34+-0.16	p=0.000	8%
Rh supramarginal	2.27+-0.11	2.37+-0.12	p=0.000	4%
Rh superiorfrontal	2.30+-0.07	2.34+-0.15	p=0.044	2%
Rh superiortemporal	2.63+-0.12	2.74+-0.11	p=0.002	4%

Tab. 2: *Tabellarische Aufführung der signifikanten Ergebnisse des durchgeführten Mann-Whitney-U-Tests*
Gezeigt wird der Mittelwertvergleich der Kortexdicken von einerseits PSP-Patienten verglichen mit andererseits gesunden Kontrollprobanden. Die Kortexdicke wird in Millimeter (mm) angegeben und wurde außerdem in die prozentuale Veränderung der Dicke umgerechnet. Lh = left hemisphere, Rh = right hemisphere. Kortexarealbenennung nach FreeSurfer.

* auf ganze Werte gerundet

Zur Visualisierung der oben genannten Messergebnisse des *Mann-Whitney-U-Tests*, ist in dieser Grafik der Kortexdickenverlust dargestellt:

In rot imponieren die Areale, welche bei PSP-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden signifikant atrophiert sind. Die Intensität des roten Farbtons spiegelt dabei die Stärke der Atrophie wider.

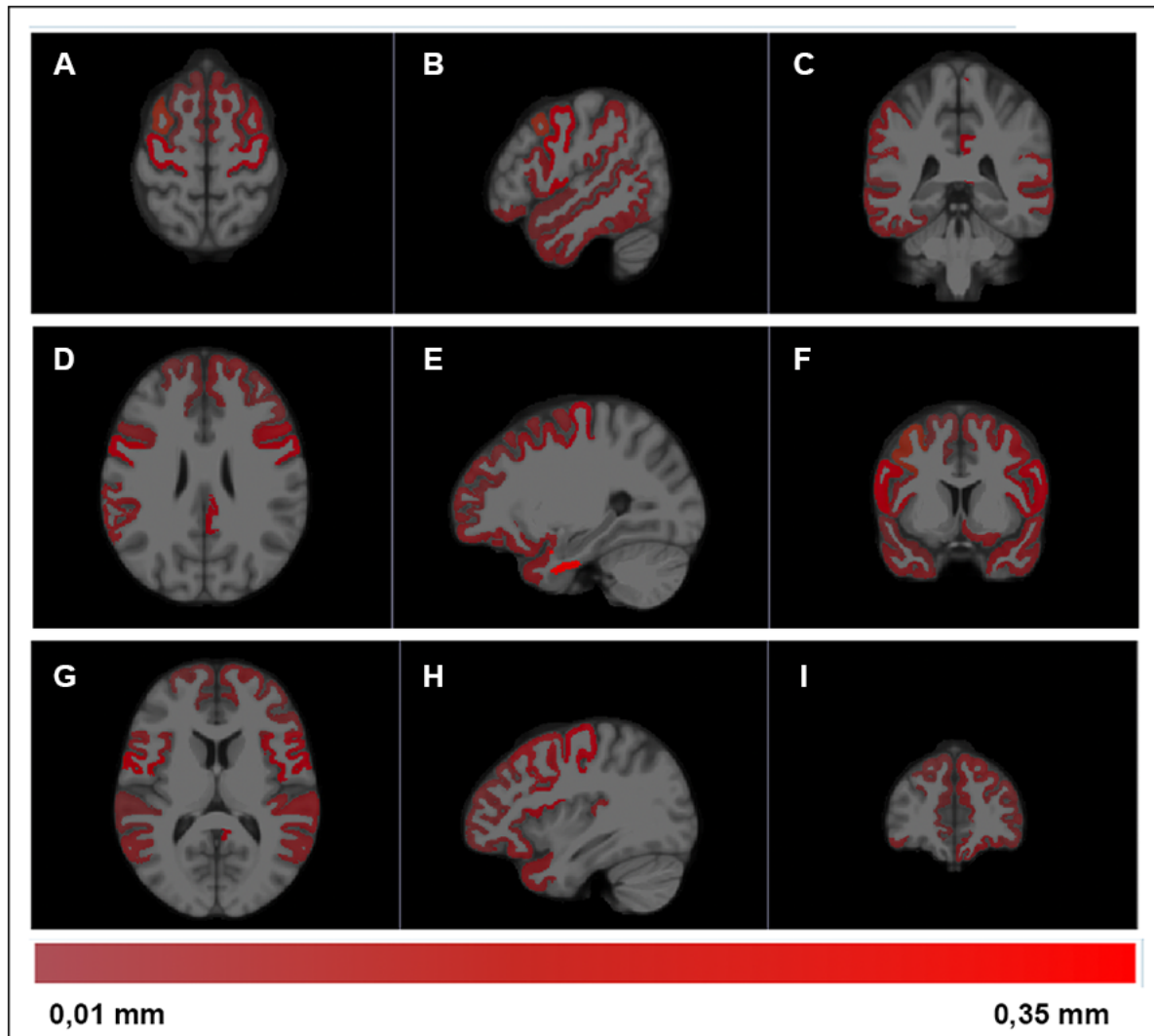


Abb. 7: Visualisierung der signifikanten Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests

Über die Software Slicer (Fedorov et al., 2012) erstellte Grafik, welche die bei der PSP signifikant atrophiierten Areale aus Tab. 2 exemplarisch am MNI-Hirn (Collins, 1994) visualisiert. Die Farbskala zeigt anhand der Intensität des verwendeten Rot-Tons, wie stark die Atrophie des betreffenden Kortexareals fortgeschritten ist. Der Kortexdickenverlust wird dabei in mm angegeben, wobei die schwach-dunkelroten Areale um 0,01 mm dünner sind und die intensiv hellrot gefärbten Areale um 0,35 mm dünner sind als bei den gesunden Kontrollprobanden.

A Hirn auf Höhe der Gyri centrales im Transversalschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophiierten Kortexareale im frontalen Abschnitt.

B Hirn auf Höhe der linken Gyri temporales im Saggitalschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophiierten Kortexareale im frontotemporalen Abschnitt.

C Hirn auf Höhe der Seitenventrikel im Koronarschnitt. In rot markiert sind mit rechtsseitiger Betonung die signifikant atrophiierten Kortexareale im frontalen und vor allem temporalen Abschnitt.

D Hirn auf Höhe der Seitenventrikel im Transversalschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophiierten Kortexareale im frontotemporalen Abschnitt.

E Hirn auf Höhe des dritten Ventrikels im Saggitalschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophiierten Kortexareale im frontotemporalen Abschnitt.

F Hirn auf Höhe der Seitenventrikel im Koronarschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophiierten Kortexareale über den gesamten sichtbaren Kortex verteilt.

G Hirn auf Höhe der Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel im Transversalschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophiierten Kortexareale im frontalen Abschnitt.

H Hirn auf Höhe der Insula im Sagittalschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophierten Kortexteale. im frontotemporalen Abschnitt.

I Hirn im Koronarschnitt. In rot markiert sind die signifikant atrophierten Kortexteale im frontalen und vor allem temporalen Abschnitt mit linksseitiger Betonung.

Anschließend an die Auswertung des bildgebenden Materials folgte die Auswertung der klinischen Testung. Im statistischen Vergleich der MDRS-Ergebnisse schnitten die Patienten und Probanden wie folgt ab:

Testergebnis MDRS-Score	PSP	CON	p-Wert
MDRS Gesamtscore	128	142	0.026
MDRS Aufmerksamkeit	33.54	36	0.135
MDRS Konstruktion	5.54	6	0.147
MDRS Konzentration	29.45	36	0.012
MDRS Kombinatorik	37.18	39	0.652
MDRS Gedächtnis	21.9	24	0.221
MDRS 2V	63.7	74.9	0.004
MDRS 2M	21.9	23.8	0.117
MDRS 4V	35.5	41.6	0.010
MDRS 4E	52.6	55.5	0.003

Tab. 3: Vergleich der MDRS Score-Werte

Es folgte der statistische Mittelwertvergleich der MDRS-Testergebnisse von PSP-Patienten und gesunden Probanden. Die PSP-Patienten schnitten im Vergleich zu den Testergebnissen der gesunden Kontrollprobanden im MDRS-Gesamtscore sowie in den Subscores Konzentration, 2V, 4V und 4E signifikant schlechter ab.

* auf ganze Werte gerundet

Das durchschnittliche Gesamtab schneiden in der MDRS betrug 127,8 Punkte bei den PSP-Patienten und 142 Punkte bei den gesunden Kontrollprobanden. Die PSP-Patienten lagen im Durchschnitt also unter dem *Cut-Off*-Wert von 130 Punkten. Der Gesamtscore und die *Subscores* „Konzentration“, „2V“, „4V“ und „4E“ stellten sich bei den PSP-Patienten als signifikant schlechter gegenüber der Ergebnisse der gesunden Probanden heraus. Für die Korrelation der gemessenen kognitiven Defizite mit den atrophierten Kortextealen lohnt es sich, im Weiteren die bei den PSP-Patienten signifikant betroffenen *Scores* zu betrachten.

Bei der Korrelations-Analyse zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs der signifikant atrophierten Areale mit der kognitiven Performance der Patienten ließen sich einige signifikant bedeutsame Areale herausstellen: Der MDRS-Gesamtscore und seine *Subscores* wurden mit der kortikalen Dicke korreliert. Die signifikanten Ergebnisse dieser Korrelation sind in der untenstehenden Tabelle dargestellt:

Kortexteareal	Korrelationskoeffizient (KK) MDRS	P (PSP)	P (HC)
Lh entorhinal	0.624	p=0.002	P=0.678
Lh lateral orbitofrontal	0.444	p=0.038	P=0.519
Rh pars opercularis	0.423	p=0.050	P=0.838
Kortexteareal	KK Subscore Konzentration	P (PSP)	P (HC)
Lh entorhinal	0.656	P=0.001	P=0.124
Lh isthmus cingulate	0.428	P=0.047	P=0.794
Lh middletemporal	0.426	P=0.048	P=0.009
Rh middletemporal	0.428	P=0.047	P=0.009
Kortexteareal	KK Subscore 2V	P (PSP)	P (HC)

Lh entorhinal	0.517	P=0.014	P=0.114
Lh lateral orbitofrontal	0.427	P=0.048	P=0.374
Lh superiorfrontal	0.433	P=0.044	P=0.229
Kortexareal	KK Subscore 4V	P (PSP)	P (HC)
Lh entorhinal	0.582	P=0.004	P=0.411
Lh isthmus cingulate	0.465	P=0.029	P=0.700
Lh lateral orbitofrontal	0.438	P=0.010	P=0.983
Rh middletemporal	0.499	P=0.018	P=0.245
Rh pars opercularis	0.419	P=0.052	P=0.591
Kortexareal	KK Subscore 4E	P (PSP)	P (HC)
Lh medial orbitofrontal	0.449	P=0.036	P=0.717

Tab. 4: Korrelation der signifikant atrophierten Kortexareale bei PSP-Patienten mit der Performance im MDRS-Gesamtscore und dessen Subscores

Korreliert wurde die Kortexdicke in mm aller in Tab. 2 herausgestellten, signifikant bei den PSP-Patienten atrophierten Kortexareale mit den durchschnittlichen Ergebnissen des MDRS sowie der in Tab. 3 dargestellten, bei den PSP-Patienten signifikant schlechter absolvierten Subscores des MDRS.

Berechnet wurden die Signifikanz der Korrelation genannter Daten bei den PSP-Patienten, sowie deren Korrelationskoeffizient. Als Vergleich, um zufällige Korrelationen zu vermeiden, wurde außerdem die Korrelation derselben Daten bei den gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Diese zeigte sich in zwei Fällen (der linke und der rechte mittlere Temporalkortex korreliert mit dem Subscore „Konzentration“) ebenfalls eine signifikante Korrelation. Alle anderen aufgeführten Signifikanzen zeigten sich ausschließlich in der Korrelation zwischen Kortexdicke und MDRS-Testergebnissen bei PSP-Patienten. Die gesunden Kontrollprobanden zeigten keine weiteren signifikanten Korrelationen.

Zur Visualisierung dieser Ergebnisse zeigen die folgenden Graphen die Korrelationen zwischen Kortexdicke und MDRS-Testergebnissen bei den PSP-Patienten als Punktdiagramme:

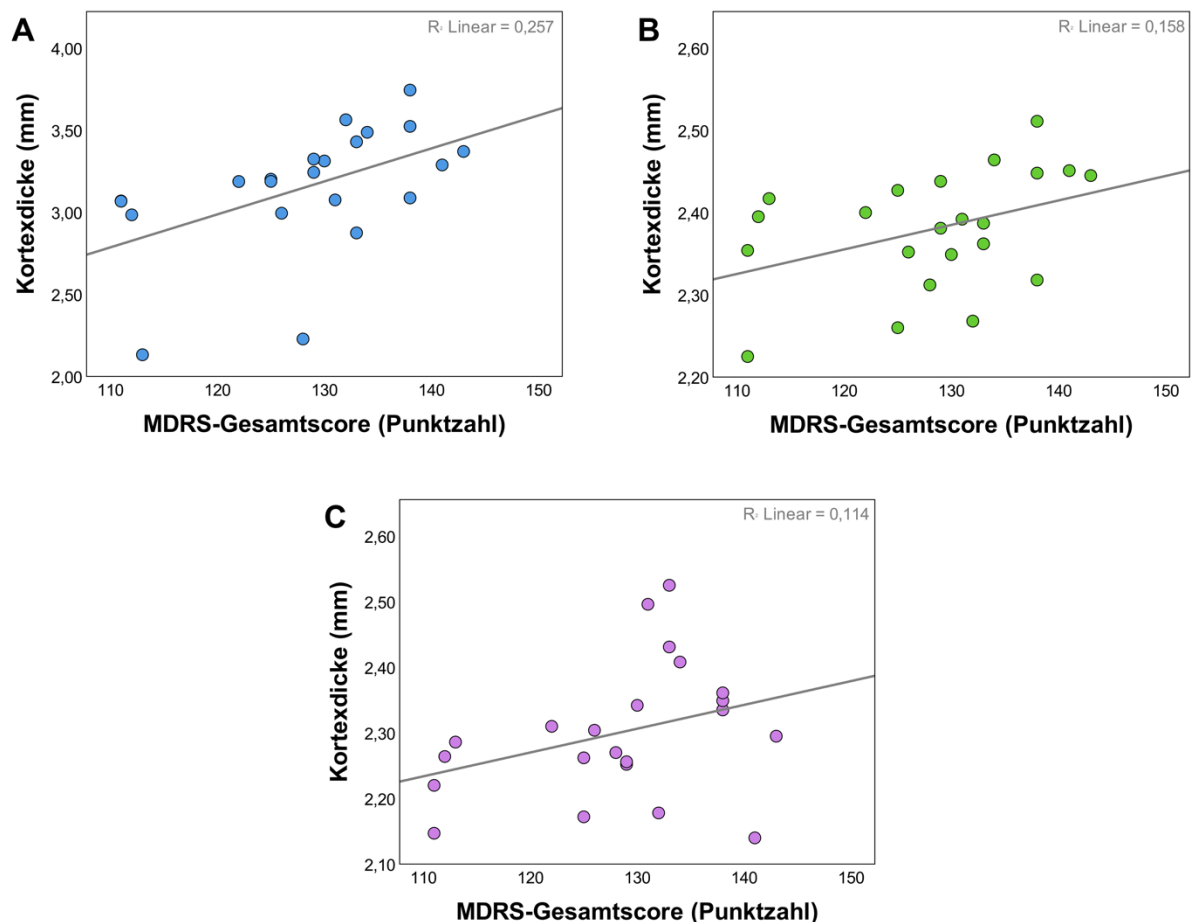


Abb. 8: Korrelation des MDRS-Gesamtscore-Ergebnisses mit der Kortexdicke der PSP-Patienten

A: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen entorhinalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Gesamtscore als Streudiagramm in blau. Es zeigt sich eine signifikante

positive Korrelation zwischen entorhinaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Gesamtscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,257.

B: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen lateralen orbitofrontalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Gesamtscore als Streudiagramm in grün. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen lateraler orbitofrontaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Gesamtscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,158.

C: Korrelation der durchschnittlichen Dicke der rechtshemisphärischen pars opercularis des inferioren frontalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Gesamtscore als Streudiagramm in violett. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen inferiorfrontaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Gesamtscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,114.

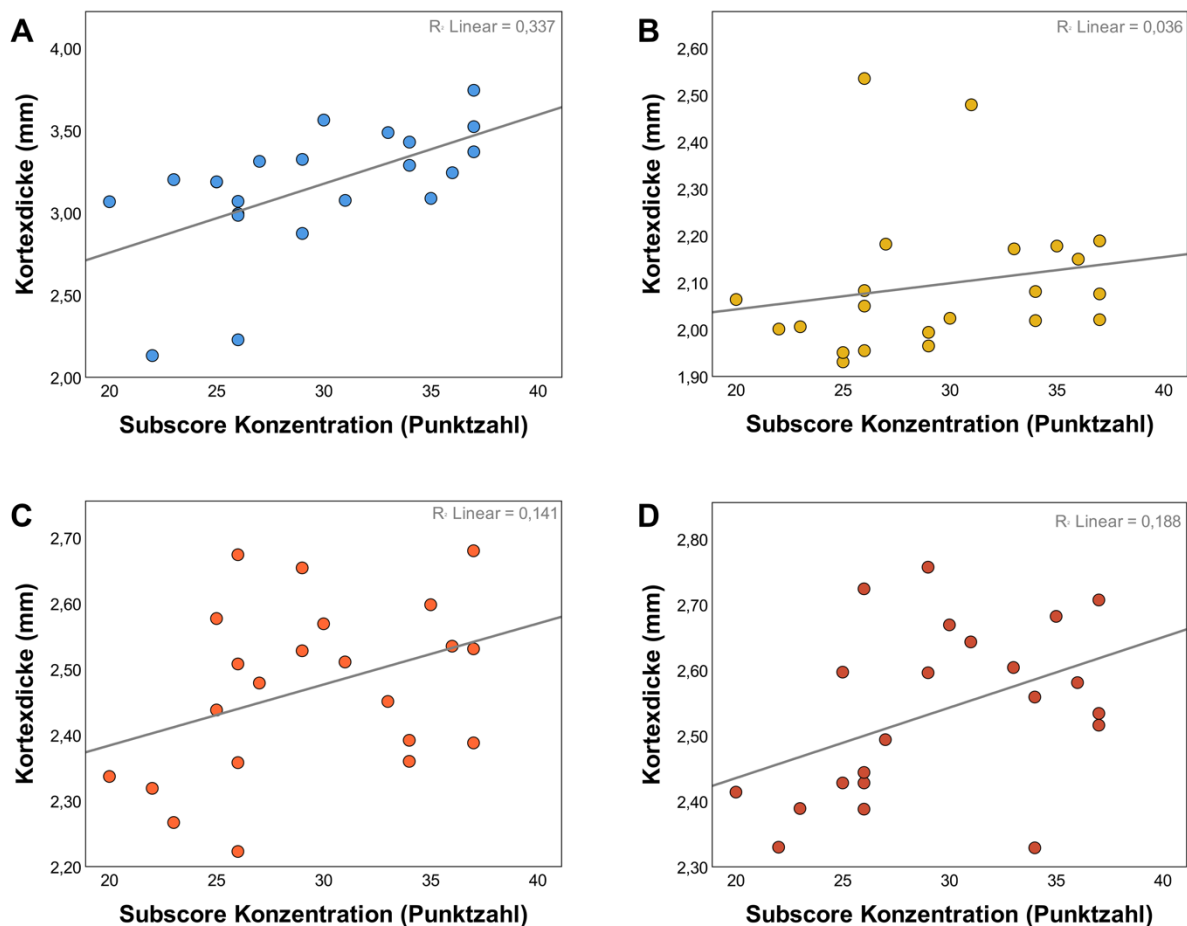


Abb. 9: Korrelation des MDRS-Subscores „Konzentration“ mit der Kortexdicke der PSP-Patienten

A: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen entorhinalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „Konzentration“ als Streudiagramm in blau. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen entorhinaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,337.

B: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen Kortex des Isthmus cinguli bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „Konzentration“ als Streudiagramm in gelb. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Kortexdicke des Isthmus cinguli und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,036.

C: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen mittleren temporalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „Konzentration“ als Streudiagramm in orange. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen mitteltemporaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,141.

D: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des rechtshemisphärischen mittleren temporalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „Konzentration“ als Streudiagramm in rot. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen mitteltemporaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,188.

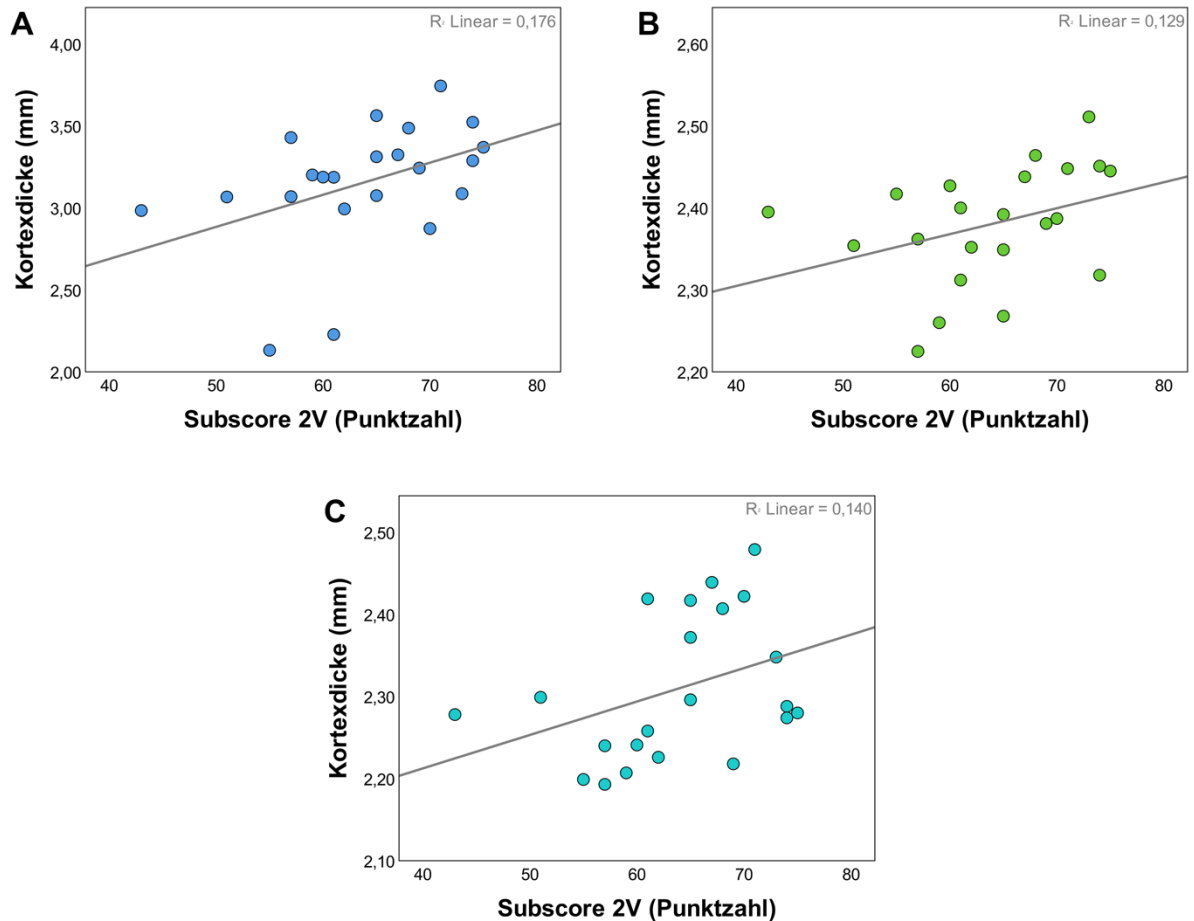


Abb. 10: Korrelation des MDRS-Subscores „2V“ mit der Kortextdicke der PSP-Patienten

A: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen entorhinalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „2V“ als Streudiagramm in blau. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen entorhinaler Kortextdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,175.

B: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen lateralen orbitofrontalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „2V“ als Streudiagramm in grün. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen lateral-orbitofrontaler Kortextdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,129.

C: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen superioren temporalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „2V“ als Streudiagramm in türkis. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen superiortemporaler Kortextdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,140.

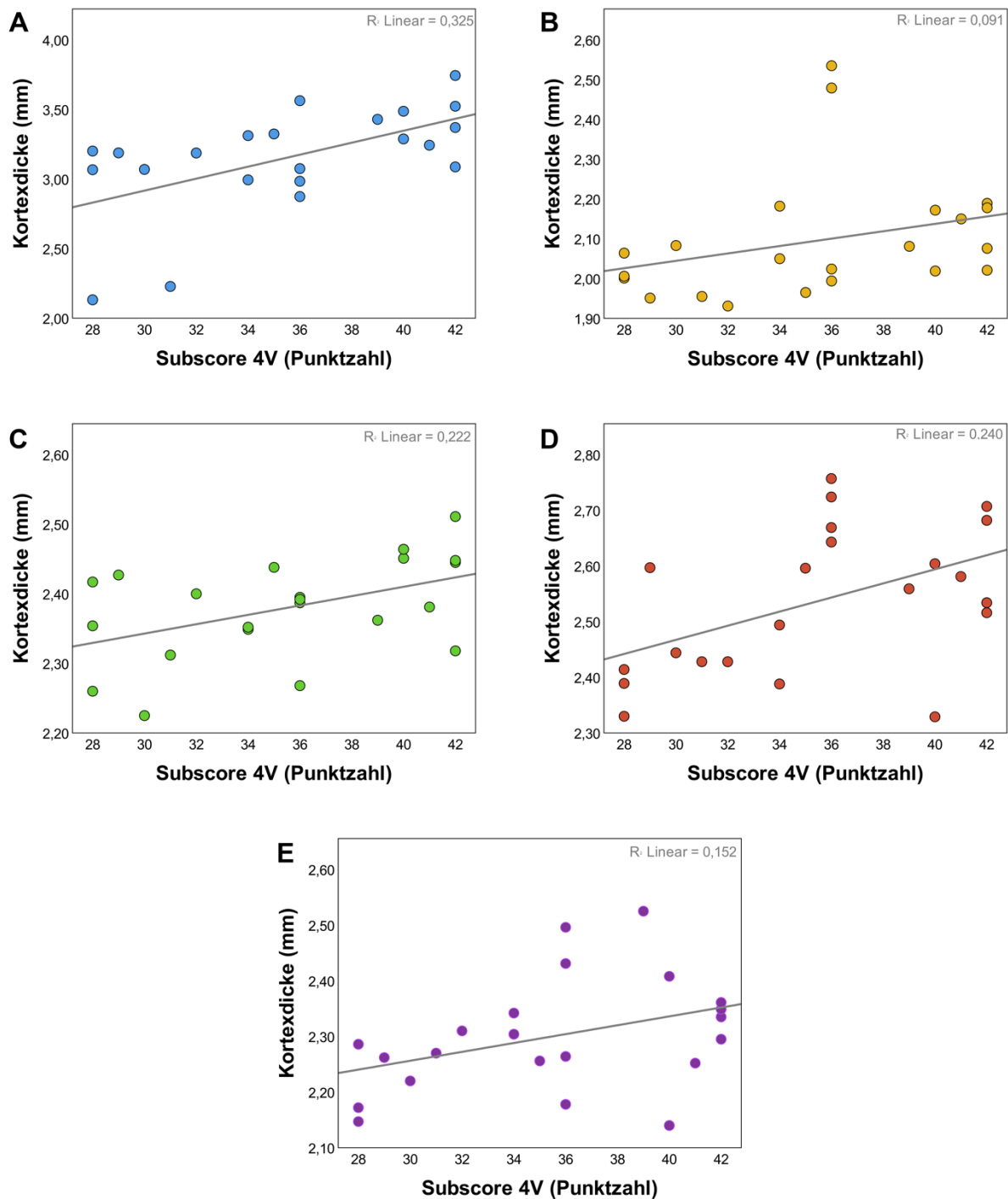


Abb. 11: Korrelation des MDRS-Subscores „4V“ mit der Kortexdicke der PSP-Patienten

A: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen entorhinalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „4V“ als Streudiagramm in blau. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen entorhinaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,325.

B: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen Kortex des Isthmus cinguli bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „4V“ als Streudiagramm in gelb. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Kortexdicke des Isthmus cinguli und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,091.

C: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen lateralen orbitofrontalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „4V“ als Streudiagramm in grün. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen laterale-orbitofrontaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,222.

D: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des rechtshemisphärischen mittleren temporalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „4V“ als Streudiagramm in orange. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen mitteltemporaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Subscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,240.

E: Korrelation der durchschnittlichen Dicke der rechtshemisphärischen pars opercularis des inferioren frontalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „4V“ als Streudiagramm in violett. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen inferiorfrontaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Gesamtscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,152.

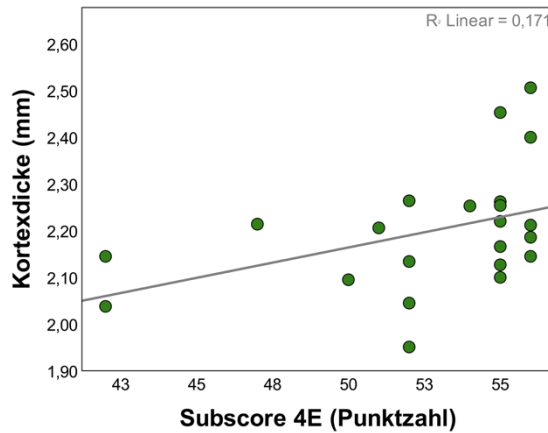


Abb. 12: Korrelation des MDRS-Subscores „4E“ mit der Kortexdicke der PSP-Patienten

A: Korrelation der durchschnittlichen Dicke des linkshemisphärischen medialen orbitofrontalen Kortex bei den PSP-Patienten in mm mit der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MDRS-Subscore „4V“ als Streudiagramm in dunkelgrün. Es zeigt sich eine signifikante positive Korrelation zwischen medial orbitofrontaler Kortexdicke und Punktzahl im MDRS-Gesamtscore. Die durch die Streuung gelegte Regressionsgerade zeigt ein R^2 von 0,171.

Eine Prüfung des möglichen Vorhersagewertes der kortikalen Dicke für die kognitive Leistung fand mittels Regressionsanalyse statt: Bei einem niedrigeren totalen MDRS-Punktwert der PSP-Patienten ließ sich lediglich ein Trend im linken lateral-orbitofrontalen Kortex mit $p=0,060$ als Korrelat darstellen.

Bezüglich der Einzelanalyse der *Subscores* korrelierte für den *Subscore* „Konzentration“ (= *Perseveration*) der linke lateral-orbitofrontale Kortex ($p=0,037$) signifikant mit einer niedrigeren Punktzahl der PSP-Patienten in diesem *Subscore*.

Der 4E-*Subscore*, welcher die Exekutivfunktionen beurteilt, zeigte eine signifikante Korrelationen mit der gemessenen medial-orbitofrontalen Kortex-Dicke ($p=0.045$) und in der Regressionsanalyse eine robuste Signifikanz von $p = 0.045$.

Für die Überprüfung der motorischen Komponente wurde eine Korrelation des UPDRS mit der kortikalen Dicke durchgeführt, wobei sich die Signifikanz der Korrelation mit dem pericalcarinen Kortex in der Regressionsanalyse robust zeigte ($p=0.012$). Die motorische Analyse erfolgte allerdings nur der Vollständigkeit halber, da in dieser Arbeit der Fokus auf die kognitive Komponente der PSP gelegt wurde.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Meine Arbeit konnte im untersuchten Patientenkollektiv eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden prominente kortikale Atrophie bei PSP-Patienten, vor allem in frontalen und temporalen Hirnabschnitten, nachweisen. Diese betreffen im Frontallappen-Bereich beidseits den präzentralen und superioren-, mittleren- und inferioren frontalen Kortex, linksseitig außerdem den orbitofrontalen Kortex und den Isthmus des Cingulums. Im Temporallappen war beidseits der superioren- und mittel-temporale Kortex, der entorhinale Kortex als Teil des parahippocampalen Gyrus sowie der transversotemporale und rechtshemisphärisch der inferiortemporale Kortex und fusiforme Kortex betroffen. Parietal war lediglich der rechtshemisphärische supramarginale Kortex betroffen.

Im Rahmen der kognitiven Testung konnte bei den PSP-Patienten zusätzlich zum signifikant verminderten MDRS-Gesamtscore eine signifikant verminderte Leistung in den Bereichen Konzentration, verbale Funktionen und Exekutivfunktionen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden festgestellt werden.

In Korrelation mit dem schlechteren Abschneiden beim Test dieser kognitiven Funktionen zeigte sich eine signifikante Atrophie folgender Kortextareale:

- Linkshemisphärischer entorhinaler Kortex
- Linkshemisphärischer Isthmus cinguli
- Linkshemisphärischer superior-frontaler Kortex
- Linkshemisphärischer lateraler und medialer orbitofrontaler Kortex
- Linkshemisphärischer mittel-temporaler Kortex
- Rechtshemisphärischer mittel-temporaler Kortex
- Rechtshemisphärische Pars opercularis des inferior-frontalen Kortex

Einzigartig an dieser Arbeit ist, dass der Fokus allein auf die Kortextdicke als *Imaging Marker* bei der PSP gelegt wurde. Es wurde schon häufiger diskutiert, diese zu berücksichtigen oder sie wurde sogar als einer von mehreren Parametern mit untersucht (Agosta et al., 2018). Allerdings beschäftigt diese Arbeit sich mit alleinigem Fokus auf die oberflächenbasierte Messung der kortikalen Dicke als Hauptmarker im Bezug auf kognitive Einschränkungen bei der PSP.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Kortikale Atrophie

4.2.1.1 Studienlage zur kortikalen Atrophie neurodegenerativer Erkrankungen

Eine Atrophie des zerebralen Kortex konnte in vielen neurodegenerativen Erkrankungen bereits nachgewiesen werden und ist Gegenstand aktueller Forschung. So zeigte beispielsweise eine groß angelegte Studie mit 245 Probanden eine kortikale Atrophie bei PD, LBD und AD (Colloby et al., 2020). In dieser recht aktuellen Studie, in welcher ebenfalls eine Kortextdickenmessung mittels *FreeSurfer* durchgeführt wurde, konnte bei der LBD und der AD ein ähnliches Muster des regionalen kortikalen Volumenverlusts verglichen mit gesunden Kontrollen gezeigt werden. Bei der AD zeigte sich außerdem eine stärkere Atrophie des entorhinalen und parahippocampalen Kortex im Vergleich mit der LBD (Colloby et al., 2020). Während sich in genannter Studie bei PD kein signifikanter Unterschied der regionalen Kortextdicke, sondern eher ein intermediäres Muster von überregionalen Volumenverlusten

feststellen ließ (Colloby et al., 2020), konnte eine andere Arbeitsgruppe bei PD ebenfalls mittels *FreeSurfer*-basierter Analyse regionale Volumenverluste in frontalen und temporalen Kortexarealen feststellen (Wilson et al., 2019). Es ließ sich bei AD, LBD und PD ein durchschnittlicher Verlust an kortikalem Volumen von -1,8% bis -6,4% gegenüber gesunden Kontrollen feststellen (Colloby et al., 2020). Dabei zeigte die PD den geringsten Verlust an kortikaler Masse und die AD den höchsten (Colloby et al., 2020). Bei der AD kam es dabei vor allem zu einer bilateralen kortikalen Atrophie, welche vor allem den Temporal-, Parietal- und Frontallappen betraf. Am stärksten betroffen waren hier die entorhinalen Kortizes, die parahippocampalen Gyri, das posteriore Cingulum sowie die lateralen Temporal- und inferioren Parietallappen (Colloby et al., 2020). Bei der DLB waren ebenfalls Temporal-, Parietal- und Frontallappen betroffen. Bereiche mit den größten Veränderungen waren hier im cingulären, lateralen temporalen und inferioren parietalen Kortex zu finden. Atrophie des entorhinalen parahippocampalen Kortex war hier ebenfalls vorhanden, jedoch weniger ausgeprägt als bei der AD. Bei PD konnte keine Veränderung im Vergleich mit HC und DLB festgestellt werden. Im Vergleich zwischen PD und AD ließ sich bei der AD eine deutlich ausgeprägtere Atrophie feststellen, vor allem in temporalen, frontalen und parietalen Regionen und am stärksten wieder im entorhinalen Kortex (Colloby et al., 2020). In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2022 wurden kortikale Volumenverluste bei einer Bandbreite an neurodegenerativen Erkrankungen gezeigt (Illan-Gala et al., 2022). Die PSP zählt definitionsgemäß, wie eingangs erwähnt, zu dem heterogenen Spektrum der FTLTD. Diese Erkrankungen haben unter anderem die namensgebende Gemeinsamkeit, dass eine Degeneration der fronto-temporalen Hirnsubstanz stattfindet. Dazu zählt auch die Atrophie des fronto-temporalen Kortex (Seltman and Matthews, 2012, Duignan et al., 2021). Es liegt also nahe, dass auch bei der PSP eine Atrophie des zerebralen Kortex beobachtet werden kann und sich ein krankheitsspezifisches Muster zeigt. In der hier vorgestellten Studie konnte, wie zuvor beschrieben, eine kortikale Atrophie bei PSP-Patienten, v. a. in frontalen und temporalen Hirnabschnitten festgestellt werden, was gut zu oben genanntem Muster bei FTLTD-Spektrum-Erkrankungen passt. Diese Ergebnisse passen gut zu anderen bisherigen Studienergebnissen bezüglich kortikaler Veränderungen bei der PSP. Während bei der Entdeckung der PSP die Rolle des Kortex noch als eher untergeordnet bis nicht vorhanden eingeschätzt wurde (Steele et al., 1964), weiß man mittlerweile, dass der Kortex sehr wohl eine große Rolle in dieser Erkrankung spielt. Bereits sehr früh in der Forschung zur PSP zeigten neuropathologische *post mortem* Untersuchungen von Gehirnen betroffener Personen eine Beteiligung des Kortex mit kortikaler Akkumulation von NFTs und TAs (Hauw et al., 1990) sowie ein fronto-temporales kortikales Atrophiemuster (Li et al., 1996).

4.2.1.2 Histopathologische Grundlagen

In folgenden, umfassenden neuropathologischen Untersuchungen konnten verschiedene kortikale Veränderungen bei PSP-Erkrankten festgestellt werden: Makroskopisch konnte eine milde Atrophie des Kortex, speziell in den posterior-frontalen und präzentralen Gyri festgestellt werden (Dickson). Histopathologisch imponierte auf mikroskopischer Ebene eine kortikale Ansammlung von NFTs im Gyrus praecentralis (Hauw et al., 1990), sowie in der hippocampalen Region, speziell im entorhinalen Kortex und im Subiculum (Matsusaka et al., 1998) gefunden werden. Recht spezifisch für die PSP sind außerdem die TAs, welche als kortikale Ablagerungen besonders in der frontalen Hirnregion gefunden werden können (Matsusaka et al., 1998). Für die PD sowie für die AD existiert ein histopathologisches Stufensystem mit sechs Stadien, den sogenannten Braak-Stadien, welches das Fortschreiten der Krankheit charakterisiert. Jedes Stadium ist an eine Pathologie in bestimmten neurologischen Strukturen gekoppelt. Hinsichtlich der Symptomatik korreliert die Art und Schwere der Symptome mit dem Fortschreiten durch die Braak-Stadien (Braak et al., 2003).

Ein ähnliches histopathologisches Diagnostikinstrument sollte auch für die PSP geschaffen werden. Ein erster Versuch waren die sogenannten *NINDS neuropathological criteria*, die zusammenfassend als histopathologische Kriterien für die PSP NFTs und neuropile Fäden in verschiedenen Abschnitten der Basalganglien und des Hirnstamms festlegte (Hauw et al., 1994). Diese Herangehensweise wurde jedoch als wenig spezifisch beschrieben und es kam weiterhin zu vielen histopathologischen Fehldiagnosen (Litvan et al., 1996b). Mittlerweile wird angenommen, dass die Tau-Pathologie sich von den Neuronen der Basalganglien über die Astrozyten des präzentralen Gyrus in die Großhirnrinde und schließlich in das Kleinhirn und auch in den frontalen Kortex ausbreitet (Williams et al., 2007). Insofern ist es konsequent, diese Erkenntnisse auch in die histopathologische Diagnostik mit aufzunehmen. Die Arbeitsgruppe um Kovacs et al. stellte 2020 ein neues Staging-System vor, das auf eine sequenzielle Verteilung der Zytopathologie gestützt ist und ebenfalls sechs Stadien unterscheidet. Diese schließt sowohl „ältere“ Diagnostikkriterien wie das Auftreten von neuronalen Tau-Pathologien in den Basalganglien und im Hirnstamm, als auch neuere Erkenntnisse ein. Beispielsweise wird schon ab Stufe drei des Schemas die Tau-Pathologie im Kortex des Frontallappens für die Diagnose der PSP berücksichtigt (Kovacs et al., 2020). Eine Validierungsstudie konnte die hohe Treffsicherheit und die mit dem pathologisch festgelegten Stadium korrelierende Schwere der Erkrankung bestätigen (Briggs et al., 2021). Insofern lässt sich festhalten, dass die Ausbreitung pathologischer Strukturen in kortikalen Bereichen bei der PSP mittlerweile allgemein bekannt ist und sogar in die Diagnostikkriterien Einzug gehalten hat. Es unterscheiden sich sogar die einzelnen Subtypen der PSP histopathologisch: Die PSP-P nimmt im Allgemeinen einen langsameren Krankheitsverlauf als die PSP-RS, vor allem durch den geringeren Grad der glialen Beteiligung und insbesondere der kortikalen Regionen. Dies unterstreicht zum einen die Relevanz der kortikalen Beteiligung in der Histopathologie der PSP. Zum anderen verdeutlicht dies, dass gliale Veränderungen die verschiedenen Ausbreitungsmechanismen von pathologischem Tau oder unterschiedliche Wege der neuronalen Degeneration bei PSP-Subtypen widerspiegeln könnte (Kovacs et al., 2020). Wenn der Kortex also histopathologisch eine Rolle spielt, bietet es sich an, ihm auch auf bildgebender Ebene Beachtung zu schenken.

4.2.1.3 Kortikale Atrophie bei der PSP

Auch bezüglich der PSP gab es bereits einige Studien, die sich mit der kortikalen Dicke beschäftigten. In einer aktuellen, großen Studie aus dem Jahr 2022 mit 326 Probanden (davon 68 PSP-Patienten, 43 mit dem PSP-RS Subtypen) wurden vor allem die subkortikalen Volumenverluste bei der PSP in den Vordergrund gestellt, die frontotemporale kortikale Atrophie zeigte sich dort hingegen eher bei anderen Bewegungsstörungen (Illan-Gala et al., 2022). Eine Studie, in welcher mit oberflächenbasierter Kortexmessung über *FreeSurfer* gearbeitet wurde, konnte hingegen eine weit verbreitete kortikale Ausdünnung und einen Volumenverlust innerhalb des Frontallappens, speziell des Gyrus frontalis superior, zeigen (Gerrits et al., 2016). Ähnliche Veränderungen in der Kortexdicke konnten auch in der hier präsentierten Arbeit gezeigt werden. Im Gegensatz zu meiner Arbeit konnten in der Studie von 2016 jedoch kein statistisch relevanter Zusammenhang mit kognitiver Verschlechterung der Patienten festgestellt werden, welche mittels UPDRS, MMSE und MDRS bestimmt wurden (Gerrits et al., 2016). Ebenfalls mit *FreeSurfer* gearbeitet wurde in einer Studie aus dem Jahr 2021, in welcher insgesamt 51 Probanden, davon 13 PSP-Patienten, auf kortikale Veränderungen untersucht wurden (Peterson et al., 2021). Dabei konnte eine reduzierte kortikale Dicke im frontalen Kortex sowie im superior-temporalen und striatalen Kortex der PSP-Patienten gezeigt werden (Peterson et al., 2021). Dazu passend zeigten sich sowohl frontaler als auch superior-temporaler Kortex auch in den hier präsentierten Daten als signifikant atrophisch.

In einer Studie aus dem Jahr 2007 konnte mittels eines oberflächenbasierten Verfahrens außerdem eine verstärkte Sulkusatrophie im frontalen Bereich bei PSP-Patienten festgestellt werden (Tosun et al., 2007). Die Ergebnisse dieser Studie deuten insgesamt auf morphometrischer Ebene auf ein visuell-motorisches Defizit und die Dysfunktion des Frontallappens bei PSP-Patienten hin, es gilt jedoch zu beachten, dass die Studie mit einem totalen Patientenkollektiv von acht PSP-Patienten von fraglicher Aussagekraft ist (Tosun et al., 2007). Eine Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte mittels MRT sowie PET-CT eine Kohorte von 23 PSP-RS-Patienten, wobei sowohl VBM als auch SBM über CAT-12 durchgeführt wurden. Hierbei konnte ein kortikaler Volumenverlust in frontotemporalen Regionen, Basalganglien, Mittelhirn und Kleinhirn, sowie kortikale Atrophie besonders im linken entorhinalen und fusiformen Gyrus festgestellt werden (Nicastro et al., 2019). Gerade der entorhinale Kortex ist eine Region, welche auch in den hier präsentierten Daten eine hohe Relevanz im Bezug auf die kortikale Atrophie bei PSP-Patienten zeigte. Die Segmentierung wurde in der zitierten Studie jedoch vollständig über CAT-12 durchgeführt, während für die hier verwendeten Daten die Segmentierung über *FreeSurfer* stattfand.

Älter, aber deshalb nicht weniger relevant, konnte 2006 in einer Studie eine bilaterale Atrophie des Frontalkortex bei der PSP gezeigt werden; vor allem der prämotorische Kortex, das frontale Operculum, die anteriore Insula, der Hippocampus und der parahippocampale Gyrus waren betroffen (Padovani et al., 2006). Dies sind zunächst auch, ähnlich zu der hier vorliegenden Arbeit, Kortexareale im frontotemporalen Bereich. Die Methode unterschied sich zu meiner Studie insofern, dass die Messungen voxelbasiert und mit einem anderen Analyseprogramm durchgeführt wurden, also auch die Registrierungsprozesse und verwendeten Karten nicht identisch waren. Die PSP-Sybtypen des Patientenkollektivs wurden in dieser Studie nicht weiter unterschieden. Es ist sinnvoll, diese fehlende Differenzierung zu hinterfragen, denn wie zuvor erwähnt, unterscheiden sich die PSP-Subtypen sowohl histopathologisch (Kovacs et al., 2020) als auch MRT-morphologisch (Jabbari et al., 2019). Anhand des kortikalen Atrophiemusters konnten die zwei häufigsten PSP-Subtypen bereits von einander differenziert werden; so konnte bei dem PSP-RS-Subtyp eine ausgeprägtere kortikale Atrophie als bei dem PSP-P-Subtyp festgestellt werden (Schofield et al., 2011). Außerdem betrifft die Atrophie bei der PSP-RS mehr Regionen des Frontallappens als bei der PSP-P (Schofield et al., 2011). Allerdings lässt sich diese Differenzierung auch keineswegs allgemeingültig reproduzieren; Im Jahr 2016 wurden in einer Studie die Verluste weißer und grauer Hirnsubstanz bei atypischen Parkinsonsyndromen untersucht (Upadhyay et al., 2016). Hier zeigte sich bei oberflächenbasierter Messung von cMRTs von 19 PSP-Patienten (alle mit dem Subtypen PSP-RS) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden und CBS-Patienten eine stärkere Verschmälerung des zerebralen Kortex bei CBS-Patienten als bei PSP-Patienten und ein stärkerer subkortikaler Volumenverlust bei PSP-Patienten (Upadhyay et al., 2016). Es konnte zwar ein kortikaler Volumenverlust, aber kein signifikanter Verlust der kortikalen Dicke bei den PSP-RS-Patienten gezeigt werden (Upadhyay et al., 2016). In diesem Patientenkollektiv konnte also trotz PSP-RS keine stärkere frontale Kortexatrophie ausgemacht werden.

In einer anderen Studie zeigten sich ebenfalls signifikant atrophiierte Kortexareale im frontotemporalen Bereich, hier waren vor allem der präfrontale Kortex, der mittlere frontale Gyrus, die Insula, das frontale Operculum und beide supplementärmotorische Kortexareale sowie mediotemporale Kortexareale betroffen (Brenneis et al., 2004). Diese Studie wurde allerdings ebenfalls mittels VBM durch das Programm SPM99, also einer älteren Version der Software, durchgeführt. Außerdem wurde eine nur halb so große Kohorte wie in der Studie meiner Arbeit verwendet und auch hier wurden die PSP-Subtypen nicht differenziert. Insofern ist auch die hier verwendete Methode als genauer einzustufen. Insgesamt lässt sich festhalten, dass auch durch andere Studien die in dieser Untersuchung herausgestellten atrophiierten Kortexareale bei der PSP bestätigt werden konnten. Nichtsdestotrotz gibt es auch viele Hinweise auf eine Atrophie der weißen Hirnsubstanz bei der PSP, für welche ebenfalls ein erheblicher Anteil an

der Entwicklung kognitiver Störungen nachgewiesen werden konnte (Caso et al., 2016, Zanigni et al., 2017). Jedoch lassen die zuvor gezeigten Ergebnisse verschiedener Studien zur Kortexdicke durchaus den Schluss zu, dass auch die Atrophie des Kortex eine entscheidende Rolle bei der PSP spielen könnte. Sowohl die in der hier vorliegenden Arbeit gefundene Atrophie des superior-frontalen Kortex als auch des mittleren temporalen Kortex und des Operculums konnten durch andere Studien bestätigt werden.

Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien wurde in dieser Arbeit anstatt Veränderungen in Insula und parahippocampalem Kortex vor allem starke Veränderungen im entorhinalen Kortex und im Cingulum herausgestellt. Dies kann zum einen an den Unterschieden in Analyseverfahren und verwendeten Registrierkarten liegen. Zum anderen ist die Atrophie des entorhinalen Kortex bei dieser Studie die mit Abstand am ausgeprägtesten vorhandene Atrophie. Mit durchschnittlich 8% Atrophie auf dem linksseitigen entorhinalen Kortex und 10% Atrophie auf dem rechtsseitigen entorhinalen Kortex übersteigt die hier gefundene Atrophie deutlich die beschriebene kortikale Atrophie in anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Colloby et al., 2020). Auch die durchschnittlich gefundene Atrophie bei der PSP übersteigt mit ca. -5% deutlich die kortikale Atrophie bei PD und LBD und zeigt sich insgesamt ähnlich zur AD. Obwohl die PSP nomenklatorisch zu den atypischen Parkinsonsyndromen zählt, gleicht das kortikale Atrophiemuster viel mehr dem der AD als dem der PD (Colloby et al., 2020). Dies ist insofern eine interessante Beobachtung, da auch die kognitiven Einschränkungen der PSP sich zum Teil ähnlich der AD darstellen.

Insgesamt lässt sich also festhalten, dass in dieser Studie eine fronto-temporal betonte Atrophie des Kortex festgestellt werden konnte. Diese deckt sich sowohl mit histopathologischen Beobachtungen als auch zu den bildgebungsmorphologischen Feststellungen anderer Forschungsgruppen.

4.2.2 Kognitive Dysfunktion

4.2.2.1 Bekannte kognitive Defizite bei der PSP

Bei der PSP kommt es zu verschiedensten kognitiven und neuropsychiatrischen Einschränkungen. Dazu zählen unter anderem Persönlichkeitsveränderungen, Störungen des Sozialverhaltens, depressive Symptome, emotionale Labilität, Apathie und Schwierigkeiten bei Exekutivfunktionen (Belvisi et al., 2018). Verhaltensänderungen stellen mitunter die früheste klinische Manifestation der PSP dar (Han et al., 2010). Wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt wurde, sind Apathie und frontale Enthemmung typischerweise die zentralen neuropsychiatrischen Symptome der PSP (Aarsland et al., 2001) (Litvan et al., 1996c, Cordato et al., 2006). Auch depressive Stimmungslagen sind ein häufiges Symptom bei der PSP, welche bereits mit kortikaler Atrophie in Verbindung gebracht werden konnten (Urso et al., 2022). Diese Störungen sind jedoch unabhängig von kognitiven Funktionsstörungen zu betrachten (Albert et al., 1974). Jene sind vor allem durch Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen und Wortflüssigkeit / verbaler Sprachbeherrschung (Bak et al., 2005a, Bak et al., 2005b) und Benennung von Gegenständen (Cotelli et al., 2006) und auch im Gedächtnis (Litvan et al., 1989) gekennzeichnet. Bezüglich der sprachlichen Defizite konnten in einer aktuellen Studie sowohl sprachliche Defizite bei PSP-Patienten als auch eine Korrelation dieser mit kortikaler Atrophie in frontotemporalen Regionen nachgewiesen werden (Peterson et al., 2021). Es gelang außerdem bereits in einigen Studien, signifikant erniedrigte Testergebnisse in der MDRS bei PSP-Patienten nachzuweisen. Zu den höchsten Punktwertverlusten kam es bei dem *Subscore* Konzentration, insbesondere die verbalen Teile des Tests waren betroffen (Brown et al., 2010). Die Ergebnisse im Konzentrations-*Subscore* konnten außerdem in einer Studie als hochgradig prädiktiv für die zukünftigen kognitiven Fähigkeiten von Patienten, die sich zunächst nur mit leichtgradiger Demenz präsentierten, herausgestellt werden (Hochberg et al., 1989).

In dieser Arbeit wurde ebenfalls die MDRS und entsprechende *Subscores* auf die Probanden angewandt. Bei PSP-Patienten konnten im Vergleich zu gesunden Probanden im MDRS-Gesamtscore signifikant schlechtere Punktzahlen sowie in den *Subscores* Konzentration, 2V, 4V und 4E festgestellt werden. Auch in großen Studien und zusammenfassenden *Reviews* konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden: frühe, erhebliche kognitive Defizite konnten beispielsweise bei der PSP in einem Vergleich zwischen MSA und PSP festgestellt werden, besonders in dem Konzentrations-*Subscore* und den verbalen Kategorien des MDRS-Tests (Brown et al., 2010). Dort wurde anschließend die Hypothese aufgestellt, dass sowohl subkortikale Atrophie als auch eine beobachtete kortikale Atrophie im frontalen zerebralen Bereich für diese kognitiven Einschränkungen verantwortlich sein (Brown et al., 2010). Insofern sehe ich die Ergebnisse dieser Studie durch andere Studien als bekräftigt an und im Folgenden kann man sich der Frage widmen, was die beobachtete kortikale Atrophie mit der objektivierten kognitiven Einschränkung zu tun hat.

4.2.2.2 Die PSP als (sub-)kortikale Demenz?

Die PSP wurde in der Vergangenheit klassischerweise als subkortikale Demenz klassifiziert (Albert et al., 1974). Das bedeutet, die Ursache für die genannten kognitiven Störungen wird vor allem in der weißen Hirnsubstanz unterhalb des Kortex vermutet. Die weiße Substanz, auch Marklager genannt, besteht vor allem aus Nervenzellfortsätzen und bildet Faserbündel aus, die Verbindungen zwischen den Nervenzellkörpern darstellen, welche sich vorwiegend in der grauen Substanz befinden. Innerhalb dieser Faserverbindungen existieren sogenannte Schaltkreise, welche für den Informationsfluss zwischen kortikalen Arealen und Hirnnervenkernen sowie beispielsweise den Basalganglien sorgen. Läsionen dieser weißen Substanz sollen die kognitiven Fähigkeiten direkt einschränken (de Groot et al., 2000). Dabei gibt es ganz verschiedene Schaltkreise, beispielsweise sorgt der motorische Schaltkreis für den Informationsfluss ausgehend von supplementär-motorischem Areal, prämotorischem Kortex, motorischem Kortex und somatosensorischem Kortex und vermittelt so Planung, Initiation, Durchführung, Kontrolle und Beendigung von Bewegungen (Kischka et al., 1997). Diese Schaltkreise hängen nun also unter anderem mit der Pathogenese der kognitiven Dysfunktionen der PSP zusammen; Beispielsweise ist die Apathie mit einer Dysfunktion der medialen frontal-subkortikalen Schaltkreise assoziiert. Die psychosoziale Enthemmung scheint als Verhaltenskorrelat der Dicke der orbitofrontal-subkortikalen Schaltkreise zu fungieren (Litvan et al., 1996c, Grafman et al., 1990). Das legt zunächst, ähnlich wie bereits im Kapitel bezüglich der Histopathologie der PSP dargelegt, einen subkortikalen Ursprung der kognitiven und neuropsychiatrischen Symptome nahe. Es konnte auch in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen Atrophie der weißen Substanz und kognitiver Dysfunktion gezeigt werden (Caso et al., 2016, Agosta et al., 2014, Agosta et al., 2018).

Die strenge Unterscheidung zwischen subkortikalen und kortikalen Demenzen ist jedoch eher historisch zu betrachten und wird schon seit längerer Zeit kritisch diskutiert (Whitehouse, 1986). Auch in dieser Studie kann im Einklang mit einigen anderen Studien die These aufgestellt werden, dass die kognitiven Entwicklungen bei der PSP nicht rein subkortikaler Natur sind, sondern auch kortikale Areale eine große Rolle spielen.

Die AD wird klassischerweise zu den kortikalen Demenzen gezählt. Bereits vor vielen Jahren konnte in neuropathologischen Untersuchungen eine deutliche Atrophie des Kortex bei AD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden. In diesem Zusammenhang konnte ebenfalls eine Korrelation zwischen den kognitiven Fähigkeiten und der kortikalen Atrophie bei AD-Patienten festgestellt werden (Mouton et al., 1998). Als das relevante Korrelat für die kognitiven Störungen bei der AD wurde in der Vergangenheit vor allem der Untergang von Neuronen und damit die Neuronendichte herausgearbeitet (von Gunten et al., 2006). Insbesondere war für diese Studie die Neuronendichte im entorhinalen Kortex und im

Hippocampus relevant, bis zu 50 % der kognitiven Störungen sei auf die Pathologie in diesen Bereichen zurückzuführen (von Gunten et al., 2006). Auch in der Studie dieser Arbeit konnte ein Großteil der kortikalen Atrophie im entorhinalen Kortex verortet werden, welcher sich zu 8% links- und zu 10% rechtshemisphärisch im Vergleich zu HC atrophiert zeigte. Da das kortikale Atrophiemuster bei PSP-Patienten, wie oben beschrieben, dem kortikalen Atrophiemuster der AD insgesamt sehr ähnlich zu sein scheint, ist es naheliegend, hier auch die kortikale Rolle bei der Pathogenese der PSP nicht zu unterschätzen. Doch wie genau kommt es durch kortikale Schädigungen zu den beschriebenen klinischen Auffälligkeiten? Hier kann die funktionelle Neuroanatomie maßgeblich zum Verständnis beitragen.

4.2.3 Korrelation zwischen kognitiver Dysfunktion und kortikaler Atrophie

Das Ziel dieser Studie war, den Zusammenhang zwischen kortikaler Atrophie und kognitiver Dysfunktion bei PSP-Patienten darzustellen. Im Folgenden werden die bisher erläuterten Ergebnisse miteinander in Verbindung gesetzt. Da sowohl eine signifikante kortikale Atrophie als auch eine signifikante kognitive Dysfunktion bei PSP-Patienten gemessen werden konnte, war der nächste Schritt, eine Korrelation zwischen beidem zu untersuchen. Die im Ergebnisteil dargestellten, signifikanten Korrelationen betrafen die folgenden Kortexareale: auf der linken Hemisphäre den entorhinalen Kortex, den Isthmus Cinguli, den superior-frontalen Kortex, den lateralen und medialen orbitofrontalen Kortex und den mittleren temporalen Kortex. Letzterer war auch auf der rechten Hemisphäre betroffen, genau wie die Pars Opercularis des inferior-frontalen Kortex. Zunächst werden, zum besseren Verständnis, die betroffenen Areale anhand der Anatomie strukturiert in ihrer Funktion und möglicher Pathologien vorgestellt. Danach werden ein Überblick über die verschiedenen, bei dem Patientenkollektiv festgestellten, kognitiven Defizite gegeben und deren möglichen Zusammenhang mit der Atrophie der dargelegten anatomischen Strukturen erklärt. Wie bereits erwähnt, sind die atrophierten Kortexareale bei PSP-Patienten in dieser Studie vor allem in Regionen innerhalb des Frontal- und Temporallappens zu finden.

4.2.3.1 Frontale Regionen

Der Frontallappen hat das größte Volumen im menschlichen Gehirn inne und ist damit allgemein auch für viele verschiedene Funktionen zuständig. Der frontale Kortex lässt sich aufteilen in den präfrontalen Kortex, welcher für höhere kognitive Funktionen und Affektkontrolle sowie Emotionen zuständig ist und verschiedene motorische Areale (prämotorischer Kortex, primär motorischer Kortex, frontales Augenfeld und motorisches Sprachzentrum) (Trepel, 2021). In dieser Studie zeigten sich dort im Speziellen vier Areale betroffen:

4.2.3.2 Linkshemisphärischer superior-frontaler Kortex

Der superior-frontale Kortex ist Teil des lateralen präfrontalen Kortex, welcher eine Schlüsselrolle in der Steuerung zielgerichteter Verhaltensweisen und der Funktionsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses spielt (du Boisgueheneuc et al., 2006). Der linke superior-frontale Kortex im speziellen konnte in einer läsionsorientierten Studie als äußerst wichtig für die Funktion des Arbeitsgedächtnisses herausgestellt werden (du Boisgueheneuc et al., 2006). Dabei zeigte sich eine besondere Relevanz dieses Kortexareals für höhere exekutive Aufgaben; dort war das Defizit bei Läsion des linken superior-frontalen Kortex am größten (du Boisgueheneuc et al., 2006). In der hier präsentierten Studie zeigte sich eine signifikante Korrelation der Dicke des linken superior-frontalen Kortex mit einem verbalen *Subscore* (2V) der MDRS. Da das Arbeitsgedächtnis einen großen auf verbaler Ebene arbeitenden Anteil aufweist, ist dies durchaus logisch. Zum einen generiert das Arbeitsgedächtnis ein System zur

vorübergehenden Speicherung und Verarbeitung von Informationen, das für komplexe kognitive Aufgaben wie unter anderem auch das Sprachverständnis notwendig ist (Baddeley, 1992). Außerdem funktioniert das Arbeitsgedächtnis über verschiedene Wege; unter anderem über eine phonologische Schleife, welche für die Speicherung und das Wiedererinnern verbaler Informationen und für den Erwerb von Wortschatz erforderlich ist (Baddeley, 1992). Insofern ist eine naheliegende Schlussfolgerung, dass eine Atrophie / Schädigung des superior-frontalen Kortex dazu beiträgt, dass ein verbaler *Subscore* der MDRS schlechter ausfällt; mit Hilfe des dort lokalisierten Anteils des Arbeitsgedächtnisses wird normalerweise ein Beitrag sowohl zum Sprachverständnis als auch zum eigenständigen Erkennen, Generieren und Abrufen von Vokabular beigetragen. Wenn diese Funktion also teilweise ausfällt, ist es nicht verwunderlich, dass die Leistungsfähigkeit in einem verbalen Test ebenso abnimmt. Auch in anderen Studien zur verbalen Dysfunktion bei PSP-Patienten konnte eine Korrelation zwischen Atrophie des linken superior-temporalen Kortex und einem schlechteren Abschneiden in der sogenannten *Mini Linguistic State Examination tool (MLSE)* nachgewiesen werden, welche speziell die sprachlichen Fähigkeiten testet (Peterson et al., 2021).

4.2.3.3 Linkshemisphärischer lateraler und medialer orbitofrontaler Kortex

Der orbitofrontale Kortex (OFC) ist ebenfalls Teil des präfrontalen Kortex und lässt sich zum Assoziationskortex zuordnen (Trepel, 2021). Er ist bekannt für seinen Beitrag zur Organisation der höheren kognitiven Aufgaben und zum zielgerichteten Denken und Handeln (Stuss, 2013). Der orbitofrontale Kortex lässt sich weiterhin anatomisch und funktionell unterteilen. Eine geläufige Einteilung erfolgt in den lateralen- (lOFC) und den medialen orbitofrontalen Kortex (mOFC), welche auch hier verwendet wird (Kringelbach, 2005). Bei der Pathogenese der PSP scheint der OFC eine große Rolle zu spielen; so gingen in einem Fallbericht die Kollegen davon aus, dass bei ihrer Patientin bereits zu Anfang der Erkrankung der orbitofrontale Kortex betroffen war, da sie im Krankheitsverlauf Symptome der Erregung und Enthemmung zeigte (Karnik et al., 2006). Doch wie kommt es von der Läsion des OFC zu genannten Symptomen? Die Funktionen des OFC sind mannigfaltig; es gibt Hinweise auf ein Mitwirken dieses Kortexareales bei den höheren kognitiven Funktionen des Gedächtnisses, des Lernens, aber auch der Exekutivfunktionen und der Emotionsverarbeitung. Insgesamt ist der OFC zuständig für die Erzeugung von flexiblen und situativ angepassten und angemessenen Verhaltensweisen. An diese exekutive Kontrollfunktion ist unter anderem die Fähigkeit gekoppelt, in unbekannten Situationen eine passende Handlung zu finden oder nicht angemessene Handlungsweisen zu unterdrücken. Außerdem hilft er, die Handlung in der aktuellen Durchführung zu überwachen (Shallice, 1988). Der OFC scheint sowohl zur Kodierung als auch zum Abruf von zeitlichem Kontext in größerem Maße beizutragen, zum kleineren Teil auch zum Kodieren und Abrufen von räumlichem Kontext (Audrey Duarte, 2010 August). Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass das Lernen von Assoziationen durch Reizverstärkung eng mit dem OFC verbunden ist, für diese Funktion ist vorwiegend der mOFC verantwortlich (Desmarais et al., 2019). Ein Hauptmerkmal einer OFC-Schädigung ist daher das Versagen bei belohnungsbasiertem Verhalten, wie z. B. Sozialverhalten (Stuss, 2013). Der mOFC ist bekannt für seine Funktion als Zentrum für die Emotions- und Impulskontrolle (Audrey Duarte, 2010 August, Jones and Graff-Radford, 2021). Es ist bekannt, dass eine Schädigung des mOFC außerdem die Erkennung von Gesichtsausdrücken und emotionalem Verhalten beeinträchtigt. Diese Funktion ist eng verknüpft mit dem Versagen des Sozialverhaltens, da auch die Reaktion anderer Menschen, zum Beispiel in Form eines Gesichtsausdruckes, als Belohnung oder Bestrafung im Rahmen des Reizverstärkungslernens fungieren kann (Stuss, 2013). Auch bei der PSP kommt es vermehrt zu mangelnder Affektkontrolle und zu unangebrachtem Sozialverhalten. Ein Mangel an Empathie war beim FTD-PSP-Subtypen von allen untersuchten FTDs am stärksten ausgeprägt (Arshad et al., 2020).

Grund dafür könnte also unter anderem auch eine Schädigung des medialen OFC sein. Außerdem zeigen PSP-Patienten häufig eine starke exekutive Dysfunktion (Gerstenecker et al., 2013, Arshad et al., 2020) und bei den meisten PSP-Patienten werden Veränderungen der frontalen Exekutive beobachtet (Rittman et al., 2016). In der hier durchgeführten Studie zeigte sich eine signifikante Korrelation der Dicke des medialen orbitofrontalen Kortex mit dem „4E“-*Subscore* der MDRS, welcher die exekutive Dysfunktion messen soll. Es ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die beschriebene Rolle des medialen Orbitofrontalkortex für höhere Exekutivfunktionen durch die kortikale Atrophie geschmälert wird und sich dadurch die Performance der PSP-Patienten in dem exekutiven Test verschlechtert. Auch der IOFC hat Aufgaben im Feld des Assoziationslernens und der Impulsunterdrückung. Studien zufolge ist dieser jedoch wohl vor allem zuständig, wenn eine zuvor mit einer Belohnung verbundene Reaktion nun unterdrückt werden muss (Elliott et al., 2000). Auch dies unterstreicht die Rolle des OFC bei der Ausführung von Exekutivfunktionen. Der IOFC hat außerdem noch einige weitere Funktionen, welche unter anderem die Gedächtnisbildung betreffen: Ein Modul im linken präfrontalen Kortex, bei welchem der OFC beteiligt ist, konnte in Studien als relevant für das Erinnern von im Redefluss produzierten Wörtern und für Verhaltenskontrolle in einer Aufgabe zum Arbeitsgedächtnis herausgestellt werden (Stuss, 2013). Läsionsstudien haben außerdem gezeigt, dass lateral gelegene Läsionen im OFC beispielsweise Probleme im Kurzzeitgedächtnis verursachen (Stuss, 2013). Es konnten bei PSP-Patienten Gedächtnisdefizite, insbesondere Defizite im Kurzzeitgedächtnis und im räumlichen Arbeitsgedächtnis (Robbins et al., 1994) sowie Defizite der verbalen Fähigkeiten (Rittman et al., 2016, Peterson et al., 2021) beobachtet werden. Gerade die Störung des Redeflusses ist eine häufige Problematik der PSP-Patienten – im Verlauf der Krankheit werden sie zunehmend logopen und es lassen sich Korrelationen der Wortflüssigkeit bei PSP-Patienten mit sowohl Exekutiv- als auch Sprachfunktion feststellen (Chowdhury, 2018). Passend hierzu konnte in der hier präsentierten Studie in der MDRS eine schlechtere Gesamt-Performance und eine schlechtere Performance in den verbalen *Subscores* „2V“ und „4V“ von PSP-Patienten nachvollzogen werden. Die Korrelation dieser Verschlechterung mit der abnehmenden Dicke des lateralen orbitofrontalen Kortex könnte darauf hinweisen, dass diese kortikale Atrophie sich bei PSP-Patienten offenbar vor allem in der Form von verbalen Defiziten manifestiert. Wie zuvor erläutert, scheint der orbitofrontale Kortex einerseits wichtig für das Kurzzeitgedächtnis zu sein, entsprechend auch für das kurzfristige verbale Erinnerungsvermögen, andererseits auch für das Arbeitsgedächtnis, welches ebenfalls essenziell für die verbalen Fähigkeiten ist. Dies ist ein möglicher Erklärungsansatz für die Schwierigkeiten bezüglich der Wortflüssigkeit und generell der abnehmenden verbalen Fähigkeiten bei PSP-Patienten. Generell scheint der laterale Orbitofrontalkortex einen derartig großen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der getesteten PSP-Patienten zu haben, dass sich in der hiesigen Studie sogar eine unspezifisch schlechtere Performance im MDRS-Gesamtscore mit einer Atrophie dieses Kortexareales in Korrelation zeigte. Daraus ließe sich schließen, dass eine entscheidende Komponente dieser schlechteren Performance ihren Ursprung in Schädigungen des Arbeitsgedächtnis und der Exekutivfunktionen haben könnte. Offenbar wirkt sich dieses Defizit nicht nur direkt auf die verbalen *Subscores* aus, sondern führt auch zu globaler Verschlechterung bei der Durchführung kognitiver Performance im MDRS-Test.

Zusammenfassend lautet eine mögliche Schlussfolgerung, dass sich die exekutive Dysfunktion bei PSP-Patienten zumindest teilweise durch eine Atrophie des orbitofrontalen Kortex erklären lässt und direkte Auswirkungen auf deren globale kognitive Performance zeigt, sowie speziell im verbalen Bereich.

4.2.3.4 Rechtshemisphärische Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior

Die Pars opercularis ist Teil des Gyrus frontalis inferior. Dieser ist allgemein zuständig für Sprachverarbeitung, -produktion und -verständnis (Trepel, 2021). Außerdem bildet die dominante, also in der Regel die linkshemisphärische Pars Opercularis (Brodmann-Areal (BA) 44 zusammen mit dem BA 45 das motorische Broca-Sprachzentrum (Brodmann, 1908). In einigen Studien wird die Degeneration des frontalen Operculums in Kombination mit einem Faserverlust im linken Fasciculus arcuatus als mitverantwortlich für die bei PSP-Patienten beschriebenen Sprachstörungen beschrieben (Kertesz and Munoz, 2004).

In dieser Arbeit konnte jedoch vor allem eine Atrophie der rechten, im Allgemeinen nicht-dominanten, Pars opercularis in Korrelation mit einer verminderten Punktzahl im MDRS-Gesamtscore und auch mit dem verbalen *Subscore* „4V“ festgestellt werden. Obwohl der Großteil des Sprachbildungsprozesses linkshemisphärisch verortet ist, liegt die Vermutung nahe, dass eine gewisse globale Funktion des Operculums auch ohne Lateralisierung zum Sprachprozess beiträgt. So konnte beispielsweise in einem Fallbericht ein sogenanntes operculares Syndrom, das heißt ein motorisches Versagen des Sprachapparates, bei einem rechtshändigen Patienten nach insultbedingter Schädigung ausschließlich des rechtsseitigen Operculums festgestellt werden (Starkstein et al., 1988). Bei der PSP sind wie zuvor bereits ausführlich erklärt, Defizite im verbalen Bereich weitreichend bekannt. Diese Beobachtung könnte also als Erklärung für die Korrelation der kortikalen Dicke des rechtsseitigen Operculums mit dem verbalen *Subscore* „4V“ in dieser Studie herangezogen werden. Eine offene Frage bliebe jedoch, wieso der linksseitige operculare Kortex dann nicht betroffen ist.

Eine weitere wichtige Aufgabe des Operculums scheint eine Erklärung liefern zu können: Das rechtsseitige Operculum konnte als relevante Struktur in der Bewältigung von *Go/No-Go* Aufgaben identifiziert werden (Aron et al., 2004). Durch diesen Aufgabentyp können letztlich die Reaktionszeit, die Entscheidungsfindung und damit auch die Impulskontrolle gemessen werden (Gomez et al., 2007). Außerdem konnte dem rechten Operculum eine Rolle bei der Vermeidung von Risikoverhalten nachgewiesen werden (Christopoulos et al., 2009). Auch hier ist schlussendlich die Hemmung von Verhaltens- und Entscheidungsmustern im frontalen Kortex messbar, da ein der Situation nicht angemessenes Verhalten durch fehlerhafte Einschätzung ebendieser an den Tag gelegt wird. Bei PSP-Patienten sind die genannten Fähigkeiten nachweislich häufig betroffen: Die mangelhafte Bewältigung von *Go-/No-Go*-Aufgaben ist ein bekanntes Phänomen bei der PSP und wurde schon in der Vergangenheit auf die defizitären Exekutivfunktionen und damit einhergehende beeinträchtigte Entscheidungsfähigkeit zurückgeführt (Zhang et al., 2016). Das erwähnte unangemessene Risikoverhalten lässt sich bei der PSP vor allem im Rahmen des häufig beobachteten Frontalhirnsyndroms feststellen; hier kommt es unter anderem ebenfalls zu Impulsivität und mangelhafter Bewertung von Situationen, inklusive der Risikobewertung (Belvisi et al., 2018). In dieser Studie zeigten sich signifikante Korrelationen der Dicke des opercularen Kortex mit der Performance im MDRS-Gesamtscore sowie mit dem verbalen *Subscore* „4V“. Diese Korrelationen lassen sich beide hinreichend mit dieser Funktion des Operculums erklären: Durch den Beitrag des opercularen Kortex zur Impulskontrolle in *Go-/No-Go-Tasks* lassen sich zum einen die Defizite im verbalen *Score* erklären, denn es geht in den einfließenden verbalen Aufgaben unter anderem auch um die Auswahl richtiger Wortgruppen und Zuordnung richtiger Kategorien. Zum anderen kann der Einfluss auf die Impulsivität und das Verhalten die Performance im MDRS-Gesamtscore beeinflussen, da durch die Impulsivität auch die Falschantworten in einem Test negativ beeinflusst werden können. Insofern lässt sich festhalten, dass ein möglicher Einfluss des opercularen Kortex auf die Reaktionsfähigkeit und Entscheidungsfindung in Form von messbar schlechterer Performance im MDRS-Gesamtscore und im verbalen Anteil der MDRS in dieser Studie geschlussfolgert werden kann.

4.2.3.5 Linkshemisphärischer Isthmus cinguli

Der cinguläre Gyrus ist ebenfalls Teil des Frontallappens und kann in anteriores, mediales und posteriores Cingulum unterteilt werden. Diese verschiedenen Anteile haben Faserverbindungen zu verschiedenen Teilen anderer Kortizes. Der Isthmus des Cingulums (= BA 29) gehört zum posterioren Anteil und entsendet vor allem Faserverbindungen zum limbischen System, speziell zur hippocampalen und parahippokampalen Region inklusive des entorhinalen Kortex (Trepel, 2021, Vann et al., 2009). Die genaue Funktion des Isthmus cinguli ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Bisherige Studienergebnisse zeigen, dass dieser Anteil des Cingulums wohl vor allem Aufgaben in der Informationsverarbeitung in Form von Erinnerungen des episodischen Gedächtnisses und die flexible Nutzung dieser Informationen übernimmt (Vann et al., 2009). Eine Hypothese besagt, die Nutzung der Erinnerungen zur Rekonstruktion und Reevaluation vergangener Situationen sei zum Teil vom posterioren Cingulum abhängig und ermögliche so gedankliche Änderungen der Perspektive (Vann et al., 2009). Eine Schädigung des Gyrus cinguli kann zu kognitiven Beeinträchtigungen führen, insbesondere zum Verlust des episodischen Gedächtnisses. In einem Fallbericht aus dem Jahr 2001 verursachte eine isolierte Schädigung des linksseitigen Isthmus des Gyrus cinguli bei einem Patienten eine Gedächtnisstörung und räumliche Desorientierung (Maeshima et al., 2001). Da auch hier eine informationsverarbeitende Instanz betroffen ist, ist es naheliegend, dass auch die Konzentration unter einer fehlerhaften Informationsverarbeitung leidet. So war in der hiesigen Studie eine signifikante Korrelation zwischen der Atrophie des linkshemisphärischen Kortex des Isthmus cinguli mit einer schlechteren Performance im Konzentrations-*Subscore* der MDRS feststellbar. Andererseits ist durch die vielen Faserverbindungen zwischen Isthmus cinguli und entorhinalem Kortex auch eine Verschlechterung des Konzentrations-*Subscores* durch oben beschriebene Mechanismen bei negativer Beeinflussung des entorhinalen Kortex (semantisches Gedächtnis und Affektlabilität) möglich. Außerdem konnte eine Korrelation der kortikalen Atrophie mit der Performance im verbalen *Subscore* 4V festgelegt werden. Hier bleibt die Frage offen, ob der Kortex des Isthmus cinguli doch auch eine Rolle für das semantische Gedächtnis spielt, und der verbale *Score* deshalb betroffen ist, oder ob die verbale Performance rein durch die schlechtere Kognition betroffen ist. Auch hier wäre ein weiterer Erklärungsansatz die oben genannte enge Verbindung zum entorhinalen Kortex, der wie oben beschrieben eine nachgewiesene wichtige Funktion für das semantische Gedächtnis hat.

4.2.3.6 Temporale Regionen

Der Temporallappen ist durch die Fissura lateralis vom Frontallappen getrennt. In deren Tiefe liegt die Insula. Der temporale Kortex ist zum einen für die auditorischen Funktionen mit mehreren hintereinandergeschalteten Hörzentren zuständig, zum anderen findet man dort auch sogenannte „lexikalische“ Zentren für die Erkennung geschriebener und gesprochener Worte, unter anderem das sensorische Wernicke-Sprachzentrum als Hauptverortung des Sprach- und Schriftverständnisses (Trepel, 2021). Außerdem endet hier die sogenannte Riechbahn, welche für die sensorischen Erfahrungen des Riechens und Schmeckens verantwortlich ist. Direkt darunter liegt die Amygdala als Teil des limbischen Systems, welche für Emotionen zuständig ist. Ebenfalls zum limbischen System gehört der parahippokampale Kortex, welcher in Verbindung mit der innen liegenden Hippokampusformation für Erinnerungen und Gedächtnis zuständig ist (Trepel, 2021). Im temporalen Kortex konnten in dieser Studie drei im Speziellen betroffene Areale abgegrenzt werden: linkshemisphärisch der entorhinale Kortex und der mittlere temporale Kortex; letzterer war außerdem auch rechtshemisphärisch betroffen. Zu Beginn möchte ich hier den entorhinalen Kortex hervorheben, welcher in seiner Dicke bei besonders vielen der analysierten kognitiven Prozesse eine signifikante Korrelation zeigte.

4.2.3.7 Entorhinaler Kortex

Der entorhinale Kortex ist anatomisch Teil des hinteren temporalen Kortex und steht funktionell in enger Verbindung mit den hippocampalen Arealen und dem limbischen System. Hier dient er als *Gateway*-Struktur für die wichtigsten Ein- und Ausgänge der hippocampalen Formation (Witter et al., 2017). Die Funktionen des entorhinalen Kortex umfassen die räumliche Wahrnehmung, die Speicherung, Verfestigung und den Abruf von Erinnerungen. Seine Funktion in der hippocampalen Formation wird als aktiver Prozess der Auswahl und Vorverarbeitung von Informationen beschrieben, die schließlich an den Hippokampus weitergeleitet werden (Furtak et al., 2007). Studien zufolge hat der entorhinale Kortex eine entscheidende Rolle beim Gedächtnisabruf inne; sowohl durch seine Verbindungen mit dem Hippokampus als auch durch Verbindungen zum medialen präfrontalen und anterioren cingulären Kortex bildet der entorhinale Kortex eine Schnittstelle mehrerer neuronaler Netzwerke, die zum Abrufen verschiedener Gedächtnisinhalte miteinander interagieren. Er gilt somit als Knotenpunkt des kortikalen Gedächtnisnetzwerkes (Takehara-Nishiuchi, 2014). Zu einem späteren Abrufzeitpunkt soll das Gedächtnis sogar nur noch vom entorhinalen Kortex abhängen (Takehara-Nishiuchi, 2014). Bei einer derartig wichtigen Rolle des entorhinalen Kortex ist es nicht verwunderlich, dass es bei einer Läsion des entorhinalen Kortex zu multiplen Störungen der Kognition kommt: Beispielsweise zeigte sich der entorhinale Kortex in histopathologischen Studien bei der AD als das am stärksten betroffene Kortexareal überhaupt. Man geht davon aus, dass die Malfunktion des entorhinalen Kortex für einen Großteil der Gedächtnisdefizite verantwortlich ist, welche bei der AD kennzeichnend sind (Van Hoesen et al., 1991). Auch bei der PSP konnte gezeigt werden, dass Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung eine NFT- und NT-bedingte Zerstörung der transentorhinalen und entorhinalen Schicht aufweisen. Die kortikalen Veränderungen ähneln dabei den Veränderungen in späten AD-Stadien (Braak and Braak, 1992). Die in dieser Studie bildmorphologisch festgestellte Ausdünnung des entorhinalen Kortex deckt sich also auch mit zuvor bereits entdeckten genannten histopathologischen Befunden. In einer Studie gelang es, Parkinson-Patienten mit kognitiven Defiziten von Parkinson-Patienten ohne kognitive Probleme anhand des entorhinalen Kortexvolumens zu unterscheiden (Goldman et al., 2012). Auch dies spricht für eine zentrale Rolle des entorhinalen Kortex in der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen. Auch in dieser Arbeit konnten PSP-Patienten von gesunden Kontrollprobanden anhand der Dicke des entorhinalen Kortex differenziert werden. In dieser Studie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen PSP-Patienten und gesunden Kontrollprobanden bezüglich des Gedächtnis-*Subscores* der MDRS festgestellt werden. Insofern wurde dieser, unserer Systematik folgend, nicht weiter auf Korrelationen analysiert. Allerdings zeigten eine ganze Reihe der bei PSP-Patienten signifikant verschlechterten *Scores* eine Korrelation mit der beobachteten Ausdünnung des entorhinalen Kortex: Der MDRS-Gesamtscore, der *Subscore* Konzentration und die verbalen *Subscores* 2 V und 4V zeigten signifikante Korrelationen. Auch hier decken sich die Ergebnisse meiner Studie mit vorangegangenen Studien, beispielsweise konnten auch andere Forschungsgruppen feststellen, dass PSP-Patienten tendenziell schlechter bei Tests abschnitten, welche die exekutive Funktion abprüfen, als bei Gedächtnistests (Brown et al., 2010) (Aarsland et al., 2003). Die fehlende Einwirkung des entorhinalen Kortex scheint sich bei der PSP also nicht direkt in Gedächtnisdefiziten zu offenbaren, sondern indirekt über verwandte Funktionen:

Insgesamt scheint der Einfluss des entorhinalen Kortex so groß zu sein, dass eine Atrophie dieses Kortexareales signifikant mit dem MDRS-Gesamtscore korreliert. Es scheint also einen objektivierbaren Einfluss des entorhinalen Kortex auf die Kognition bei PSP-Patienten zu geben. Dieser schlägt sich in der hier verwendeten *Subscore*-Analyse besonderes in den verbalen *Subscores* und dem Konzentrations-*Subscore* nieder.

Die nachlassende Informationsverarbeitungskapazität durch den entorhinalen Kortex bei dessen Atrophie spiegelt sich in dieser Studie in der Performance in verbalen Tests wieder. Der

entorhinale Kortex spielt gemeinsam mit dem perirhinalen Kortex unter anderem eine große Rolle im sogenannten deklarativen Gedächtnis, welches noch einmal in semantisches und episodisches Gedächtnis unterteilt werden kann. Das semantische Gedächtnis umfasst das Wissen um Objekte, Konzepte, Gesichter und Worte und die korrekte Wiedergabe dieser. Der Bereich um den rhinalen Anteil des temporalen Kortex kann in unterschiedliche Subareale aufgeteilt werden, in wissenschaftlichen Kreisen werden je nach verwendetem Atlas verschiedene Bezeichnungen für diese Areale verwendet und zum Teil werden sie zusammengefasst (Augustinack et al., 2013). Für seine Funktionen im Bereich des semantischen Gedächtnisses ist vor allem der perirhinale (BA 35) Kortex bekannt (Davies et al., 2004), der entorhinale Kortex (BA 28) liegt direkt benachbart. Im verwendeten DKT-Atlas werden jedoch beide Regionen als entorhinaler Kortex zusammengefasst, sodass eine genauere Differenzierung an dieser Stelle nicht möglich ist (Desikan et al., 2006) und ich an dieser Stelle die Bezeichnung des verwendeten Atlas übernehme und ebenfalls den gesamten Bereich unter der Bezeichnung „entorhinaler Kortex“ führe. Vorangegangene Studien konnten bereits einen signifikanten Zusammenhang zwischen kortikaler Atrophie im entorhinalen Bereich und Störungen des semantischen Gedächtnisses in anderen klinischen Tests feststellen (Davies et al., 2004). Wenn durch eine Ausdünnung dieses kortikalen Areales also das semantische Gedächtnis gestört ist, ist es kaum verwunderlich, dass auch die Performance der getesteten Patienten in verbalen Tests korrelierend abnimmt. Dieses Defizit kann sich sicherlich auch auf andere Bereiche auswirken, beispielsweise auf die Konzentration. Die Performance der PSP-Patienten im *Subscore* Konzentration korreliert in dieser Studie ebenfalls stark mit der Dicke des entorhinalen Kortex. Störungen des semantischen Gedächtnisses könnten sich direkt auf die Performance in Aufgaben des Konzentrations-*Subscores* manifestieren, da mutmaßlich durch den kognitiven Mehraufwand, welcher aufgrund der schlechteren semantischen Gedächtnisleistung geleistet werden muss, kompensatorisch die Konzentrationsfähigkeit bei der gleichzeitigen Ausführung anderer kognitiver Aufgaben abnimmt. Allerdings gibt es auch spezifische andere Leistungen des entorhinalen Kortex, welche bei Wegfallen einen negativen Einfluss auf die Konzentrationsfähigkeit haben könnten: Wie zuvor beschrieben, dient der entorhinale Kortex als *Gateway* für Auswahl und Vorverarbeitung von Informationen. PSP-Patienten werden im Krankheitsverlauf häufig reizbar und affektlabil (Aarsland et al., 2001). In tierexperimentellen Studien an Affen konnten bei Läsionen des rhinalen Kortex affektive Veränderungen festgestellt werden, welche sich nicht auf die Störung von Gedächtnisprozessen zurückführen ließen (Bindschädler et al., 2011). Scheinbar hat also der entorhinale Kortex auch eine Bedeutung im affektiven Bereich der Kognition. Durch affektlabile Handlungen kann im Gegenzug eine schlechtere Performance in Konzentrations-Aufgaben erreicht werden. Der Konzentrations-*Subscore* prüft, wie zuvor beschrieben, vor allem die Exekutivfunktionen ab. Zwischen Störungen der Exekutivfunktionen und Störungen anderer kognitiver Prozesse existieren wechselseitige Beeinflussungen (Morimoto et al., 2011) – einerseits können also bei Störungen des semantischen Gedächtnisses die Leistungen in Exekutivfunktionen verschlechtert sein. Andererseits können bei Störungen der Exekutivfunktionen und der für die PSP typischen Affektlabilität auch andere kognitive Domänen verschlechtert erscheinen. Diese Wechselseitige Beziehung der kognitiven Dysfunktion könnte also auch die Verschlechterung der PSP-Patienten im Konzentrations-*Subscore* erklären.

4.2.3.8 Mittlerer temporaler Kortex

Der mittlere temporale Kortex (mtK) ist Teil des Temporallappens und hat vor allem die Funktion der Integration polysensorischer Informationen (auditiv, visuell und somatosensorisch) (Trepel, 2021). Außerdem spielt auch er eine große Rolle in der Verarbeitung von Sprache und semantischem Gedächtnis (Cabeza and Nyberg, 2000). Während

das Verständnis gesprochener Sprache auf der beidseitigen Aktivierung des mtK zu basieren scheint, konnte bei der Verarbeitung des geschriebenen Wortes jedoch eine linksseitige Lateralisierung festgestellt werden (Smelser and Baltes, 2001). Die Aktivierung des linksseitigen mittleren temporalen Kortex geschieht außerdem nicht nur bei der Präsentation von Worten, sondern auch bei Bildern und Gesichtern zu geschehen. Dies könnte auf eine von der Eingangsmodilität unabhängige Beteiligung des mtK auf einer höheren kognitiven Ebene im semantischen Verarbeitungsprozess hindeuten (Cabeza and Nyberg, 2000).

Eine Schädigung des mtK kann also im Umkehrschluss auch zu Störungen des kognitiven Informationsverarbeitungsprozesses mit Schwerpunkt auf der semantischen Ebene führen.

In der hier präsentierten Studie korrelierte die Performance der Patienten im Konzentrations-*Subscore* signifikant mit dem linkshemisphärischen und dem rechtshemisphärischen mtK. Dies lässt sich, wie zuvor bereits ausführlich beschrieben, mit der aus der kortikalen Atrophie resultierenden, schlechteren Informationsverarbeitungskapazität erklären.

Die Performance der Patienten im verbalen *Subscore* 4V korrelierte abweichend davon ausschließlich mit dem rechtshemisphärischen mittleren Temporalkortex. Dies könnte im Zusammenhang mit oben genannter Beobachtung stehen, nämlich, dass die Verarbeitung semantischer (insbesondere gesprochener) Inhalte auf beiden Hemisphären zu beobachten ist. Der linksseitige mtK erfüllt allerdings noch einige andere, höhere Aufgaben in der Informationsverarbeitung. Somit ließe sich mutmaßen, dass der verbale *Subscore* 4V eindeutiger mit der Aktivierung des rechtsseitigen mtK assoziiert werden kann, da diese Seite des mtK vor allem für die verbale Verarbeitung verwendet wird.

4.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lassen sich also folgende Beobachtungen aus der vorgestellten Studie ableiten und verknüpfen: Erstens ließ sich beobachten, dass PSP-Patienten ein spezielles kortikales Atrophie-Muster mit Ausprägung im frontotemporalen Bereich im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen. Zweitens konnte bei den untersuchten Patienten ein Defizit im kognitiven Bereich, gemessen an einer insgesamt schlechteren Performance im MDRS-Test mit speziellen Defiziten in den Bereichen Konzentration, verbale Informationsverarbeitung und Exekutivfunktionen, festgestellt werden. All diese Beobachtungen decken sich mit der aktuellen Studienlage bezüglich der PSP. Durch das gewählte Studiendesign konnte zusätzlich ein definitiver Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und kortikaler Atrophie bei PSP-Patienten hergestellt werden. Damit kann die Hypothese unterstützt werden, dass es sich bei der kognitiven Einschränkung bei PSP-Patienten keineswegs um eine reine subkortikale Demenz handelt, sondern dass auch kortikale Hirnareale einen großen Anteil an der kognitiven Einschränkung bei der PSP ausmachen. Als besonders relevante Areale konnten hier im frontalen Bereich der orbitofrontale Kortex sowie der superior- und inferior-frontale Kortex und das Cingulum und im temporalen Bereich insbesondere der entorhinale Kortex, aber auch der mittlere temporale Kortex herausgestellt werden. All diese Regionen scheinen insbesondere durch ihre relevante Rolle in verschiedenen höheren kognitiven Prozessen wie dem Arbeitsgedächtnis, dem semantischen Gedächtnis und der Impulskontrolle die kognitive Performance von PSP-Patienten stark zu beeinflussen. Diese Beeinflussung manifestiert sich in der schlechteren Performance in verschiedenen Unterkategorien der MDRS.

Insgesamt konnte in der hier präsentierten Studie also gezeigt werden, dass der Verlust von kortikaler Hirnsubstanz bei der PSP in bestimmten Arealen einen großen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten in bestimmten Teilbereichen der Kognition zu haben scheint. Die kortikale Dicke könnte also ein durchaus relevanter *imaging marker* zur Beurteilung der PSP zu sein.

4.4 Limitationen

Die genannten Beobachtungen lassen sich nicht ohne gewisse Einschränkungen interpretieren: Zunächst muss festgehalten werden, dass trotz ausführlicher klinischer Untersuchung in unserem auf Bewegungsstörungen spezialisierten Zentrum eine Restunsicherheit bezüglich der PSP-Diagnose bleibt. Die PSP bleibt eine klinische Diagnose, die nur *post mortem* bestätigt werden kann. Außerdem weist sie wie beschrieben eine gewisse Heterogenität innerhalb des Krankheitsbildes auf. Auch in meiner Studienkohorte waren die meisten Fälle mit dem Subtypes PSP-P betroffen. Jedoch waren ebenso Teilnehmer mit PSP-RS und einige Teilnehmer mit PSP-F vertreten, sodass die Kohorte bestmöglich homogenisiert werden konnte.

Des Weiteren ist das PSP-Patientenkollektiv von $n = 24$, obwohl es für eine seltene Erkrankung wie die PSP recht groß ist, immer noch zu klein, um normalverteilte Daten zu generieren. Als *single-center* Studie können die gefundenen Erkenntnisse als Ausgangspunkt genutzt werden, um durch größere, multizentrische Studien mit großem Patientenkollektiv und normalverteilten Daten verifiziert zu werden.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass die geschilderten Beobachtungen bezüglich des Einflusses der kortikalen Atrophie nur ein Epiphänomen leukenzephaler Veränderungen sein könnte, wobei die Marklagerveränderungen selbst zu den klinischen Symptomen führen und es sekundär durch fehlenden neuronalen Input auch zur kortikalen Atrophie kommt. An dieser Stelle wäre es sinnvoll, meine Ergebnisse mit longitudinalen Studienergebnissen und gleichzeitiger Untersuchung der leukenzephalen Substanz zu untermauern.

Generell wäre eine Analyse longitudinaler Patientendaten interessant, um die Dynamik des kortikalen Atrophieprozesses beobachten und im Krankheitsverlauf einordnen zu können.

Auch hierfür wäre eine multizentrische Studie sinnvoll, da longitudinale Daten gerade bei PSP-Patienten, welche nach Diagnosestellung nur noch eine recht kurze mittlere Überlebensrate haben, quantitativ schwierig zu erheben sind.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind zwar Hinweise auf Prädiktoren für den weiteren klinischen Verlauf, aber für einen verlässlichen prädiktionalen Wert sollte ein größeres Patientenkollektiv in longitudinalen Studien analysiert werden.

Nichtsdestotrotz lässt sich schlussendlich feststellen, dass diese Studienergebnisse sich sowohl mit bisherigen Studien als auch mit histopathologischen und klinischen Beobachtungen zur kortikalen Beteiligung bei der kognitiven Komponente des Krankheitsbildes der PSP decken und diese ergänzen. Insgesamt ergibt sich das Bild einer relevanten kortikalen Beteiligung bei kognitiven Dysfunktionen in PSP-Patienten. Es lohnt sich, den kortikalen Strukturen im Rahmen der Erforschung der PSP in Zukunft weitere Aufmerksamkeit zu widmen und diese in Zukunft auch als Ergänzung der bisher verwendeten Bildgebungsmarker in Betracht zu ziehen.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1999. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. 9, 195-207.
- (EDS.), L. B. T. K. 1976. Mattis, S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *Geriatric psychiatry. A handbook for psychiatrists and primary care physicians*. New York: Grune and Stratton.
- AARSLAND, D., LITVAN, I. & LARSEN, J. P. 2001. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13, 42-9.
- AARSLAND, D., LITVAN, I., SALMON, D., GALASKO, D., WENTZEL-LARSEN, T. & LARSEN, J. P. 2003. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1215-20.
- AGOSTA, F., CASO, F., JECMENICA-LUKIC, M., PETROVIC, I. N., VALSASINA, P., MEANI, A., COPETTI, M., KOSTIC, V. S. & FILIPPI, M. 2018. Tracking brain damage in progressive supranuclear palsy: a longitudinal MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89, 696-701.
- AGOSTA, F., GALANTUCCI, S., SVETEL, M., LUKIC, M. J., COPETTI, M., DAVIDOVIC, K., TOMIC, A., SPINELLI, E. G., KOSTIC, V. S. & FILIPPI, M. 2014. Clinical, cognitive, and behavioural correlates of white matter damage in progressive supranuclear palsy. *J Neurol*, 261, 913-24.
- ALBERT, M. L., FELDMAN, R. G. & WILLIS, A. L. 1974. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37, 121-30.
- ALONSO, A. C., LI, B., GRUNDKE-IQBAL, I. & IQBAL, K. 2008. Mechanism of tau-induced neurodegeneration in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res*, 5, 375-84.
- 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., JOSEPHS, K. A., KERTESZ, A., LEE, S. E., MILLER, B. L., REICH, S. G., RILEY, D. E., TOLOSA, E., TROSTER, A. I., VIDAILHET, M. & WEINER, W. J. 2013. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80, 496-503.
- ARON, A. R., ROBBINS, T. W. & POLDRACK, R. A. 2004. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 8, 170-7.
- ARSHAD, F., PAPLIKAR, A., MEKALA, S., VARGHESE, F., PURUSHOTHAMAN, V. V., KUMAR, D. J., SHINGAVI, L., VENGALIL, S., RAMAKRISHNAN, S., YADAV, R., PAL, P. K., NALINI, A. & ALLADI, S. 2020. Social Cognition Deficits Are Pervasive across Both Classical and Overlap Frontotemporal Dementia Syndromes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 10, 115-126.
- ASHBURNER, J. & FRISTON, K. J. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11, 805-21.
- AUDREY DUARTE, R. N. H., ROBERT T. KNIGHT, TINA EMERY, AND KIM S. GRAHAM 2010 August. The orbitofrontal cortex is necessary for temporal context memory. *J Cogn Neuroscience*.
- AUGUSTINACK, J. C., HUBER, K. E., STEVENS, A. A., ROY, M., FROSCHE, M. P., VAN DER KOUWE, A. J., WALD, L. L., VAN LEEMPUT, K., MCKEE, A. C., FISCHL, B. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2013. Predicting the location of human perirhinal cortex, Brodmann's area 35, from MRI. *Neuroimage*, 64, 32-42.
- AVILA, J., LUCAS, J. J., PEREZ, M. & HERNANDEZ, F. 2004. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev*, 84, 361-84.

- B. KODNER, S. H. G., J. GOLDBERGER, T. RIKLIN RAVIV. 2017. Atlas of Classifiers for Brain MRI Segmentation.
- BADDELEY, A. 1992. Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- BAK, T. H., CRAWFORD, L. M., HEARN, V. C., MATHURANATH, P. S. & HODGES, J. R. 2005a. Subcortical dementia revisited: similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase*, 11, 268-73.
- BAK, T. H., ROGERS, T. T., CRAWFORD, L. M., HEARN, V. C., MATHURANATH, P. S. & HODGES, J. R. 2005b. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 420-2.
- BAKER, M., LITVAN, I., HOULDEN, H., ADAMSON, J., DICKSON, D., PEREZ-TUR, J., HARDY, J., LYNCH, T., BIGIO, E. & HUTTON, M. 1999. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet*, 8, 711-5.
- BANCHER, C., BRUNNER, C., LASSMANN, H., BUDKA, H., JELLINGER, K., WICHE, G., SEITELBERGER, F., GRUNDKE-IQBAL, I., IQBAL, K. & WISNIEWSKI, H. M. 1989. Accumulation of abnormally phosphorylated tau precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 477, 90-9.
- BELVISI, D., BERARDELLI, I., SUPPA, A., FABBRINI, A., PASQUINI, M., POMPILI, M. & FABBRINI, G. 2018. Neuropsychiatric disturbances in atypical parkinsonian disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 2643-2656.
- BEZDICEK, O., MICHALEC, J., NIKOLAI, T., HAVRANKOVA, P., ROTH, J., JECH, R. & RUZICKA, E. 2015. Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in differentiating mild cognitive impairment in Parkinson's disease and normative data. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 39, 303-11.
- BHIDAYASIRI, R., RILEY, D. E., SOMERS, J. T., LERNER, A. J., BUTTNER-ENNEVER, J. A. & LEIGH, R. J. 2001. Pathophysiology of slow vertical saccades in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 57, 2070-7.
- BINDSCHAEDLER, C., PETER-FAVRE, C., MAEDER, P., HIRSBRUNNER, T. & CLARKE, S. 2011. Growing up with bilateral hippocampal atrophy: from childhood to teenage. *Cortex*, 47, 931-44.
- BOWER, J. H., MARAGANORE, D. M., MCDONNELL, S. K. & ROCCA, W. A. 1997. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*, 49, 1284-8.
- BOXER, A. L., YU, J. T., GOLBE, L. I., LITVAN, I., LANG, A. E. & HOGLINGER, G. U. 2017. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*, 16, 552-563.
- BRAAK, H. & BRAAK, E. 1992. The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neurosci Res*, 15, 6-31.
- BRAAK, H., DEL TREDICI, K., RUB, U., DE VOS, R. A., JANSEN STEUR, E. N. & BRAAK, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
- BRENNEIS, C., SEPPI, K., SCHOCKE, M., BENKE, T., WENNING, G. K. & POEWE, W. 2004. Voxel based morphometry reveals a distinct pattern of frontal atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 246-9.
- BRIGGS, M., ALLINSON, K. S. J., MALPETTI, M., SPILLANTINI, M. G., ROWE, J. B. & KAALUND, S. S. 2021. Validation of the new pathology staging system for progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*, 141, 787-789.
- BRODMANN, K. 1908. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde . VI . Mitteilung : Die Cortexgliederung des Menschen.

- BROOKS, D. J., IBANEZ, V., SAWLE, G. V., PLAYFORD, E. D., QUINN, N., MATHIAS, C. J., LEES, A. J., MARSDEN, C. D., BANNISTER, R. & FRACKOWIAK, R. S. 1992. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol*, 31, 184-92.
- BROWN, G. G., RAHILL, A. A., GORELL, J. M., MCDONALD, C., BROWN, S. J., SILLANPAA, M. & SHULTS, C. 1999. Validity of the Dementia Rating Scale in assessing cognitive function in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 12, 180-8.
- BROWN, R. G., LACOMBLEZ, L., LANDWEHRMEYER, B. G., BAK, T., UTTNER, I., DUBOIS, B., AGID, Y., LUDOLPH, A., BENSIMON, G., PAYAN, C., LEIGH, N. P. & GROUP, N. S. 2010. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain*, 133, 2382-93.
- BURGER, K., ARZBERGER, T., STEPHAN, J., LEVIN, J. & EDBAUER, D. 2017. [Pathomechanisms and clinical aspects of frontotemporal lobar degeneration]. *Nervenarzt*, 88, 163-172.
- CABEZA, R. & NYBERG, L. 2000. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12, 1-47.
- CASO, F., AGOSTA, F., VOLONTE, M. A., FERRARO, P. M., TIRABOSCHI, P., COPETTI, M., VALSASINA, P., FALAUTANO, M., COMI, G., FALINI, A. & FILIPPI, M. 2016. Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome is related to white matter damage. *Parkinsonism Relat Disord*, 31, 65-71.
- CATRICALA, E., BOSCHI, V., CUOCO, S., GALIANO, F., PICILLO, M., GOBBI, E., MIOZZO, A., CHESI, C., ESPOSITO, V., SANTANGELO, G., PELLECCIA, M. T., BORSA, V. M., BARONE, P., GARRARD, P., IANNACCONE, S. & CAPPA, S. F. 2019. The language profile of progressive supranuclear palsy. *Cortex*, 115, 294-308.
- CEBALLOS-BAUMANN, A., SCHWARZ, M., WESSEL, K. & MEYRING, S. 2006. Bewegungsstörungen. *Klinische Neurologie*. Springer.
- CHAHINE, L. M., REBEIZ, T., REBEIZ, J. J., GROSSMAN, M. & GROSS, R. G. 2014. Corticobasal syndrome: Five new things. *Neurol Clin Pract*, 4, 304-312.
- CHAUDHARY, A. R., BERGER, F., BERGER, C. L. & HENDRICKS, A. G. 2018. Tau directs intracellular trafficking by regulating the forces exerted by kinesin and dynein teams. *Traffic*, 19, 111-121.
- CHEN, A. L., RILEY, D. E., KING, S. A., JOSHI, A. C., SERRA, A., LIAO, K., COHEN, M. L., OTERO-MILLAN, J., MARTINEZ-CONDE, S., STRUPP, M. & LEIGH, R. J. 2010a. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis. *Front Neurol*, 1, 147.
- CHEN, J. E. & GLOVER, G. H. 2015. Functional Magnetic Resonance Imaging Methods. *Neuropsychol Rev*, 25, 289-313.
- CHEN, S., TOWNSEND, K., GOLDBERG, T. E., DAVIES, P. & CONEJERO-GOLDBERG, C. 2010b. MAPT isoforms: differential transcriptional profiles related to 3R and 4R splice variants. *J Alzheimers Dis*, 22, 1313-29.
- CHOWDHURY, S. 2018. The Phonemic Verbal Fluency in Progressive Supranuclear Palsy (PSP) and Parkinson's Disease (PD): Relation with Executive and Language Function Measure. (P6.082). *Neurology*, 90, P6.082.
- CHRISTIAN GASER, R. D. 2016. CAT - A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. *Human Brain Mapping*.

- CHRISTOPOULOS, G. I., TOBLER, P. N., BOSSAERTS, P., DOLAN, R. J. & SCHULTZ, W. 2009. Neural correlates of value, risk, and risk aversion contributing to decision making under risk. *J Neurosci*, 29, 12574-83.
- CLEVELAND, D. W., HWO, S. Y. & KIRSCHNER, M. W. 1977. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol*, 116, 207-25.
- COLLINS, D. L., NEELIN, P., PETERS, T. M. & EVANS, A. C. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr*, 18, 192-205.
- COLLINS, L. 1994. 3D Model-based segmentation of individual brain structures from magnetic resonance imaging data.
- COLLOBY, S. J., WATSON, R., BLAMIRE, A. M., O'BRIEN, J. T. & TAYLOR, J. P. 2020. Cortical thinning in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Aust N Z J Psychiatry*, 54, 633-643.
- CONVERY, R., MEAD, S. & ROHRER, J. D. 2019. Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 45, 6-18.
- CORDATO, N. J., HALLIDAY, G. M., CAINE, D. & MORRIS, J. G. 2006. Comparison of motor, cognitive, and behavioral features in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21, 632-8.
- CORDATO, N. J., HALLIDAY, G. M., HARDING, A. J., HELY, M. A. & MORRIS, J. G. 2000. Regional brain atrophy in progressive supranuclear palsy and Lewy body disease. *Ann Neurol*, 47, 718-28.
- CORDATO, N. J., PANTELIS, C., HALLIDAY, G. M., VELAKOULIS, D., WOOD, S. J., STUART, G. W., CURRIE, J., SOO, M., OLIVIERI, G., BROE, G. A. & MORRIS, J. G. 2002. Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. *Brain*, 125, 789-800.
- COTELLI, M., BORRONI, B., MANENTI, R., ALBERICI, A., CALABRIA, M., AGOSTI, C., AREVALO, A., GINEX, V., ORTELLI, P., BINETTI, G., ZANETTI, O., PADOVANI, A. & CAPPÀ, S. F. 2006. Action and object naming in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Neuropsychology*, 20, 558-65.
- COYLE-GILCHRIST, I. T., DICK, K. M., PATTERSON, K., VAZQUEZ RODRIQUEZ, P., WEHMANN, E., WILCOX, A., LANSDALL, C. J., DAWSON, K. E., WIGGINS, J., MEAD, S., BRAYNE, C. & ROWE, J. B. 2016. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86, 1736-43.
- DALE, A. M., FISCHL, B. & SERENO, M. I. 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9, 179-94.
- DAVID, D. C., LAYFIELD, R., SERPELL, L., NARAIN, Y., GOEDERT, M. & SPILLANTINI, M. G. 2002. Proteasomal degradation of tau protein. *J Neurochem*, 83, 176-85.
- DAVIES, R. R., GRAHAM, K. S., XUEREBA, J. H., WILLIAMS, G. B. & HODGES, J. R. 2004. The human perirhinal cortex and semantic memory. *Eur J Neurosci*, 20, 2441-6.
- DE GROOT, J. C., DE LEEUW, F. E., OUDKERK, M., VAN GIJN, J., HOFMAN, A., JOLLES, J. & BRETELER, M. M. 2000. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*, 47, 145-51.
- DESAI, R., LIEBENTHAL, E., POSSING, E. T., WALDRON, E. & BINDER, J. R. 2005. Volumetric vs. surface-based alignment for localization of auditory cortex activation. *Neuroimage*, 26, 1019-29.
- DESIKAN, R. S., SEGONNE, F., FISCHL, B., QUINN, B. T., DICKERSON, B. C., BLACKER, D., BUCKNER, R. L., DALE, A. M., MAGUIRE, R. P., HYMAN, B. T.,

- ALBERT, M. S. & 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, 968-80.
- DESMARAIS, P., ROHRER, J. D., NGUYEN, Q. D., HERRMANN, N., STUSS, D. T., LANG, A. E., BOXER, A. L., DICKERSON, B. C., ROSEN, H., VAN SWIETEN, J. C., MEETER, L. H., BORRONI, B., TARTAGLIA, M. C., FELDMAN, H. H., BLACK, S. E. & MASELLIS, M. 2019. Therapeutic trial design for frontotemporal dementia and related disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90, 412-423.
- DICKIE, D. A., SHENKIN, S. D., ANBLAGAN, D., LEE, J., BLESABEZ, M., RODRIGUEZ, D., BOARDMAN, J. P., WALDMAN, A., JOB, D. E. & WARDLAW, J. M. 2017. Whole Brain Magnetic Resonance Image Atlases: A Systematic Review of Existing Atlases and Caveats for Use in Population Imaging. *Front Neuroinform*, 11, 1.
- DICKSON, D. *Neurodegeneration : the molecular pathology of dementia and movement disorders*.
- DONKER KAAT, L., BOON, A. J., KAMPHORST, W., RAVID, R., DUIVENVOORDEN, H. J. & VAN SWIETEN, J. C. 2007. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 69, 723-9.
- DU BOISGUEHENEUC, F., LEVY, R., VOLLE, E., SEASSAU, M., DUFFAU, H., KINKINGNEHUN, S., SAMSON, Y., ZHANG, S. & DUBOIS, B. 2006. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*, 129, 3315-28.
- DUIGNAN, J. A., HAUGHEY, A., KINSELLA, J. A. & KILLEEN, R. P. 2021. Molecular and Anatomical Imaging of Dementia With Lewy Bodies and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Semin Nucl Med*, 51, 264-274.
- ELLIOTT, R., DOLAN, R. J. & FRITH, C. D. 2000. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 10, 308-17.
- EVANS, A. C., JANKE, A. L., COLLINS, D. L. & BAILLET, S. 2012. Brain templates and atlases. *Neuroimage*, 62, 911-22.
- EVANS, A. C., MARRETT, S., NEELIN, P., COLLINS, L., WORSLEY, K., DAI, W., MILOT, S., MEYER, E. & BUB, D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage*, 1, 43-53.
- FAHN S, M. C., GOLDSTEIN M, CALNE DB, EDS. 1987. Recent developments in Parkinson's Disease. New Jersey: McMillan Health Care.
- FANCIULLI, A., STANKOVIC, I., KRISMER, F., SEPPI, K., LEVIN, J. & WENNING, G. K. 2019. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol*, 149, 137-192.
- FANCIULLI, A. & WENNING, G. K. 2015. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*, 372, 249-63.
- FEDOROV, A., BEICHEL, R., KALPATHY-CRAMER, J., FINET, J., FILLION-ROBIN, J. C., PUJOL, S., BAUER, C., JENNINGS, D., FENNESSY, F., SONKA, M., BUATTI, J., AYLWARD, S., MILLER, J. V., PIEPER, S. & KIKINIS, R. 2012. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*, 30, 1323-41.
- FISCHL, B. & DALE, A. M. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 11050-5.
- FISCHL, B., LIU, A. & DALE, A. M. 2001. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*, 20, 70-80.
- FISCHL, B., SALAT, D. H., BUSA, E., ALBERT, M., DIETERICH, M., HASELGROVE, C., VAN DER KOUWE, A., KILLIANY, R., KENNEDY, D., KLAVENESS, S., MONTILLO, A., MAKRIS, N., ROSEN, B. & DALE, A. M. 2002. Whole brain

- segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33, 341-55.
- FISCHL, B., SALAT, D. H., VAN DER KOUWE, A. J., MAKRIS, N., SEGONNE, F., QUINN, B. T. & DALE, A. M. 2004. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23 Suppl 1, S69-84.
- FURTAK, S. C., WEI, S. M., AGSTER, K. L. & BURWELL, R. D. 2007. Functional neuroanatomy of the parahippocampal region in the rat: the perirhinal and postrhinal cortices. *Hippocampus*, 17, 709-22.
- GERRITS, N. J., VAN LOENHOUD, A. C., VAN DEN BERG, S. F., BERENDSE, H. W., FONCKE, E. M., KLEIN, M., STOFFERS, D., VAN DER WERF, Y. D. & VAN DEN HEUVEL, O. A. 2016. Cortical Thickness, Surface Area and Subcortical Volume Differentially Contribute to Cognitive Heterogeneity in Parkinson's Disease. *PLoS One*, 11, e0148852.
- GERSTENECKER, A., GRIMSLEY, L., OTRUBA, B., COWDEN, L., MARSON, D. C., GERSTENECKER, K. T., MARTIN, R. C. & ROBERSON, E. D. 2019. Medical decision-making in progressive supranuclear palsy: A comparison to other neurodegenerative disorders. *Parkinsonism Relat Disord*, 61, 77-81.
- GERSTENECKER, A., MAST, B., DUFF, K., FERMAN, T. J., LITVAN, I. & GROUP, E.-P. S. 2013. Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Arch Clin Neuropsychol*, 28, 104-13.
- GHOSH, B. C., CARPENTER, R. H. & ROWE, J. B. 2013. A longitudinal study of motor, oculomotor and cognitive function in progressive supranuclear palsy. *PLoS One*, 8, e74486.
- GHOSH, S. & LIPPA, C. F. 2015. Clinical Subtypes of Frontotemporal Dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 30, 653-61.
- GIAGKOU, N., HOGLINGER, G. U. & STAMELOU, M. 2019. Progressive supranuclear palsy. *Int Rev Neurobiol*, 149, 49-86.
- GIBBONS, G. S., KIM, S. J., WU, Q., RIDDLE, D. M., LEIGHT, S. N., CHANGOLKAR, L., XU, H., MEYMAND, E. S., O'REILLY, M., ZHANG, B., BRUNDEN, K. R., TROJANOWSKI, J. Q. & LEE, V. M. Y. 2020. Conformation-selective tau monoclonal antibodies inhibit tau pathology in primary neurons and a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 15, 64.
- GLASMACHER, S. A., LEIGH, P. N. & SAHA, R. A. 2017. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 402-411.
- GOEDERT, M. 2001. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*, 2, 492-501.
- GOLBE, L. I., DAVIS, P. H., SCHOENBERG, B. S. & DUVOISIN, R. C. 1988. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 38, 1031-4.
- GOLDMAN, J. G., STEBBINS, G. T., BERNARD, B., STOUT, T. R., GOETZ, C. G. & DETOLEDO-MORRELL, L. 2012. Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia. *Mov Disord*, 27, 727-34.
- GOMEZ, P., RATCLIFF, R. & PEREA, M. 2007. A model of the go/no-go task. *J Exp Psychol Gen*, 136, 389-413.
- GRAFMAN, J., LITVAN, I., GOMEZ, C. & CHASE, T. N. 1990. Frontal lobe function in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 47, 553-8.
- HAN, H. J., KIM, H., PARK, J. H., SHIN, H. W., KIM, G. U., KIM, D. S., LEE, E. J., OH, H. E., PARK, S. H. & KIM, Y. J. 2010. Behavioral changes as the earliest clinical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J Clin Neurol*, 6, 148-51.
- HAUW, J. J., DANIEL, S. E., DICKSON, D., HOROUPIAN, D. S., JELLINGER, K., LANTOS, P. L., MCKEE, A., TABATON, M. & LITVAN, I. 1994. Preliminary

- NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*, 44, 2015-9.
- 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. *Neurosci Lett*, 119, 182-6.
- HEIDEMANN, R. M., SEIBERLICH, N., GRISWOLD, M. A., WOHLFARTH, K., KRUEGER, G. & JAKOB, P. M. 2006. Perspectives and limitations of parallel MR imaging at high field strengths. *Neuroimaging Clin N Am*, 16, 311-20, xi.
- HOCHBERG, M. G., RUSSO, J., VITALIANO, P. P., PRINZ, P. N., VITIELLO, M. V. & YI, S.-R. 1989. Initiation and Perseveration as a Subscale of the Dementia Rating Scale. *Clinical Gerontologist*, 8, 27-41.
- HOGLINGER, G. U., MELHEM, N. M., DICKSON, D. W., SLEIMAN, P. M., WANG, L. S., KLEI, L., RADEMAKERS, R., DE SILVA, R., LITVAN, I., RILEY, D. E., VAN SWIETEN, J. C., HEUTINK, P., WSZOLEK, Z. K., UTTI, R. J., VANDROVCOVA, J., HURTIG, H. I., GROSS, R. G., MAETZLER, W., GOLDWURM, S., TOLOSA, E., BORRONI, B., PASTOR, P., GROUP, P. S. P. G. S., CANTWELL, L. B., HAN, M. R., DILLMAN, A., VAN DER BRUG, M. P., GIBBS, J. R., COOKSON, M. R., HERNANDEZ, D. G., SINGLETON, A. B., FARRER, M. J., YU, C. E., GOLBE, L. I., REVESZ, T., HARDY, J., LEES, A. J., DEVLIN, B., HAKONARSON, H., MULLER, U. & SCHELLENBERG, G. D. 2011. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nat Genet*, 43, 699-705.
- HOGLINGER, G. U., RESPONDEK, G., STAMELOU, M., KURZ, C., JOSEPHS, K. A., LANG, A. E., MOLLENHAUER, B., MULLER, U., NILSSON, C., WHITWELL, J. L., ARZBERGER, T., ENGLUND, E., GELPI, E., GIESE, A., IRWIN, D. J., MEISSNER, W. G., PANTELYAT, A., RAJPUT, A., VAN SWIETEN, J. C., TROAKES, C., ANTONINI, A., BHATIA, K. P., BORDELON, Y., COMPTA, Y., CORVOL, J. C., COLOSIMO, C., DICKSON, D. W., DODEL, R., FERGUSON, L., GROSSMAN, M., KASSUBEK, J., KRISMER, F., LEVIN, J., LORENZL, S., MORRIS, H. R., NESTOR, P., OERTEL, W. H., POEWE, W., RABINOVICI, G., ROWE, J. B., SCHELLENBERG, G. D., SEPPI, K., VAN EIMEREN, T., WENNING, G. K., BOXER, A. L., GOLBE, L. I., LITVAN, I. & MOVEMENT DISORDER SOCIETY-ENDORSED, P. S. P. S. G. 2017. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*, 32, 853-864.
- HUGHES, A. J., DANIEL, S. E., BEN-SHLOMO, Y. & LEES, A. J. 2002. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*, 125, 861-70.
- ILLAN-GALA, I., NIGRO, S., VANDEVREDE, L., FALGAS, N., HEUER, H. W., PAINOUS, C., COMPTA, Y., MARTI, M. J., MONTAL, V., PAGONABARRAGA, J., KULISEVSKY, J., LLEO, A., FORTEA, J., LOGROSCINO, G., QUATTRONE, A., QUATTRONE, A., PERRY, D. C., GORNO-TEMPINI, M. L., ROSEN, H. J., GRINBERG, L. T., SPINA, S., LA JOIE, R., RABINOVICI, G. D., MILLER, B. L., ROJAS, J. C., SEELEY, W. W. & BOXER, A. L. 2022. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging Measures of Brain Atrophy Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. *JAMA Netw Open*, 5, e229588.
- IQBAL, K., LIU, F., GONG, C. X. & GRUNDKE-IQBAL, I. 2010. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res*, 7, 656-64.

- JABBARI, E., HOLLAND, N., CHELBAN, V., JONES, P. S., LAMB, R., RAWLINSON, C., GUO, T., COSTANTINI, A. A., TAN, M. M. X., HESLEGRAVE, A. J., RONCAROLI, F., KLEIN, J. C., ANSORGE, O., ALLINSON, K. S. J., JAUNMUKTANE, Z., HOLTON, J. L., REVESZ, T., WARNER, T. T., LEES, A. J., ZETTERBERG, H., RUSSELL, L. L., BOCCHETTA, M., ROHRER, J. D., WILLIAMS, N. M., GROSSET, D. G., BURN, D. J., PAVESE, N., GERHARD, A., KOBYLECKI, C., LEIGH, P. N., CHURCH, A., HU, M. T. M., WOODSIDE, J., HOULDEN, H., ROWE, J. B. & MORRIS, H. R. 2019. Diagnosis Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. *JAMA Neurol.*
- JELLINGER, K. A. 2008. Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis*, 5, 118-21.
- JONES, D. T. & GRAFF-RADFORD, J. 2021. Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex. *Continuum (Minneap Minn)*, 27, 1586-1601.
- JOSEPHS, K. A., XIA, R., MANDREKAR, J., GUNTER, J. L., SENJEM, M. L., JACK, C. R., JR. & WHITWELL, J. L. 2013. Modeling trajectories of regional volume loss in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 28, 1117-24.
- JOUTSA, J., GARDBERG, M., ROYTITA, M. & KAASINEN, V. 2014. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism Relat Disord*, 20, 840-4.
- JURICA, P. J., LEITTEN, C. L., & MATTIS, S. 2001. *Dementia rating scale-2: Professional manual*, United States, Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- KARNIK, N. S., D'APUZZO, M. & GREICIUS, M. 2006. Non-fluent progressive aphasia, depression, and OCD in a woman with progressive supranuclear palsy: neuroanatomical and neuropathological correlations. *Neurocase*, 12, 332-8.
- KERTESZ, A. 2003. Pick Complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist*, 9, 311-7.
- KERTESZ, A. & MUNOZ, D. 2004. Relationship between frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/progressive supranuclear palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17, 282-6.
- KESSLER, H. R., ROTH, D. L., KAPLAN, R. F. & GOODE, K. T. 1994. Confirmatory factor analysis of the Mattis dementia rating scale. *Clinical Neuropsychologist*, 8, 451-461.
- KISCHKA, U., SPITZER, M. & KAMMER, T. 1997. [Frontal-subcortical neuronal circuits]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 65, 221-31.
- KOPKE, E., TUNG, Y. C., SHAIKH, S., ALONSO, A. C., IQBAL, K. & GRUNDKE-IQBAL, I. 1993. Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 268, 24374-84.
- KOVACS, G. G., LUKIC, M. J., IRWIN, D. J., ARZBERGER, T., RESPONDEK, G., LEE, E. B., COUGHLIN, D., GIESE, A., GROSSMAN, M., KURZ, C., MCMILLAN, C. T., GELPI, E., COMPTA, Y., VAN SWIETEN, J. C., LAAT, L. D., TROAKES, C., AL-SARRAJ, S., ROBINSON, J. L., ROEBER, S., XIE, S. X., LEE, V. M., TROJANOWSKI, J. Q. & HOGLINGER, G. U. 2020. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*, 140, 99-119.
- KRINGELBACH, M. L. 2005. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, 6, 691-702.
- LAUTERBUR, P. C. 1989. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop Relat Res*, 3-6.

- LEVIN, J., KURZ, A., ARZBERGER, T., GIESE, A. & HOGLINGER, G. U. 2016. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 61-9.
- LI, F., ISEKI, E., KOSAKA, K., NISHIMURA, T., AKIYAMA, H. & KATO, M. 1996. Progressive supranuclear palsy with fronto-temporal atrophy and various tau-positive abnormal structures. *Clin Neuropathol*, 15, 319-23.
- LITVAN, I. 2003. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 18 Suppl 6, S43-50.
- LITVAN, I., AGID, Y., CALNE, D., CAMPBELL, G., DUBOIS, B., DUVOISIN, R. C., GOETZ, C. G., GOLBE, L. I., GRAFMAN, J., GROWDON, J. H., HALLETT, M., JANKOVIC, J., QUINN, N. P., TOLOSA, E. & ZEE, D. S. 1996a. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47, 1-9.
- LITVAN, I., GRAFMAN, J., GOMEZ, C. & CHASE, T. N. 1989. Memory impairment in patients with progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*, 46, 765-7.
- LITVAN, I., HAUW, J. J., BARTKO, J. J., LANTOS, P. L., DANIEL, S. E., HOROUPIAN, D. S., MCKEE, A., DICKSON, D., BANCHER, C., TABATON, M., JELLINGER, K. & ANDERSON, D. W. 1996b. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55, 97-105.
- LITVAN, I., MEGA, M. S., CUMMINGS, J. L. & FAIRBANKS, L. 1996c. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 47, 1184-9.
- LOPEZ, G., BAYULKEM, K. & HALLETT, M. 2016. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand*, 134, 242-9.
- MAESHIMA, S., OZAKI, F., MASUO, O., YAMAGA, H., OKITA, R. & MORIWAKI, H. 2001. Memory impairment and spatial disorientation following a left retrosplenial lesion. *J Clin Neurosci*, 8, 450-1.
- MATSUSAKA, H., IKEDA, K., AKIYAMA, H., ARAI, T., INOUE, M. & YAGISHITA, S. 1998. Astrocytic pathology in progressive supranuclear palsy: significance for neuropathological diagnosis. *Acta Neuropathol*, 96, 248-52.
- MAYEUX, R., MARDER, K., COTE, L. J., DENARO, J., HEMENEGILDO, N., MEJIA, H., TANG, M. X., LANTIGUA, R., WILDER, D., GURLAND, B. & ET AL. 1995. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol*, 142, 820-7.
- MILAN, G., LAMENZA, F., IAVARONE, A., GALEONE, F., LORE, E., DE FALCO, C., SORRENTINO, P. & POSTIGLIONE, A. 2008. Frontal Behavioural Inventory in the differential diagnosis of dementia. *Acta Neurol Scand*, 117, 260-5.
- MONSCH, A. U., BONDI, M. W., SALMON, D. P., BUTTERS, N., THAL, L. J., HANSEN, L. A., WIEDERHOLT, W. C., CAHN, D. A. & KLAUBER, M. R. 1995. Clinical validity of the Mattis Dementia Rating Scale in detecting Dementia of the Alzheimer type. A double cross-validation and application to a community-dwelling sample. *Arch Neurol*, 52, 899-904.
- MORIMOTO, S. S., GUNNING, F. M., MURPHY, C. F., KANELLOPOULOS, D., KELLY, R. E. & ALEXOPOULOS, G. S. 2011. Executive function and short-term remission of geriatric depression: the role of semantic strategy. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19, 115-22.
- MOUSSAUD, S., JONES, D. R., MOUSSAUD-LAMODIERE, E. L., DELENCLOS, M., ROSS, O. A. & MCLEAN, P. J. 2014. Alpha-synuclein and tau: teammates in neurodegeneration? *Mol Neurodegener*, 9, 43.

- MOUTON, P. R., MARTIN, L. J., CALHOUN, M. E., DAL FORNO, G. & PRICE, D. L. 1998. Cognitive decline strongly correlates with cortical atrophy in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging*, 19, 371-7.
- MÜLLER SV, M. T. 2008. *Dysexekutives Syndrom*, Göttingen, Hogrefe.
- MULROY, E., STAMELOU, M. & BHATIA, K. P. 2019. How to approach a patient with parkinsonism - red flags for atypical parkinsonism. *Int Rev Neurobiol*, 149, 1-34.
- NATH, U., THOMSON, R., WOOD, R., BEN-SHLOMO, Y., LEES, A., ROONEY, C. & BURN, D. 2005. Population based mortality and quality of death certification in progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 498-502.
- NICASTRO, N., RODRIGUEZ, P. V., MALPETTI, M., BEVAN-JONES, W. R., SIMON JONES, P., PASSAMONTI, L., AIGBIRHIO, F. I., O'BRIEN, J. T. & ROWE, J. B. 2019. (18)F-AV1451 PET imaging and multimodal MRI changes in progressive supranuclear palsy. *J Neurol*.
- NICK SCHMANSKY, D. W., JENNI PACHECO, DANIEL GOLDENHOLZ, MARITZA EBLING, LOUIS VINKE, ALLISON MOREAU, LEE TIRRELL, MORGAN FOGARTY. 2005. *freesurfer, recon-all* [Online]. UK: Harvard University. Available: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/recon-all> [Accessed 2019-11-02 2019].
- NIZYNSKI, B., DZWOLAK, W. & NIEZNANSKI, K. 2017. Amyloidogenesis of Tau protein. *Protein Sci*, 26, 2126-2150.
- OLNEY, N. T., SPINA, S. & MILLER, B. L. 2017. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin*, 35, 339-374.
- PADOVANI, A., BORRONI, B., BRAMBATI, S. M., AGOSTI, C., BROLI, M., ALONSO, R., SCIFO, P., BELLELLI, G., ALBERICI, A., GASPAROTTI, R. & PERANI, D. 2006. Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 457-63.
- PANDEY, S. 2012. Hummingbird sign in progressive supranuclear palsy disease. *J Res Med Sci*, 17, 197-8.
- PARKINSON, J. 2002. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14, 223-36; discussion 222.
- PASTOR, P., EZQUERRA, M., TOLOSA, E., MUNOZ, E., MARTI, M. J., VALLDEORIOLA, F., MOLINUEVO, J. L., CALOPA, M. & OLIVA, R. 2002. Further extension of the H1 haplotype associated with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 17, 550-6.
- PETERSON, K. A., JONES, P. S., PATEL, N., TSVETANOV, K. A., INGRAM, R., CAPP, S. F., LAMBON RALPH, M. A., PATTERSON, K., GARRARD, P. & ROWE, J. B. 2021. Language Disorder in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: Neural Correlates and Detection by the MLSE Screening Tool. *Front Aging Neurosci*, 13, 675739.
- PICILLO, M., ABATE, F., PONTICORVO, S., TEPEDINO, M. F., ERRO, R., FROSINI, D., DEL PRETE, E., CECCHI, P., COSOTTINI, M., CERAVOLO, R., SALLE, G. D., SALLE, F. D., ESPOSITO, F., PELLECCIA, M. T., MANARA, R. & BARONE, P. 2020. Association of MRI Measures With Disease Severity and Progression in Progressive Supranuclear Palsy. *Front Neurol*, 11, 603161.
- PILLON, B., DUBOIS, B. & AGID, Y. 1991. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Ann N Y Acad Sci*, 640, 224-7.
- POPOV, K. I., MAKEPEACE, K. A. T., PETROTCHENKO, E. V., DOKHOLYAN, N. V. & BORCHERS, C. H. 2019. Insight into the Structure of the "Unstructured" Tau Protein. *Structure*.

- PRADHAN, S. & TANDON, R. 2020. PSP-FTD Complex: A Possible Variant of PSP. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 35, 1533317520922383.
- RASCOVSKY, K., SALMON, D. P., HANSEN, L. A. & GALASKO, D. 2008. Distinct cognitive profiles and rates of decline on the Mattis Dementia Rating Scale in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 14, 373-83.
- RATNAVALLI, E., BRAYNE, C., DAWSON, K. & HODGES, J. R. 2002. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*, 58, 1615-21.
- REHMAN, H. U. 2000. Progressive supranuclear palsy. *Postgrad Med J*, 76, 333-6.
- RESPONDEK, G., GRIMM, M. J., PIOT, I., ARZBERGER, T., COMPTA, Y., ENGLUND, E., FERGUSON, L. W., GELPI, E., ROEBER, S., GIESE, A., GROSSMAN, M., IRWIN, D. J., MEISSNER, W. G., NILSSON, C., PANTELYAT, A., RAJPUT, A., VAN SWIETEN, J. C., TROAKES, C., HOGLINGER, G. U. & MOVEMENT DISORDER SOCIETY-ENDORSED PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY STUDY, G. 2019. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. *Mov Disord*.
- RICE, J. E. & THOMPSON, P. D. 2001. 5: Movement disorders I: parkinsonism and the akinetic-rigid syndromes. *Med J Aust*, 174, 357-63.
- RITTMAN, T., COYLE-GILCHRIST, I. T. & ROWE, J. B. 2016. Managing cognition in progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis Manag*, 6, 499-508.
- ROBBINS, T. W., JAMES, M., OWEN, A. M., LANGE, K. W., LEES, A. J., LEIGH, P. N., MARSDEN, C. D., QUINN, N. P. & SUMMERS, B. A. 1994. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 79-88.
- SAVICA, R., WENNBERG, A. M., HAGEN, C., EDWARDS, K., ROBERTS, R. O., HOLLMAN, J. H., KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F., MACHULDA, M. M., PETERSEN, R. C. & MIELKE, M. M. 2017. Comparison of Gait Parameters for Predicting Cognitive Decline: The Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis*, 55, 559-567.
- SCHOFIELD, E. C., HODGES, J. R., MACDONALD, V., CORDATO, N. J., KRIL, J. J. & HALLIDAY, G. M. 2011. Cortical atrophy differentiates Richardson's syndrome from the parkinsonian form of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 26, 256-63.
- SCHRAG, A., BEN-SHLOMO, Y. & QUINN, N. P. 1999. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*, 354, 1771-5.
- SELTMAN, R. E. & MATTHEWS, B. R. 2012. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, 26, 841-70.
- SHALLICE, T. 1988. *From neuropsychology to mental structure*, Cambridge England ; New York, Cambridge University Press.
- SHOEIBI, A., LITVAN, I., JUNCOS, J. L., BORDELON, Y., RILEY, D., STANDAERT, D., REICH, S. G., SHPRECHER, D., HALL, D., MARRAS, C., KLUGER, B., OLFATI, N. & JANKOVIC, J. 2019. Are the International Parkinson disease and Movement Disorder Society progressive supranuclear palsy (IPMDS-PSP) diagnostic criteria accurate enough to differentiate common PSP phenotypes? *Parkinsonism Relat Disord*, 69, 34-39.
- SMELSER, N. J. & BALTES, P. B. 2001. *International encyclopedia of the social & behavioral sciences*, Amsterdam ; New York, Elsevier.
- SMITH-BINDMAN, R., MIGLIORETTI, D. L., JOHNSON, E., LEE, C., FEIGELSON, H. S., FLYNN, M., GREENLEE, R. T., KRUGER, R. L., HORN BROOK, M. C., ROBLIN, D., SOLBERG, L. I., VANNEMAN, N., WEINMANN, S. & WILLIAMS, A. E. 2012. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for

- patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010. *JAMA*, 307, 2400-9.
- STAMELOU, M., DE SILVA, R., ARIAS-CARRION, O., BOURA, E., HOLLERHAGE, M., OERTEL, W. H., MULLER, U. & HOGLINGER, G. U. 2010. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain*, 133, 1578-90.
- STAMELOU, M., GIAGKOU, N. & HOGLINGER, G. U. 2019. One decade ago, one decade ahead in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 34, 1284-1293.
- STANFORD, P. M., SHEPHERD, C. E., HALLIDAY, G. M., BROOKS, W. S., SCHOFIELD, P. W., BRODATY, H., MARTINS, R. N., KWOK, J. B. & SCHOFIELD, P. R. 2003. Mutations in the tau gene that cause an increase in three repeat tau and frontotemporal dementia. *Brain*, 126, 814-26.
- STARKSTEIN, S. E., BERTHIER, M. & LEIGUARDA, R. 1988. Bilateral opercular syndrome and crossed aphemia due to a right insular lesion: a clinicopathological study. *Brain Lang*, 34, 253-61.
- STEELE, J. C., RICHARDSON, J. C. & OLSZEWSKI, J. 1964. Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Arch Neurol*, 10, 333-59.
- STOOTHOFF, W. H. & JOHNSON, G. V. 2005. Tau phosphorylation: physiological and pathological consequences. *Biochim Biophys Acta*, 1739, 280-97.
- STUSS, D. K., RT 2013. *Principles of Frontal Lobe Function.*, New York, Oxford University Press.
- T. ZIEMSEN; C. SCHMIDT, B. H., H. REICHMANN 2006. Autonome Dysfunktion beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Multisystematrophie. *Aktuelle Neurologie*, 33, 385 - 393.
- TAKAHASHI, R., ISHII, K., KAKIGI, T., YOKOYAMA, K., MORI, E. & MURAKAMI, T. 2011. Brain alterations and mini-mental state examination in patients with progressive supranuclear palsy: voxel-based investigations using f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 1, 381-92.
- TAKEDA, N., KISHIMOTO, Y. & YOKOTA, O. 2012. Pick's disease. *Adv Exp Med Biol*, 724, 300-16.
- TAKEHARA-NISHIUCHI, K. 2014. Entorhinal cortex and consolidated memory. *Neurosci Res*, 84, 27-33.
- TALAIRACH, J., TOURNOUX, P. 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*, New York, Thieme Medical Publishers, Inc.
- TITTEMEYER, M. & VON CRAMON, D. Y. 2004. [Mrt-based morphometry. A current assessment]. *Nervenarzt*, 75, 1172-8.
- TOSUN, D., DUCHESNE, S., ROLLAND, Y., TOGA, A. W., VERIN, M. & BARILLOT, C. 2007. 3-D analysis of cortical morphometry in differential diagnosis of Parkinson's plus syndromes: mapping frontal lobe cortical atrophy in progressive supranuclear palsy patients. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 10, 891-9.
- TOWNSEND, D. W. 2008. Combined positron emission tomography-computed tomography: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*, 29, 232-5.
- TREPEL, M. 2021. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, Elsevier Health Sciences.
- TROOST, B. T. & DAROFF, R. B. 1977. The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 2, 397-403.
- UPADHYAY, N., SUPPA, A., PIATTELLA, M. C., BOLOGNA, M., DI STASIO, F., FORMICA, A., TONA, F., COLOSIMO, C., BERARDELLI, A. & PANTANO, P.

2016. MRI gray and white matter measures in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *J Neurol*, 263, 2022-31.
- URSO, D., TAFURI, B., DE BLASI, R., NIGRO, S., LOGROSCINO, G. & REPEAT TAUOPATHY NEUROIMAGING, I. 2022. Imaging correlates of depression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol*, 269, 3522-3528.
- VAN GERPEN, J. A., AL-SHAikh, R. H., TIPTON, P. W., WSZOLEK, Z. K., UTTI, R. J., FERMAN, T. J., DICKSON, D. W., BENARROCH, E. E., SINGER, W., CUTSFORTH-GREGORY, J. K., HECKMAN, M. G., BRUSHABER, D. E., JOSEPHS, K. A., LOW, P. A., AHLKOG, J. E. & CHESHIRE, W. P. 2019. Progressive supranuclear palsy is not associated with neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*, 93, e1339-e1347.
- VAN HOESSEN, G. W., HYMAN, B. T. & DAMASIO, A. R. 1991. Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus*, 1, 1-8.
- VAN MEERKERK-AANEN, P. J., DE VROEGE, L., KHASHO, D., FORUZ, A., VAN ASSELDONK, J. T. & VAN DER FELTZ-CORNELIS, C. M. 2017. La belle indifference revisited: a case report on progressive supranuclear palsy misdiagnosed as conversion disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 2057-2067.
- VANN, S. D., AGGLETON, J. P. & MAGUIRE, E. A. 2009. What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci*, 10, 792-802.
- VARRASSI, M., COBIANCHI BELLISARI, F., BRUNO, F., PALUMBO, P., NATELLA, R., MAGGIALETTI, N., DE FILIPPO, M., DI CESARE, E., BARILE, A., MASCIOCCHI, C., CARANCI, F. & SPENDIANI, A. 2019. High-resolution magnetic resonance imaging at 3T of pituitary gland: advantages and pitfalls. *Gland Surg*, 8, S208-S215.
- VON GUNTEN, A., KOVARI, E., BUSSIERE, T., RIVARA, C. B., GOLD, G., BOURAS, C., HOF, P. R. & GIANNAKOPOULOS, P. 2006. Cognitive impact of neuronal pathology in the entorhinal cortex and CA1 field in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 27, 270-7.
- WEINGARTEN, M. D., LOCKWOOD, A. H., HWO, S. Y. & KIRSCHNER, M. W. 1975. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 72, 1858-62.
- WENNING, G. K., LITVAN, I., JANKOVIC, J., GRANATA, R., MANGONE, C. A., MCKEE, A., POEWE, W., JELLINGER, K., RAY CHAUDHURI, K., D'OLHABERRIAGUE, L. & PEARCE, R. K. 1998. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 184-9.
- WHITEHOUSE, P. J. 1986. The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol*, 19, 1-6.
- WILLIAMS, D. R., DE SILVA, R., PAVIOUR, D. C., PITTMAN, A., WATT, H. C., KILFORD, L., HOLTON, J. L., REVESZ, T. & LEES, A. J. 2005. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*, 128, 1247-58.
- WILLIAMS, D. R., HOLTON, J. L., STRAND, C., PITTMAN, A., DE SILVA, R., LEES, A. J. & REVESZ, T. 2007. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain*, 130, 1566-76.
- WILSON, H., NICCOLINI, F., PELLICANO, C. & POLITIS, M. 2019. Cortical thinning across Parkinson's disease stages and clinical correlates. *J Neurol Sci*, 398, 31-38.
- WITTER, M. P., DOAN, T. P., JACOBSEN, B., NILSSEN, E. S. & OHARA, S. 2017. Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes. *Front Syst Neurosci*, 11, 46.

- WORKER, A., BLAIN, C., JAROSZ, J., CHAUDHURI, K. R., BARKER, G. J., WILLIAMS, S. C., BROWN, R., LEIGH, P. N. & SIMMONS, A. 2014. Cortical thickness, surface area and volume measures in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *PLoS One*, 9, e114167.
- YOSHIDA, M. 2014. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology*, 34, 555-70.
- YOTTER, R. A., DAHNKE, R. & GASER, C. 2009. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 12, 125-32.
- ZANIGNI, S., EVANGELISTI, S., TESTA, C., MANNERS, D. N., CALANDRA-BUONAURA, G., GUARINO, M., GABELLINI, A., GRAMEGNA, L. L., GIANNINI, G., SAMBATI, L., CORTELLI, P., LODI, R. & TONON, C. 2017. White matter and cortical changes in atypical parkinsonisms: A multimodal quantitative MR study. *Parkinsonism Relat Disord*, 39, 44-51.
- ZHANG, J., RITTMAN, T., NOMBELA, C., FOIS, A., COYLE-GILCHRIST, I., BARKER, R. A., HUGHES, L. E. & ROWE, J. B. 2016. Different decision deficits impair response inhibition in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain*, 139, 161-73.
- ZIEGLER W., V. M. 2010. *Dysarthrie: Verstehen – untersuchen – behandeln*, Stuttgart, Thieme.

5 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau und seine Isoformen.....	3
Abb. 2: Astrozytenstruktur und Pathologie.....	5
Abb. 3: Physiologische Struktur eines Tau-Proteins.....	5
Abb. 4: Humming Bird Sign als Zeichen der Mittelhirnatrophie	11
Abb. 5: Prozess des Skull Strippings	23
Abb. 6: Segmentierung des zerebralen Kortex.....	27
Abb. 7: Visualisierung der signifikanten Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests	30
Abb. 8: Korrelation des MDRS-Gesamtscore-Ergebnisses mit der Kortexdicke der PSP-Patienten	32
Abb. 9: Korrelation des MDRS-Subscores „Konzentration“ mit der Kortexdicke der PSP-Patienten	33
Abb. 10: Korrelation des MDRS-Subscores „2V“ mit der Kortexdicke der PSP-Patienten....	34
Abb. 11: Korrelation des MDRS-Subscores „4V“ mit der Kortexdicke der PSP-Patienten....	35
Abb. 12: Korrelation des MDRS-Subscores „4E“ mit der Kortexdicke der PSP-Patienten	36

Bildquellen der übernommenen Abbildungen:

Abb.1: Übernommen aus *Brain*, Volume 133, Issue 6, June 2010, Pages 1578–1590 mit freundlicher Genehmigung zur Wiederverwendung durch *Oxford academics* unter der Genehmigungsnummer 5163000768539, genehmigt am 06.10.2021
<https://academic.oup.com/brain/article/133/6/1578/357248>

Abb. 2: Übernommen aus Yoshida, 2014 in *Neuropathology*, symposium: definition and differentials – how to distinguish disease-specific changes on microscopy, published 14 August 2014 mit freundlicher Genehmigung zur Wiederverwendung durch *Wiley Online Library* unter der Genehmigungsnummer: 5163480466012, genehmigt am 07.10.2021
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/neup.12143>

Abb. 3: Übernommen aus *Structure*, Volume 27, Issue 11, 5 November 2019, Pages 1710-1715.e4 mit freundlicher Genehmigung zur Wiederverwendung durch Elsevier unter der Genehmigungsnummer: 4951501317974, genehmigt am 17.11.2020
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969212619303090>

Abb. 4: Übernommen aus van Meerkerk-Aanen et al., 2017, Non-Commercial Creative Commons License mit freundlicher Genehmigung zur Wiederverwendung des Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28814874/> (Zugriff 10.06.2022)

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Betrauung mit diesem interessanten Forschungsprojekt sowie die vielseitige Unterstützung und zu guter Letzt die Begutachtung dieser Arbeit bedanken. Für sein Vertrauen und seine Hilfe bin ich sehr dankbar. Außerdem möchte ich mich ebenso herzlich bei meiner Doktormutter, Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers für ihre engagierten Ratschläge und ihr ständig offenes Ohr für jegliche Fragen, und inhaltlichen Anregungen sowie für die Begutachtung dieser Arbeit danken. Durch ihr großes Engagement für die Wissenschaft ist sie mir ein Vorbild für meine Tätigkeit. Ein besonderer Dank geht an PD Dr. med. Christian Hartmann für die tagtägliche Betreuung dieser Arbeit. Danke für die engagierte Einarbeitung in dieses Projekt, für die kreativen Lösungsansätze für jedes auftretende Problem und für die viele Zeit, die mit in dieses Projekt geflossen ist. Durch seine fachkundige Anleitung und die regelmäßige Korrektur meiner Dissertationsschrift in freundschaftlicher Zusammenarbeit hat er zu dem Projekt seine ganz persönliche Note beigesteuert. Ich danke auch Herrn Dr. med. Lars Dinkelbach, durch den der Kontakt zur Arbeitsgruppe überhaupt erst entstanden ist und dem ich die grundlegende Einarbeitung in so viele neue Methoden verdanke.

Außerdem danke ich Frau Silja Kannenberg von Herzen für ihr unermüdliches Engagement, ihre Hilfe in vielen verzwickten Situationen, ihre höchst kompetenten Ratschläge, die vielen gemeinsamen Stunden während und nach der Arbeit und – am wichtigsten – für eine wunderbare Freundschaft, die ich aus dieser Arbeitsgruppe für mein weiteres Leben mitnehmen durfte. Ich danke der gesamten AG Schnitzler, Anke und Susanne, Lena, Caro, Bahne und allen anderen, die die Zeit in der AG so abwechslungsreich, lustig und unvergesslich gestaltet haben.

Ich danke meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. Christian Rudlowski, für sein Entgegenkommen und seine Unterstützung, welche die Fertigstellung dieser Arbeit trotz Berufsstartes mit ermöglicht haben.

Ich danke außerdem meinen lieben Eltern, Regine Salewski und Wolf Rückwart, die mir seit ich denken kann immer einen sicheren Hafen, unendliche Unterstützung und bedingungslose Zuneigung und Rückhalt bieten. Damit haben sie die Grundlage für mich geschaffen, an mich selbst zu glauben und auch in schwierigen Situationen durchzuhalten, um Erfolge zu erlangen. Sie begleiten als Vorbilder und Vertraute meinen Weg und ermöglichten dieses Studium und nicht zuletzt auch diese Arbeit überhaupt erst. Danke, dass ihr immer für mich da seid! Ihr habt mich zu der Person aufwachsen lassen, die ich heute bin und euch verdanke ich unendlich viel. Ich danke ebenso meinen beiden Brüdern, Maximilian und Florian, die mir immer zur Seite stehen und mein Leben als Wegbegleiter und mit einer Menge Spaß und Freude seit dem ersten Tag bereichern.

Ich danke meinen Freunden, mit denen ich das gesamte Studium und die gesamte Doktorarbeit gemeinsam durchlebt und alle Höhen und Tiefen gemeinsam durchgemacht habe. Ohne euch wäre es nicht dasselbe gewesen, ich bin unendlich dankbar, euch auf diesem Weg kennen gelernt und unvergessliche Momente mit euch geteilt haben zu dürfen und weiterhin zu teilen.

Allen voran möchte ich meinem Freund Erik Müller danken. Seit dem 1. Semester warst du an meiner Seite und hast alles, was geschah, mit mir gemeinsam erlebt. Du gibst mir stets den Mut, über mich hinaus zu wachsen, bietest mir Rückhalt und Unterstützung und hast mir in der gegenseitigen Auseinandersetzung mit unseren Dissertationen immer wieder wertvolle Erkenntnisse und intellektuellen Diskurs geboten. Durch deine bedingungslose liebevolle Zuwendung gibst du mir die Kraft, mich immer neuen Herausforderungen zu stellen.