

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Günter Höglinger

# **KLINISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE ASPEKTE NEURODEGENERATIVER TAUOPATHIEN**

KUMULATIVE HABILITATIONSSCHRIFT  
ZUR ERLANGUNG DER VENIA LEGENDI IM FACH  
NEUROLOGIE

VORGELEGT VON  
DR. MED. GEORG SEBASTIAN OTTO NÜBLING  
2023

# INHALTSVERZEICHNIS

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. EINLEITUNG .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2. MOLEKULARE MECHANISMEN DER PROTEINAGGREGATION UND -TOXIZITÄT.....</b>                              | <b>3</b>  |
| 2.1. LIMITIERTE PROTEOLYSE DES TAU-PROTEINS .....  | 6         |
| 2.2. PHOSPHORYLIERUNG UND MEMBRANAFFINITÄT .....   | 7         |
| <b>3. ALZHEIMER-DEMENZ BEI DOWN SYNDROM – EIN MODELL GENETISCH DETERMINIERTER<br/>    DEMENZEN .....</b> | <b>10</b> |
| 3.1. DIAGNOSEKRITERIEN UND -INSTRUMENTE .....  | 11        |
| 3.2. BIOMARKER-ENTWICKLUNG .....   | 12        |
| <b>4. KLINISCHE ASPEKTE DER PROGRESSIVEN SUPRANUKLEÄREN BLICKPARESE .....</b>                            | <b>14</b> |
| 4.1. DIFFERENTIALDIAGNOSE DER PSP.....   | 15        |
| 4.2. PHARMAKOLOGISCHE UND SUPPORTIVE THERAPIE DER PSP .....  | 16        |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>18</b> |
| <b>6. LITERATUR .....</b>  | <b>19</b> |
| <b>7. DANKSAGUNG .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>  | <b>29</b> |
| <b>9. VERSICHERUNG AN EIDES STATT .....</b>  | <b>30</b> |

## 1. EINLEITUNG

Mit der steigenden Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung wachsen auch die Herausforderungen in der medizinischen und pflegerischen Versorgung von Patient:innen mit neurodegenerativen Erkrankungen. Bereits vor zehn Jahren beliefen sich die Kosten für medizinische Versorgung und Pflege mittelgradig an Demenz erkrankter Patient:innen auf über €20.000/Jahr (Leicht et al. 2011). Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass eine rasche Diagnosestellung und vor allem eine verlaufsmodifizierende Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen zentrale Herausforderungen der medizinischen Forschung darstellen. Wenngleich zunehmend medikamentöse Ansätze für derartige Therapien entwickelt und erprobt werden, verdeutlichen die zahlreichen negativen Studienergebnisse der vergangenen Jahre, dass die Kenntnisse zu Pathophysiologie und Verlauf dieser Erkrankungen weiterhin unzureichend sind (Doody et al. 2014, Tolosa et al. 2014, Levin et al. 2019). Es bestehen also noch weitreichende Aufgaben im Bereich des molekularen Krankheitsverständnisses, der Optimierung von Rahmenbedingungen zur klinischen Versuchsplanung sowie der Versorgung Betroffener.

Ziel des hier vorgestellten Habilitationsprojekts ist daher eine Vertiefung des bestehenden Wissens zu molekularen Pathomechanismen neurodegenerativer Erkrankungen mit Fokus auf Tauopathien, sowie die Untersuchung klinischer Aspekte mit Schwerpunkt auf der Entwicklung von Biomarkern zur Diagnosestellung und Verlaufscharakterisierung. Hierbei wird der Fokus auf die Tauopathien Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die Alzheimer-Demenz bei Down-Syndrom (DS-AD) gesetzt.

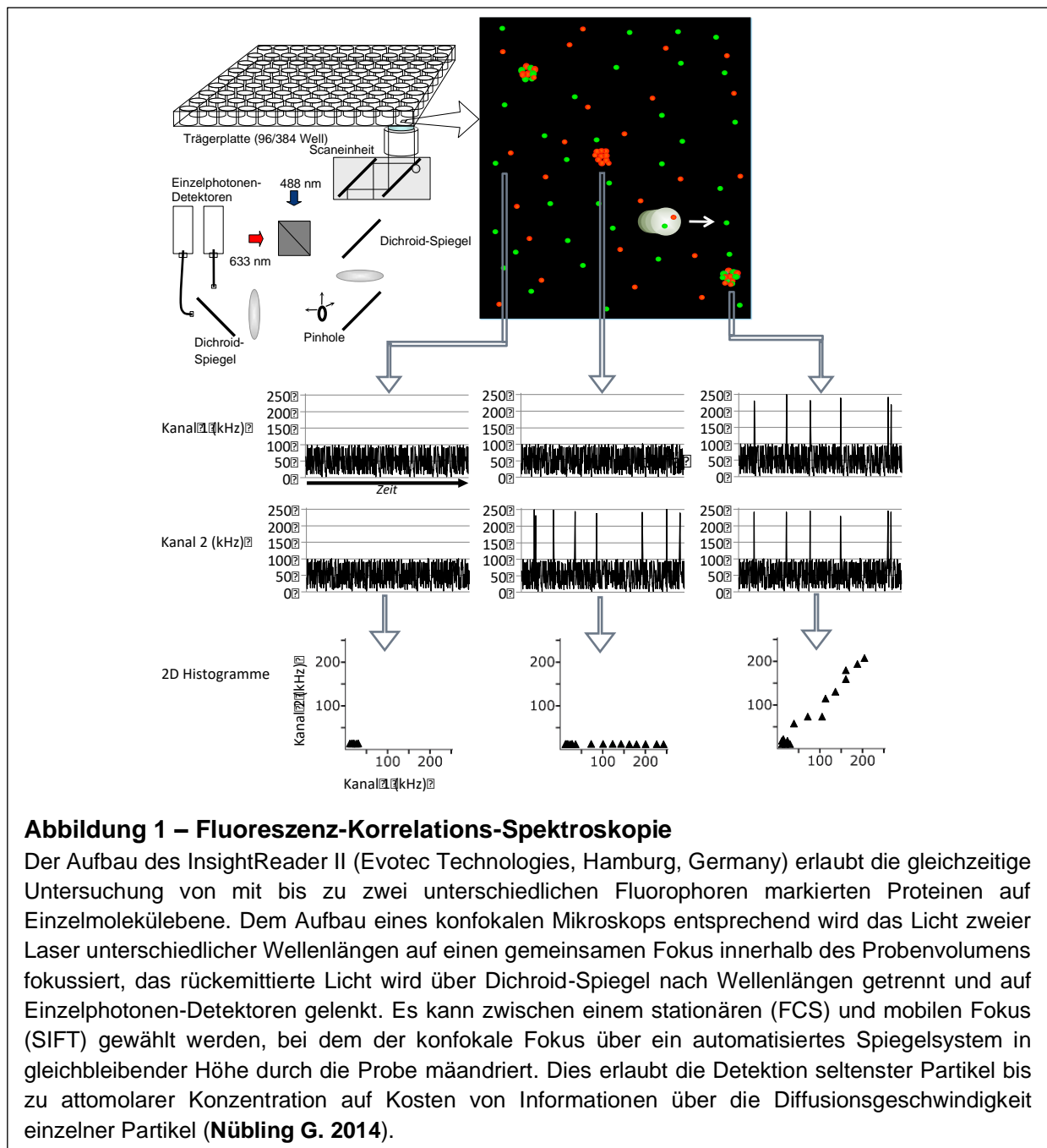
## 2. MOLEKULARE MECHANISMEN DER PROTEINAGGREGATION UND -TOXIZITÄT

Gemeinsames histopathologisches Kernmerkmal der im höheren Lebensalter auftretenden neurodegenerativen Erkrankungen ist die intra- oder extrazelluläre Ablagerung spezifischer Proteine in Form fibrillärer Aggregate. Hierbei kommen den Proteinen  $\alpha$ -Synuklein ( $\alpha$ Syn) und Tau besondere Bedeutung zu, da deren Ablagerungen für mehrere Krankheitsentitäten histopathologisch definierend sind. Hierzu zählen für das Tau-Protein die Alzheimer-Krankheit (Alzheimer Disease, AD), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP), die Kortikobasale Degeneration (CBD) und die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) (Buee et al. 1999). Eine Besonderheit bei der Alzheimer-Krankheit ist in dem Kontext, dass die Tau-Pathologie regelhaft mit einer  $\beta$ -Amyloid-Pathologie assoziiert ist. Weiter ist von Bedeutung, dass es bei Tau- aber auch bei Synuclein-Pathologie krankheitsspezifische molekulare Unterschiede gibt. Die Parkinson-Krankheit (*Parkinson's Disease*, PD), Multisystematrophie (MSA) und Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sind hingegen durch  $\alpha$ Syn-Ablagerungen gekennzeichnet (Marti et al. 2003). Die einzelnen Entitäten unterscheiden sich hierbei sowohl durch die Konfiguration der jeweiligen Aggregate als auch durch deren Verteilung im Gehirn (Weintraub et al. 2009) sowie zum Teil durch Ablagerungen weiterer Proteine, insbesondere beta-Amyloid ( $A\beta$ ) im Falle der Alzheimer-Krankheit (Thal et al. 2002).

Die pathophysiologische Bedeutung dieser Proteine konnte insbesondere durch die Beschreibung genetischer Varianten gesichert werden. Hierbei sind sowohl krankheitsverursachende strukturelle Varianten, meist durch Punktmutationen, als auch quantitative Veränderungen durch Genduplikation beschrieben worden. So konnten für die FTLD krankheitsverursachende Genmutationen des Tau-kodierenden MAPT-Gens nachgewiesen werden (Hutton et al. 1998). Darüber hinaus sind Duplikationen oder Triplikationen des  $\alpha$ Syn-Gens ausreichend, um eine autosomal-dominant vererbte Form der Parkinson-Krankheit hervorzurufen (Singleton et al. 2003). In gleicher Weise sind auch eine erbliche bzw. genetisch determinierte Form der Alzheimer-Krankheit beschrieben, sowohl anhand einzelner Familien mit weitgehend isolierter, autosomal-dominant vererbter Duplikation des APP-Gens, als auch durch das regelhafte Auftreten der Alzheimer-Demenz bei Trisomie 21 (Rovelet-Lecrux et al. 2006, Wiseman et al. 2015). Gerade das Down-Syndrom erlaubt hier besondere Einblicke in das empfindliche Gleichgewicht aus A $\beta$ -Synthese und -Abbau. So belegt eine von uns beschriebene Patientin mit einem Trisomie-21 Mosaik (21% trisome ektodermale Zellen), dass bereits eine geringgradige Erhöhung der APP-Gendosis zur Verursachung einer Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn ausreicht (**Nuebling et al. 2021**).

In den vergangenen Jahren wurde zunehmend deutlich, dass die jeweilige Pathologie der verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen ihren Ursprung in unterschiedlichen Hirnarealen hat und sich von dort sukzessiv über das gesamte Gehirn ausbreitet (Braak et al. 1991, Thal et al. 2002, Braak et al. 2003, Vogel et al. 2021). Der zugrundeliegende Mechanismus dieser Ausbreitung ist noch unvollständig verstanden, ebenso in welcher Form die jeweiligen Proteine zur neuronalen Schädigung beitragen. Die histopathologisch nachweisbaren Ablagerungen bestehen in erster Linie aus fibrillären Aggregaten. Diese scheinen jedoch nicht das primär zytotoxische Agens zu sein, vielmehr wurden als pathophysiologisch relevante Entität in den letzten Jahren zunehmend oligomere Aggregate von Tau und  $\alpha$ Syn sowohl hinsichtlich der Zelltoxizität als auch der Ausbreitung diskutiert (Wittmann et al. 2001, Glabe et al. 2006, Soto et al. 2008). Ob es sich bei derartigen Oligomeren um Vorstufen der fibrillären Aggregate handelt, oder ob sie einem alternativen Aggregationsweg folgen, ist letztlich nicht abschließend geklärt. Klar ist jedoch, dass die Entstehung solcher Oligomere potenziell durch verschiedene Faktoren begünstigt werden kann, wobei insbesondere posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierung oder limitierte Proteolyse sowie Faktoren des intrazellulären Milieus wie etwa Metallionenkonzentrationen eine Bedeutung beizukommen scheint. Auf die Rolle von Metallionen im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen weisen epidemiologische Studien hin (Zayed et al. 1990, Gorell et al. 1997, Krewski et al. 2007, Santner et al. 2010, Budimir 2011). Auch liegt die Hauptlast der  $\alpha$ Syn-Ablagerungen bei PD in der Substantia nigra und dem Locus coeruleus, welche einen erhöhten Eisengehalt aufweisen (Friedrich et al. 2021). In früheren Arbeiten unserer Arbeitsgruppe konnte bereits gezeigt werden, dass dreiwertige Metallionen in physiologischen Konzentrationen die Oligomer-Bildung von Tau und  $\alpha$ Syn begünstigen, und dass die resultierenden Aggregate eine hohe Bindungsaffinität zu Lipidmembranen besitzen (Kostka et al. 2008, Bader, **Nübling** et al. 2011, Levin et al. 2011). Weitgehend unklar ist jedoch, inwiefern posttranslationale Modifikationen wie limitierte Proteolyse und Hyperphosphorylierung, die regelhaft histopathologisch in Ablagerungen von Tau und  $\alpha$ Syn nachgewiesen werden konnten, diese Prozesse beeinflussen, und ob hier auch ein Zusammenspiel dieser Faktoren relevant sein könnte. Zur Untersuchung derartiger Prozesse eignet sich die konfokale Einzelmolekül-Spektroskopie in besonderer Weise, da sie die Interaktion einzelner Proteine bzw. Aggregate bereits bei sehr niedrigen Proteinkonzentrationen bis in den femtomolaren Bereich erlaubt (Bieschke et al. 2000). Dies

ist insbesondere relevant, da Tau und  $\alpha$ Syn in höheren und somit unphysiologischen Konzentrationen, wie sie für viele andere Methoden zur Aggregationsmessung wie etwa den Thioflavin-T Assay benötigt werden, ein verändertes Aggregationsverhalten aufweisen und zum Teil zur Autoaggregation neigen (Wille et al. 1992). Im Rahmen des hier vorgestellten Habilitationsprojekts wird der Einfluss posttranslationaler Modifikationen auf die Aggregationseigenschaften und Membranaffinität von Tau und  $\alpha$ Syn auf Einzelmolekülebene *in vitro* untersucht. Ein besonderer Fokus wird hierbei auf Phosphorylierung und limitierte Proteolyse gerichtet, da diese regelhaft bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen *in vivo* nachgewiesen werden können, ihre genaue pathophysiologische Rolle jedoch zum Teil noch unklar ist. Methodisch kommen in erster Linie die Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie (FCS) sowie SIFT (*scanning for intensely fluorescent targets*) zu Einsatz, um frühe Aggregations- und Interaktionsprozesse bei physiologischen Proteinkonzentrationen darstellen zu können (zur Methodik siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1 – Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie**

Der Aufbau des InsightReader II (Evotec Technologies, Hamburg, Germany) erlaubt die gleichzeitige Untersuchung von mit bis zu zwei unterschiedlichen Fluorophoren markierten Proteinen auf Einzelmolekülebene. Dem Aufbau eines konfokalen Mikroskops entsprechend wird das Licht zweier Laser unterschiedlicher Wellenlängen auf einen gemeinsamen Fokus innerhalb des Probenvolumens fokussiert, das rückemittierte Licht wird über Dichroid-Spiegel nach Wellenlängen getrennt und auf Einzelphotonen-Detektoren gelenkt. Es kann zwischen einem stationären (FCS) und mobilen Fokus (SIFT) gewählt werden, bei dem der konfokale Fokus über ein automatisiertes Spiegelsystem in gleichbleibender Höhe durch die Probe mäandriert. Dies erlaubt die Detektion seltener Partikel bis zu attomolarer Konzentration auf Kosten von Informationen über die Diffusionsgeschwindigkeit einzelner Partikel (Nübling G. 2014).

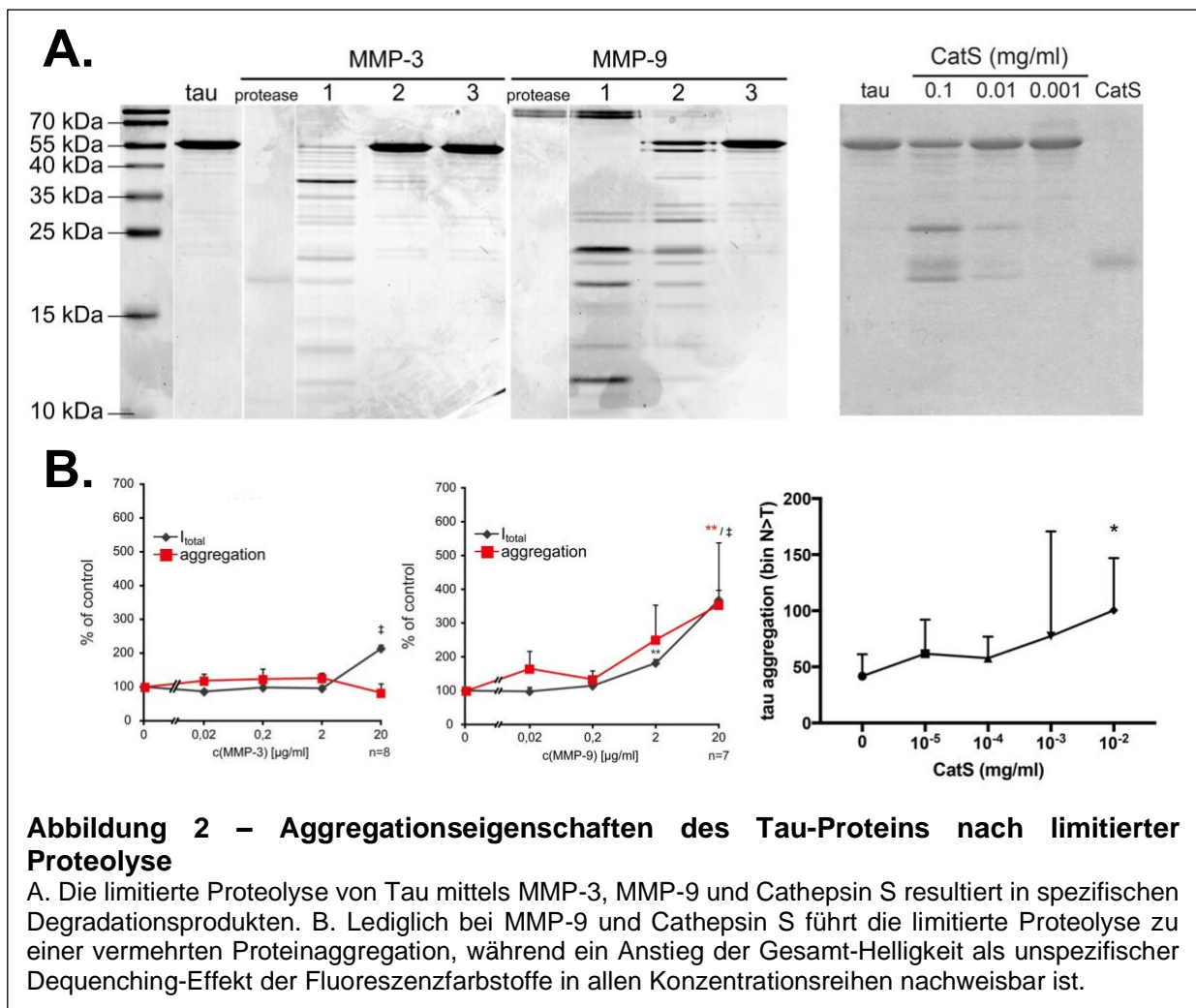
## 2.1. LIMITIERTE PROTEOLYSE DES TAU-PROTEINS

Mit einer Länge von bis zu 441 Aminosäuren bietet das Tau-Protein zahlreiche potenzielle Angriffspunkte für Proteinasen. Eine limitierte Proteolyse insbesondere am N-Terminus konnte in histopathologischen Untersuchungen für die Alzheimer-Krankheit belegt und ein pro-aggregativer Effekt einer solchen Trunkierung gezeigt werden (Basurto-Islas et al. 2008, Li et al. 2021). Tatsächlich könnte der Nachweis von Tau-Fragmenten im Blutplasma prognostische Relevanz haben (Chhatwal et al. 2020). Bei der Auswahl potenziell relevanter Proteasen für unsere *in vitro* Analysen fokussierten wir uns auf solche, die zuvor histopathologisch mit Tauopathien in Verbindung gebracht wurden.

So konnten histopathologische Untersuchungen erhöhte Konzentrationen des lysosomalen Enzyms Cathepsin S in Neuronen von Patient:innen mit sporadischer AD sowie bei älteren Menschen mit einem Down-Syndrom nachweisen (Lemere et al. 1995). Ein Einfluss des Enzyms auf Proteinaggregation konnte bereits *in vitro* am Prion-Modell gezeigt werden (Polyakova et al. 2009), ebenso wurde eine mögliche Rolle des Enzyms in der Freisetzung des  $A\beta$ -Peptids diskutiert (Schechter et al. 2011). Erste Untersuchungen konnten hingegen die Wertigkeit des Enzyms als Serum-Biomarker der Alzheimer-Krankheit nicht belegen (Morena et al. 2017).

Im extrazellulären Raum wurden vor allem Matrix-Metalloproteinasen (MMP) mit Tauopathien in Verbindung gebracht. Diese Enzymfamilie beschreibt strukturell ähnliche, Zink-abhängige Endopeptidasen, die vorwiegend Proteine der extrazellulären Matrix degradieren. Im Gehirn werden MMP von Neuronen und Gliazellen synthetisiert (Asahina et al. 2001). Histopathologisch wurde MMP-9 mit hippocampalen Neuronen, NFTs und senilen Plaques bei AD ko-lokalisiert (Backstrom et al. 1996, Asahina et al. 2001). Vereinzelt konnten auch veränderte Plasma-Spiegel von MMP-9 bei Patient:innen mit AD und FTD nachgewiesen werden, wobei die Ergebnisse hier heterogen waren (Lorenzl et al. 2003, Tuna et al. 2018).

Mit Hilfe der konfokalen Einzelmolekülspektroskopie konnten wir zeigen, dass sowohl Cathepsin S als auch MMP-9 durch limitierte Proteolyse die Aggregationsneigung des Tau-Proteins fördern (siehe Abbildung 2) (Nubling et al. 2012, Nubling et al. 2017). Dies konnte bereits bei nanomolaren Protein-Konzentrationen nachgewiesen werden, wie sie in der Frühphase der Tauopathien bzw. im extrazellulären Raum denkbar sind. Die Proteasen generierten hierbei spezifische Bandenmuster der Spaltprodukte und führten nicht zu einer kompletten Degradation des Proteins (siehe Abbildung 2). Dass es sich bei dieser vermehrten Aggregation um einen Proteinase-spezifischen Effekt handelt, belegt der Umstand, dass die Proteolyse des Tau-Proteins mit Proteinase K, Trypsin und MMP-3 nicht zu vergleichbaren Effekten führten. Ein Versuch, aus dem pro-aggregativen Effekt des Cathepsin S eine mögliche Funktion als Biomarker herzuleiten gelang über die Messung der Serum-Konzentration bei PSP- Patient:innen hingegen nicht. In dieser explorativen Untersuchung zeigte sich keine krankheitsspezifische Erhöhung oder eine Korrelation mit der Erkrankungsschwere (Nubling et al. 2017).



## 2.2 PHOSPHORYLIERUNG UND MEMBRANAFFINITÄT

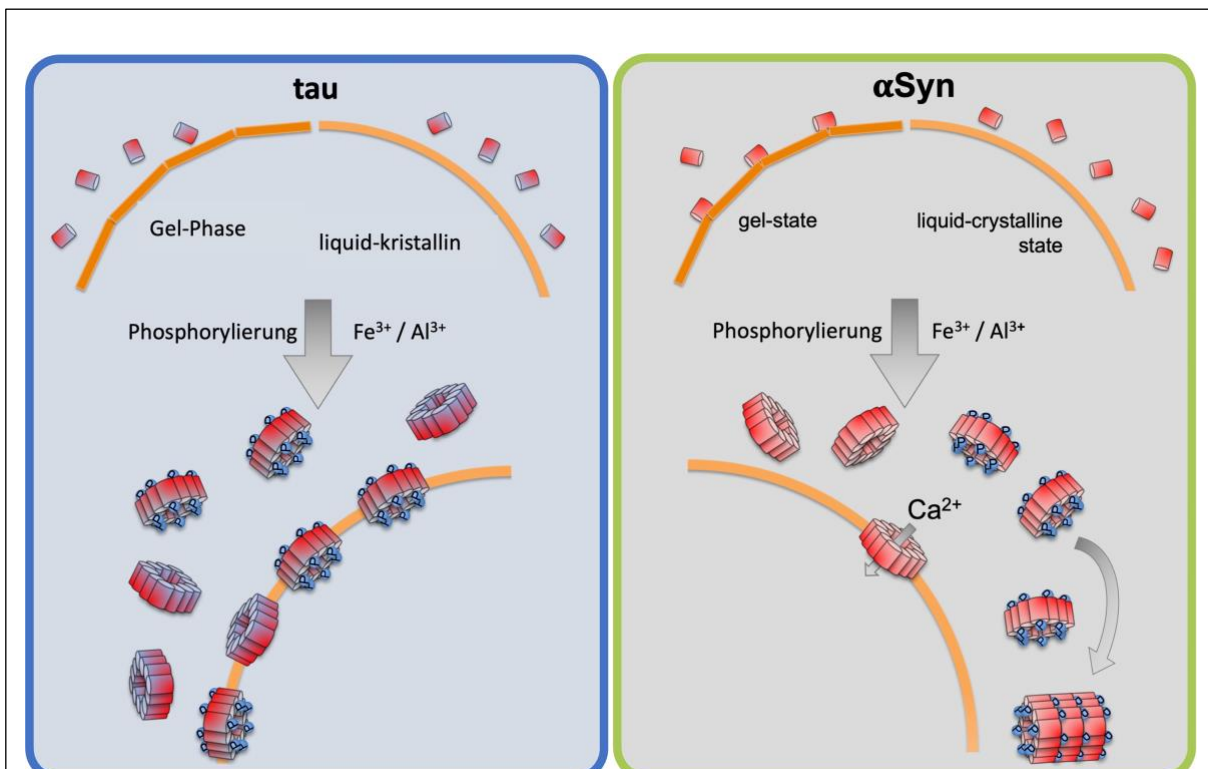
Noch mehr als die limitierte Proteolyse hat sich die (Hyper-)Phosphorylierung des Tau-Proteins als pathophysiologisch wie diagnostisch bedeutsame post-translationale Modifikation bei Tauopathien etabliert. So ist eine Erhöhung des phosphorylierten Tau-Proteins im Liquor ein diagnostisches Kernkriterium der AD nach der sich zunehmend etablierenden, pathophysiologisch orientierten A(myloid) / T(au) / N(eurodegeneration) Klassifikation (Jack et al. 2016). Das relativ große Protein bietet hierbei über 30 Phosphorylierungsstellen, wobei nur für pTau<sup>181</sup> und pTau<sup>217</sup> ein definitiver diagnostischer Nutzen belegt ist (Janelidze et al. 2020). Die Phosphorylierung des Tau-Proteins erfolgt durch eine Reihe von Enzymen, wobei die Glykogen Synthase Kinase 3 $\beta$  das Protein an mehreren Positionen, einschließlich pTau<sup>181</sup> und pTau<sup>217</sup>, phosphoryliert (Sayas et al. 2021). Analog zur limitierten Proteolyse bietet die konfokale Einzelmolekül-Spektroskopie auch hier die Möglichkeit, den Einfluss der Phosphorylierung auf Aggregationsprozesse zu untersuchen. Von besonderem pathophysiologischem Interesse ist zudem, inwiefern sich die veränderte Ladung phosphorylierter Proteine auf deren Interaktion mit Lipidmembranen auswirkt. Membran-

Interaktionen insbesondere von Oligomeren können einerseits durch Störung der Membran-Integrität zur Zellschädigung führen, andererseits stellt Membranbindung einen möglichen Mechanismus zur Exkretion und interzellulären Verbreitung toxischer Oligomer-Spezies dar.

Durch Generierung fluoreszenzmarkierter Lipid-Vesikel von geringem Durchmesser (~20-40nm small unilamellar vesicles, SUV) konnten wir zeigen, dass  $\text{Fe}^{3+}$ -induzierte Oligomere des Tau-Proteins eine hohe Bindungsaffinität zu ungeladenen Lipidmembranen haben (**Nuebling et al. 2020**). Diese zeigte sich unabhängig von der Oberflächenkonfiguration der SUV, welche sich zwischen den verschiedenen verwendeten Lipiden unterscheidet: während POPC-SUV (1-Palmitoyl-2-Oleoyl-Phosphatidylcholin) eine glatte Oberfläche aufweisen (liquid-kristalline Phase), zeigt sich die Oberfläche von DPPC-SUV (Dipalmitoyl-phosphatidylcholin) unregelmäßig (Gel-Phase) (Leekumjorn et al. 2007, Nagle et al. 2019). Die hohe Membranaffinität der Tau-Oligomere konnte durch Phosphorylierung mittels GSK-3 $\beta$  noch weiter gesteigert werden. Monomeres Tau-Protein zeigte hingegen unabhängig vom Phosphorylierungs-Status keine Membranbindung. Diese konnte, analog zu Voruntersuchungen, lediglich für negativ geladene SUV (POPS-SUV, 1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phospho-L-Serin) bei höheren Monomer-Konzentrationen gezeigt werden (Chirita et al. 2003, **Nuebling et al. 2020**). Dieses Erkenntnis ist insofern von Bedeutung, als sie das Spektrum potenzieller Angriffspunkte von Tau-Oligomeren erweitert. Innerhalb der Zelle sind negative Oberflächenpotenziale hauptsächlich an der Zellmembran lokalisiert, wohingegen Mitochondrien eine neutrale Ladung aufweisen (Heit et al. 2011). Durch die Fähigkeit, sich an neutrale Lipidmembranen zu binden, könnten Tau-Oligomere somit auch direkt Zellorganellen schädigen.

In Anlehnung an diese Ergebnisse untersuchten wir in der Folge den Einfluss der Phosphorylierung von  $\alpha$ Syn auf dessen Interaktion mit Lipidmembranen. Im Gegensatz zu Tau bindet auch monomeres  $\alpha$ Syn an neutrale Lipid-Vesikel, allerdings in Abhängigkeit von deren Oberflächenkonfiguration (Hogen et al. 2012). Analog zu Voruntersuchungen konnte eine Monomer-Bindung nur für DPPC-SUV gezeigt werden, nicht jedoch für POPC-SUV.  $\alpha$ Syn verfügt nur über eine Phosphorylierungsstelle an Position Ser129. Um eine vollständige Phosphorylierung zu simulieren, wurde für Experimente mit  $\alpha$ Syn die Pseudophosphorylierungs-Mutante  $\alpha$ Syn129E verwendet, bei der das phosphorylierbare Serin an Position 129 durch ein Glutamat ersetzt wird. Dieses imitiert die negative Ladung einer Phosphorylierungsgruppe. Bei  $\alpha$ Syn zeigte sich bereits ein Effekt der (Pseudo)Phosphorylierung auf Monomer-Ebene dahingehend, dass monomeres  $\alpha$ Syn129E eine geringere Membranbindung aufwies als das Wildtyp-Protein (**Nubling et al. 2014**). Dieser Effekt wurde noch deutlicher bei Betrachtung  $\text{Fe}^{3+}$ -induzierter Oligomere: Obwohl die (Pseudo)Phosphorylierung des  $\alpha$ Syn analog zu Protein Tau eine vermehrte Bildung  $\text{Fe}^{3+}$ -induzierter Oligomere zur Folge hatte, zeigten diese eine geringere Membranbindung als Oligomere des Wildtyp-Proteins (**Nubling et al. 2014**). Dieser differenzierte Einfluss der (Pseudo)Phosphorylierung in Abhängigkeit des untersuchten Proteins ist in Abbildung 3 zusammengefasst.





**Abbildung 3 – Differentieller Einfluss der Protein-Phosphorylierung**

Bei den Proteinen Tau und  $\alpha$ Syn führt die Phosphorylierung zu einer vermehrten Oligomer-Bildung in Gegenwart dreiwertiger Metallionen. Während Tau-Oligomere gegenüber dem Wildtyp-Protein auch eine erhöhte Membranaffinität aufweisen, bindet phosphoryliertes  $\alpha$ Syn in monomerer wie oligomerer Form weniger an neutral geladene Membranen als das Wildtyp-Protein.

Insgesamt vertieften die laborexperimentellen Untersuchungen zur Rolle post-translationaler Modifikationen das Verständnis über die komplexe Interaktion aggregationsfördernder Faktoren wie Metallionen, der Phosphorylierung sowie veränderter Membranbindungseigenschaften der Proteine Tau und  $\alpha$ Syn. Die pathophysiologische Bedeutung bisheriger Beschreibungen erhöhter Eisen-Konzentrationen in strategischen Hirnarealen bei PD und PSP sowie des bei zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen beschriebenen oxidativen Stresses, welcher wiederum die Konzentration dreiwertiger Metallionen erhöhen kann, wird durch die hier beschriebene vermehrte Bildung hochgradig membranaffiner Oligomere untermauert. *In vivo* Untersuchungen zur pathophysiologischen Bedeutung der hier beschriebenen Effekte sowie deren pharmakologischer Beeinflussbarkeit erscheinen lohnenswert.

### 3. ALZHEIMER-DEMENZ BEI DOWN-SYNDROM – EIN MODELL GENETISCH DETERMINIERTER DEMENZERKRANKUNGEN

Eine besondere Herausforderung bei klinisch-pharmakologischen Studien für neurodegenerative Erkrankungen stellt die Wahl des Untersuchungszeitpunktes dar. Bis heute gelang ein Wirknachweis im Rahmen randomisierter verblindeter Studien nur für Substanzen, die eine Verbesserung beispielsweise der Kognition oder der Motorik durch Modulation der Neurotransmitter-Konzentration bewirken. Bekannte Beispiele hierfür sind Levodopa bei PD oder Cholinesterase-Hemmer bei der Alzheimer-Demenz (Salat et al. 2013, Birks et al. 2018). Diese Therapeutika wurden an klinisch erkrankten Individuen erprobt und zeigten eine Verbesserung der kognitiven oder motorischen Leistungsfähigkeit zumindest für einige Zeit, modifizieren den Krankheitsverlauf jedoch nicht im eigentlichen Sinne, da der Zelluntergang ungehindert voranschreitet. Zahlreiche Versuche, mit vergleichbaren Studiendesigns an bereits klinisch erkrankten Individuen verlaufsmodifizierende Therapien zu erproben verliefen jedoch nicht erfolgreich (Doody et al. 2014, Tolosa et al. 2014, Levin et al. 2019). Das kollektive Scheitern dieser Therapieansätze liegt dem aktuellen Kenntnisstand entsprechend am ehesten darin begründet, dass deren Anwendung zu einem Zeitpunkt, an dem bereits klinisch gut quantifizierbare Defizite bestehen, vermutlich deutlich zu spät kommt. Dies trifft insbesondere auf die Alzheimer-Krankheit zu, bei der am Beispiel der autosomal-dominant vererbten Form (ADAD) gezeigt werden konnte, dass Ablagerungen von A $\beta$  und später auch Tau-Protein bereits 20 bzw. 10 Jahre vor Beginn des klinischen Demenz-Syndroms nachweisbar sind (Bateman et al. 2012). Erste Hinweise zur Bestätigung dieser Hypothese liefern Amyloid-gerichtete Therapeutika, die in der Frühphase der AD erprobt wurden (Swanson et al. 2021). Ein ähnliches Bild zeichnet sich bei der DS-AD ab, da bei Menschen mit Trisomie 21 zum Teil bereits nach dem 20. Lebensjahr Amyloid-Ablagerungen im Gehirn nachgewiesen werden können, die Demenz jedoch i.d.R. nach dem 40. Lebensjahr einsetzt (Davidson et al. 2018, Fortea et al. 2020). Dementsprechend besteht ein großer Bedarf an zuverlässigen und – angesichts der hohen Fallzahlen der neurodegenerativen Erkrankungen – in der Breite der Bevölkerung möglichst einfach, sicher und wiederholt anwendbaren Biomarkern, die das Auftreten und den Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen vorhersagen können.

Aktuell liegt ein deutlicher Schwerpunkt der Biomarker-Forschung auf der ADAD, da bei dieser Entität der klinische Krankheitsbeginn relativ genau vorhergesagt werden kann und aufgrund ähnlicher Pathomechanismen Ergebnisse aus solchen Studien mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die sporadische AD übertragen werden können (Bateman et al. 2012). Allerdings ist die ADAD insgesamt sehr selten, sodass die Zahl der in dieser Population erprobaren, potenziell verlaufsmodifizierenden Therapien erwartbar gering sein wird (Campion et al. 1999). Hier kann der DS-AD eine besondere Bedeutung zukommen, da es sich hierbei ebenfalls um eine genetisch determinierte Alzheimer-Krankheit handelt (Strydom, **Nübling** et al. 2018). So liegt das Lebenszeit-Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei Menschen mit einem Down-Syndrom bei bis zu 90% (McCarron et al. 2014). Trotz dieses erheblichen Risikos stand diese Patientengruppe bislang kaum im Fokus wissenschaftlicher Aufmerksamkeit. Dementsprechend erfolgt die symptomatische Therapie der DS-AD bislang kaum evidenzbasiert, obwohl die Erkrankung aufgrund der kontinuierlich steigenden Lebenserwartung der Menschen mit einem Down-Syndrom mittlerweile eine der häufigsten Todesursachen darstellt (Coppus et al. 2008). Gemäß der UN-Behindertenrechtskonvention, die eine gleichwertige medizinische Versorgung (Artikel 25) sowie eine aktive Einbindung in Forschung und Wissenschaft (Artikel 4, 32) für Menschen mit einer Behinderung vorsieht, ist

eine Verstärkung der wissenschaftlichen Bemühungen in diesem Bereich sowohl notwendig als auch ethisch geboten. Bei weltweit ca. 8,5 Millionen Betroffenen besitzt diese Patientengruppe zudem ein großes Potenzial bei der Entwicklung neuer Therapien, wobei die bislang entwickelten Biomarker der DS-AD zur Studienplanung unzureichend sind (Strydom, **Nübling** et al. 2018). Ein Schwerpunkt des hier vorgestellten Habilitationsprojektes liegt daher auf der Untersuchung potenzieller klinischer und laborchemischer Biomarker der DS-AD. Dies erfolgte in der 2015 unter Leitung von Prof. Dr. Johannes Levin an der Neurologischen Klinik gegründeten Ambulanz für Alzheimer-Demenz bei Menschen mit einem Down-Syndrom, deren wissenschaftlicher Schwerpunkt die Begleitung einer longitudinalen Kohorte zur Biomarker-Charakterisierung war und ist.

### 3.1. DIAGNOSEKRITERIEN UND -INSTRUMENTE

Die Etablierung valider Biomarker zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung der DS-AD setzt eine zuverlässige klinische Diagnostik voraus. Die Diagnosestellung der DS-AD stellt jedoch in mehrerlei Hinsicht eine Herausforderung dar. So erschwert die hohe Varianz des Grades der intellektuellen Beeinträchtigung bei Menschen mit einem Down-Syndrom die Etablierung von Normalwerten für diagnostische Instrumente der Neuropsychologie, sodass für die Diagnosesicherung nur Verlaufsuntersuchungen in Frage kommen (Loosli, **Nübling** et al. 2021). Zudem ist die klinische Symptomatik der DS-AD variabler als die der sporadischen Alzheimer-Demenz – so stehen bei den Betroffenen oft Veränderungen des Verhaltens wie Rückzugtendenz, verminderte Alltagskompetenz, aber auch aggressives Verhalten im Vordergrund (**Nübling G. 2022**). Einschränkungen der Gedächtnisleistung sind zu diesem Zeitpunkt zwar oft ebenfalls objektivierbar, stellen jedoch unserer Erfahrung nach in der Regel nicht den Grund der Konsultation dar (Fonseca et al. 2020). Die mangelnde Spezifität der Symptomatik bedingt auch ein weites Feld an abzuklärenden Differentialdiagnosen, von endokrinologischen Störungen über psychiatrische Krankheitsbilder bis hin zu Einschränkungen des Sehens und Hörens und auch chronische Schmerz-Syndrome (**Nübling G. 2022**).

Vor diesem Hintergrund etablierten wir in unserer kognitiven Ambulanz für Menschen mit einem Down-Syndrom einen diagnostischen Algorithmus, der eine Diagnosestellung eines Demenz-Syndroms und der leichten kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) nach ICD-10 erlaubt und zusätzlich die ATN- Klassifikation berücksichtigt. Durch die breite Abklärung relevanter Differentialdiagnosen, die Berücksichtigung laborchemischer und bildgebender Befunde in der Diagnostik, sowie die systematische Erfassung der MCI gehen wir davon aus, die insgesamt moderate Sensitivität der ICD-10 Kriterien für die DS-AD (70,3%) verbessern zu können (Sheehan et al. 2015, **Nübling G. 2022**)).

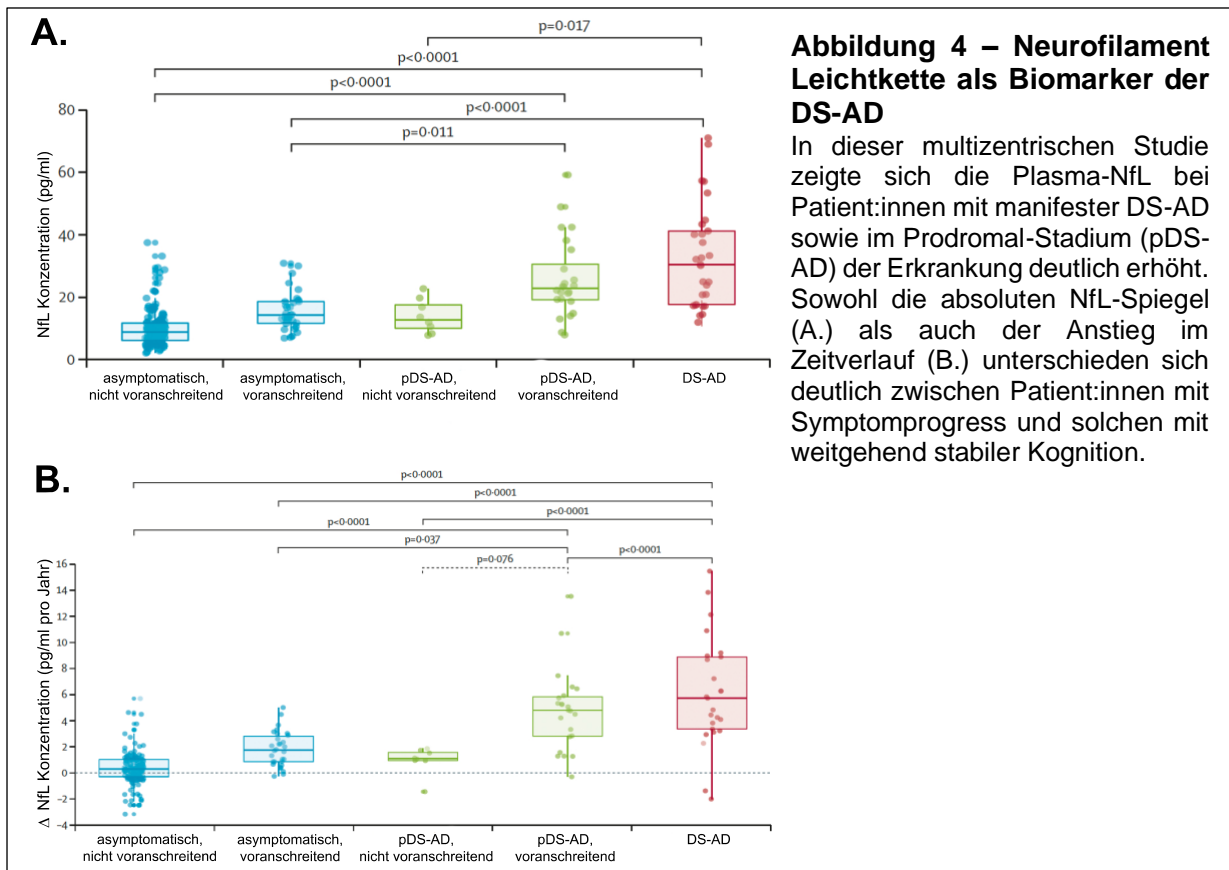
Basierend auf diesem Diagnosemodell erfolgte in weiteren Arbeiten die Verfügbarmachung validierter Diagnose- und Screeningwerkzeuge in Deutscher Sprache. Der Fokus lag hier zunächst auf der *Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities* (CAMDEX-DS), einem umfassenden Werkzeug bestehend aus einem strukturierten Angehörigen-Interview sowie einer neuropsychologischen Testbatterie (*Cambridge cognitive assessment*, CAMCOG-DS). Diese Testbatterie findet in internationalen klinischen Studien bereits breite Anwendung und wurde auch in anderen Sprachen validiert (Holland 2009, Fonseca et al. 2019, Zeilinger et al. 2022).

In einem mehrstufigen Übersetzungsverfahren konnte eine kulturell adaptierte deutsche Version der CAMDEX-DS erstellt und für die Anwendung im deutschsprachigen Raum verfügbar gemacht werden (**Nubling et al. 2020**). Eine deutschsprachige Validierungsstudie an 44 Probanden ist mittlerweile abgeschlossen und zur Publikation eingereicht (Loosli S.V., (...), **Nübling G.**, et al., submitted). Die deutschsprachige CAMDEX-DS ermöglicht somit erstmals einen Zugang zu internationalen Studien mit kognitiven Endpunkten für deutschsprachige Menschen mit einem Down-Syndrom.

Aktuell laufende Folgeprojekte fokussieren sich auf Werkzeuge zum Diagnose-Screening wie den *Early Detection Screen for Dementia* (NTG-EDSD) und das *Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities* (DSQIID). Diese Instrumente sollen die Identifikation von Menschen mit einem Down-Syndrom und möglicher Demenz auch ohne aufwändige neuropsychologische Testung ermöglichen, um diese einer spezifischen Diagnostik und Therapie zuzuführen.

### 3.2. BIOMARKER-ENTWICKLUNG

Im Hinblick auf zukünftige Amyloid-gerichtete Therapiestudien der Alzheimer-Krankheit liegt ein Fokus aktueller Überlegungen auf der Wahl des korrekten Behandlungszeitpunktes. Analog zu Erkenntnissen bei der autosomal-dominant vererbten und der sporadischen Alzheimer-Krankheit ist auch bei Menschen mit einem Down-Syndrom bekannt, dass Amyloid-Ablagerungen bereits Jahrzehnte vor Symptombeginn der Demenz im Gehirn nachweisbar sind (Davidson et al. 2018). Der mäßige bis fehlende Wirknachweis zahlreicher Amyloid-gerichteter Therapiestudien wird zum Teil damit erklärt, dass ein positiver Effekt aufgrund der komplexen und langwierigen Amyloid-Kaskade durch die Entfernung des mutmaßlich auslösenden Agens bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien nicht mehr erzielt werden kann. Dementsprechend werden gerade bei der ADAD aktuell Studienkonzepte angewandt, die den Einschluss asymptomatischer Patient:innen in einem begrenzten Zeitraum vor erwartetem Eintritt der Symptomatik vorsehen (Bateman et al. 2017). Aufgrund des variablen intellektuellen Ausgangsniveaus und der im Vergleich zur ADAD schlechteren Möglichkeit zur individuellen Vorhersage des Erkrankungseintritts bedürfen vergleichbare Studien bei Menschen mit einem Down-Syndrom präziserer Werkzeuge zur Vorhersage des Erkrankungseintritts. Im Rahmen einer europäischen Initiative zur Identifikation von Biomarkern der Alzheimer-Krankheit bei Down-Syndrom (Horizon 21) konnte unsere Ambulanz einen wesentlichen Beitrag zur Charakterisierung der Neurofilament-Leichtkette (NfL) im Plasma als diagnostisches und prognostisches Werkzeug leisten (Carmona-Iragui, **Nübling** et al. 2021). So konnte gezeigt werden, dass die Plasma-NfL nicht nur bereits bei Patient:innen mit beginnender DS-AD erhöht ist, sondern auch im Zeitverlauf prädiktiv für eine Verschlechterung der Kognition zu sein scheint (Abbildung 4 A). Ebenso stieg die NfL bei Patient:innen, die sich kognitiv verschlechterten, im Zeitverlauf rascher an als bei Patient:innen mit stabiler Kognition (Abbildung 4 B). Im Rahmen unserer fortlaufenden longitudinalen Beobachtungsstudie werden weiterhin Bioproben sowie klinische und Bildgebungsdaten für weiterführende Analysen akquiriert.



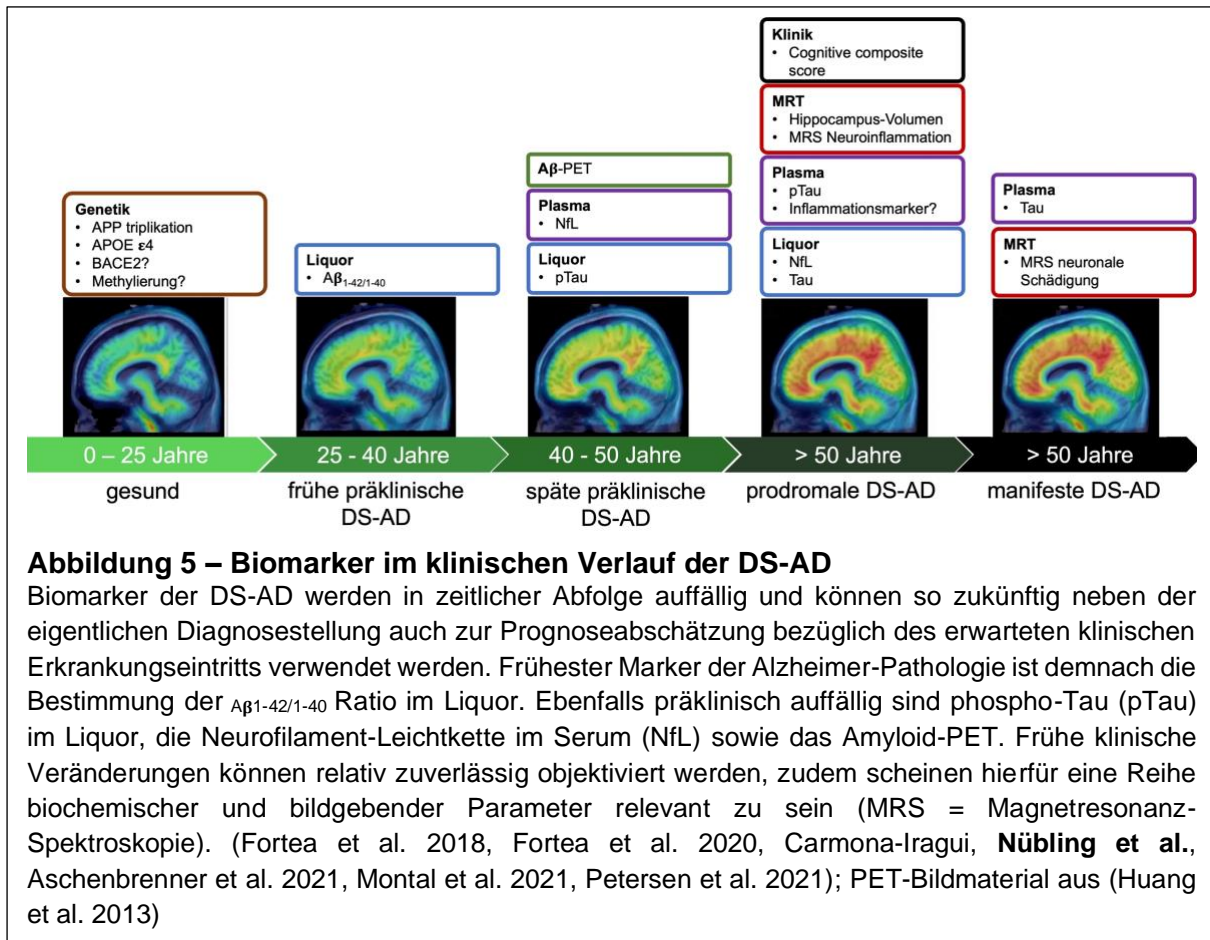
### Abbildung 4 – Neurofilament Leichtkette als Biomarker der DS-AD

In dieser multizentrischen Studie zeigte sich die Plasma-NfL bei Patient:innen mit manifester DS-AD sowie im Prodromal-Stadium (pDS-AD) der Erkrankung deutlich erhöht. Sowohl die absoluten NfL-Spiegel (A.) als auch der Anstieg im Zeitverlauf (B.) unterschieden sich deutlich zwischen Patient:innen mit Symptomprogress und solchen mit weitgehend stabiler Kognition.

Die Erkenntnisse zur NfL passen sich ein in ein sich sehr dynamisch vervollständigendes Bild diagnostischer und prognostischer Biomarker der DS-AD. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig mit Hilfe multimodaler Biomarker die Abschätzung des erwartbaren Eintritts des klinischen Demenz-Syndroms präziser gelingen wird. Grundsätzlich wären hierbei solche Biomarker zu bevorzugen, die möglichst wenig invasiv bzw. ohne Strahlenbelastung zu erheben sind. Eine Übersicht über aktuell bekannte relevante Biomarker-Konstellationen ist in Abbildung 5 zusammengefasst. Für viele Biomarker fehlen jedoch weiterhin etablierte Normwerte, sodass die Interpretation auf individueller Ebene aktuell noch schwierig ist.

Zusammenfassend gewinnt die Alzheimer-Krankheit bei Menschen mit einem Down-Syndrom neben ihrer versorgungsmedizinischen Relevanz auch im Bereich der klinischen und pharmakologischen Forschung zunehmend an Bedeutung. Wir hoffen, mit unseren Untersuchungen einen Beitrag zur besseren Versorgung und aktiven Teilhabe dieser Menschen an der klinischen Entwicklung leisten zu können





#### 4. KLINISCHE ASPEKTE DER PROGRESSIVEN SUPRANUKLEÄREN BLICKPARESE

Bis zur Verfügbarkeit und breiten Anwendung verlaufsmodifizierender Therapien sind weiterhin symptomatische Therapieansätze sowie Aspekte der Patientenversorgung für den klinischen Alltag relevant. Eine besondere Herausforderung stellen hier die selteneren Tauopathien wie die rasch progrediente Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) dar, da diese Erkrankungen durch eine vielgestaltige Symptomatik charakterisiert sind und gleichzeitig keine qualitativ hochwertigen Daten zur Wirksamkeit symptomatischer Therapien existieren. So finden Levodopa und Dopamin-Agonisten bei der PSP zwar Anwendung, ein Wirknachweis wurde jedoch nie systematisch erbracht (Nieforth et al. 1993). Ebenso lässt das Fehlen von Biomarkern, die eine sichere Bestimmung der zugrundeliegenden Pathologie *ante mortem* erlauben offen, wie intensiv weitere seltene Differentialdiagnosen wie z.B. die Niemann-Pick'sche Erkrankung Typ C bei Patient:innen mit der klinischen Verdachtsdiagnose PSP auszuschließen sind (Kumar et al. 2016).

Eine besondere Herausforderung stellt auch die interdisziplinäre Betreuung der Patient:innen nach Diagnosestellung dar. Während supportive Therapiemaßnahmen wie Logopädie oder Physiotherapie mittlerweile regelhaft Anwendung finden, besteht weitgehend Unklarheit, inwiefern z.B. auch psychotherapeutischer Behandlungsbedarf nach Mitteilung dieser schnell verlaufenden neurodegenerativen Erkrankung herrscht. Auch Behandlungsmöglichkeiten und -bedarfe in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung sind bislang kaum erforscht.

## 4.1. DIFFERENTIALDIAGNOSE DER PSP

Die 2017 veröffentlichten klinischen Diagnosekriterien der PSP ermöglichen eine syndromale Klassifikation der Erkrankung und decken ein deutlich breiteres klinisches Spektrum ab als die vorangegangenen PSP Kriterien von Litvan et al. (Litvan et al. 1996, Hoglinger et al. 2017). Insbesondere der Verzicht auf das zuvor strikte Zeitkriterium mit Blickparese und/oder Sturzereignissen binnen des ersten Jahres der klinischen Symptomatik ermöglicht die Erfassung klinischer Phänotypen über das Richardson Syndrom hinaus. Nach wie vor ist die Präzision der klinischen Diagnose jedoch eingeschränkt, und zusätzliche Befunde wie Atrophiemuster im MRT (Kolibri-Zeichen) oder ein regionaler Hypometabolismus im FDG-PET sind unterstützend, aber ebenfalls von moderater Sensitivität (Mueller et al. 2018, Walker et al. 2018). Hilfreich zur Differenzierung von nicht-Tauopathien wie der Multisystematrophie oder der Parkinson-Krankheit kann ein Tau-PET sein, wobei diese Untersuchungsmodalität nicht in der Fläche verfügbar und bislang auch nicht hinreichend mit histopathologisch kontrollierten Studien evaluiert ist (Brendel et al. 2020). Die Ambulanz für atypische Bewegungsstörungen war aufgrund des deutlichen PSP-Schwerpunktes an mehreren Studien zur Differentialdiagnose der PSP beteiligt, die nachfolgend zusammengefasst sind.

Vor dem Hintergrund der diagnostischen Unsicherheit spielt die Identifikation potenziell behandelbarer Differentialdiagnosen der PSP im klinischen Alltag eine große Rolle. Wenig etabliert ist hierbei der Ausschluss einer Niemann-Pick Erkrankung vom Typ C (NPC), die sich phänotypisch ebenfalls mit einer vertikalen Blickparese manifestieren kann. Zwar ist ein spätes Auftreten in der 6. Dekade für die Erkrankung nicht typisch, wurde jedoch in Einzelfällen beschrieben (Kumar et al. 2016). Um die Relevanz dieser Differentialdiagnose im klinischen Versorgungsalltag zu untersuchen, erfolgte federführend durch die Kollegen am Klinikum Rechts der Isar in München eine genetische Untersuchung der NPC1 und NPC2 Gene an einem Kollektiv von Patient:innen mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, wozu wir den Großteil der PSP-Kohorte (n=94) beisteuerten. Bei keinem der untersuchten Patient:innen konnte die Erkrankung nachgewiesen werden, sodass davon auszugehen ist, dass der Niemann-Pick Erkrankung keine wesentliche Rolle in der klinischen Differentialdiagnostik der PSP zukommt (Zech, **Nübling** et al. 2013).

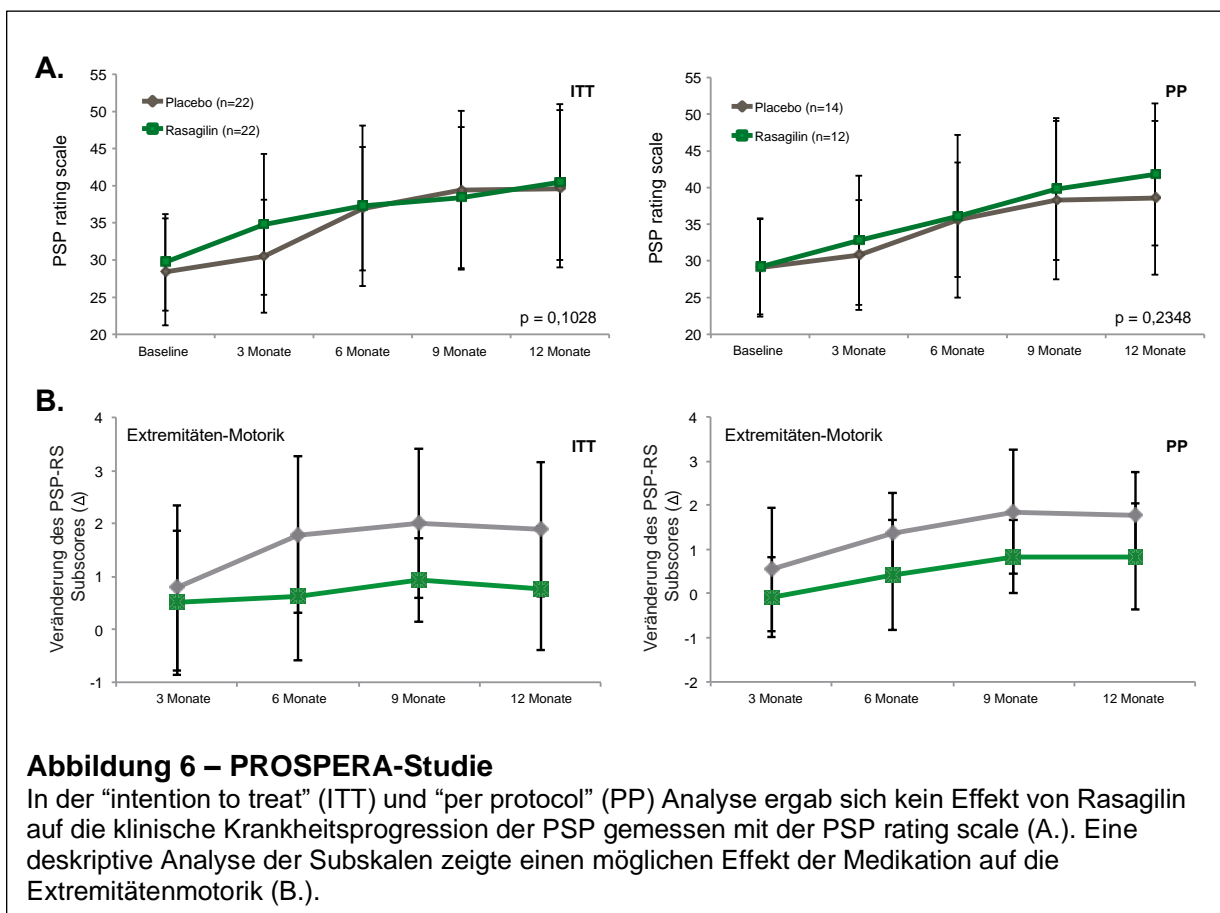
Weiter waren wir an Untersuchungen beteiligt, die die Wertigkeit des F<sup>18</sup>-Fluordesoxyglucose-PET (FDG-PET) zur Identifikation von Tauopathien untersuchten. Hier konnte gezeigt werden, dass das regionale Verteilungsmuster des FDG-Hypometabolismus einen hohen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer 4-Repeat-Tauopathie hat (Beyer, **Nübling** et al. 2018). Eine wesentliche Limitation dieser Untersuchung war jedoch, dass die Diagnosen PSP und CBD nur klinisch nach etablierten diagnostischen Kriterien gestellt werden konnten, sodass eine definitive histopathologische Korrelation nicht möglich war.

Darüber hinaus waren wir auch an einer Untersuchung zur differentialdiagnostischen Wertigkeit der Ganganalyse bei PSP beteiligt. Hier wurden 38 Patient:innen mit PSP und 27 Patient:innen mit Normaldruck-Hydrocephalus hinsichtlich verschiedener Parameter der Ganganalyse verglichen. Wesentlicher Erkenntnisgewinn dieser Untersuchung war, dass Patient:innen mit einer PSP selbst im Frühstadium der Erkrankung (PSP rating scale  $31,9 \pm 8,9$ , MMSE  $27,3 \pm 3,1$ ) eine starke Beeinträchtigung der Geschwindigkeit und Schrittlänge bei kognitivem Dual-Task aufwiesen. Diese starke Anfälligkeit des Gangbildes bei kognitiver Ablenkung kann einen Beitrag zum Verständnis der hohen Sturzanfälligkeit bei PSP-Patient:innen leisten. In dieser Untersuchung gelang anhand dieser Befunde problemlos die

Differenzierung der PSP von Patient:innen, die an einem Normaldruck-Hydrocephalus litten; ob auch eine Differenzierung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen möglich ist, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

## 4.2. PHARMAKOLOGISCHE UND SUPPORTIVE THERAPIE DER PSP

Bis heute existiert keine nachweisbar wirksame symptomatische oder verlaufsmodifizierende Therapie der PSP. Die Anwendung dopaminerger Substanzen stützt sich auf Fallberichte bzw. Fallserien sowie die klinische Erfahrung, der zufolge Levodopa und andere dopaminerge Substanzen zu einer mäßigen und nur transienten Besserung motorischer Symptome der PSP führen können (Nieforth et al. 1993). Um eine Datengrundlage für die Behandlung der PSP mit dopaminergen Substanzen zu schaffen, führten wir in der Ambulanz für atypische Parkinson-Syndrome die PROSPERA Studie durch. In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurde der Effekt von Rasagilin 1mg/Tag auf die Krankheitsprogression der PSP untersucht. Die Studie wurde von Prof. Dr. Stefan Lorenzl als IIT initiiert und erhielt Sponsoring durch die Firma TEVA Pharmaceuticals (Petah Tikva, Israel). Im Sinne des für eine monozentrische Studie ehrgeizigen Rekrutierungsziels von 120 Probanden konnten in der



### Abbildung 6 – PROSPERA-Studie

In der "intention to treat" (ITT) und "per protocol" (PP) Analyse ergab sich kein Effekt von Rasagilin auf die klinische Krankheitsprogression der PSP gemessen mit der PSP rating scale (A.). Eine deskriptive Analyse der Subskalen zeigte einen möglichen Effekt der Medikation auf die Extremitätenmotorik (B.).

Ambulanz über einen Zeitraum von 22 Monaten 111 Patienten gescreent werden. Dennoch verfehlte die Studie letztlich mit 44 Teilnehmer:innen ihr Rekrutierungsziel deutlich, nicht zuletzt da in zunehmendem Maße Rasagilin bereits vorab von vorbehandelnden Kolleg:innen verordnet worden war (Nuebling et al. 2016). Entsprechend der somit geringen Power zeigte sich kein Effekt der Medikation auf den kombinierten primären Endpunkt (Progression des PSP rating scale und Notwendigkeit einer Erhöhung der Levodopa-Medikation;  $\chi^2$  (df = 2) = 1.40,



$p = 0.496$ ; siehe Abbildung 6). Auch die sekundären Endpunkte Kognition, Depression, Posturographie und Mobilität (Erhebung via Tagebuch) zeigten keinen signifikanten Effekt der Studienmedikation. Deskriptiv war in der motorischen Subskala des PSP rating scale eine Verbesserung der Extremitäten-Motorik erkennbar, wobei dies aufgrund des insgesamt negativen Studienergebnisses nicht dezidiert statistisch untersucht wurde. Die Verträglichkeit der Medikation war insgesamt gut, lediglich Halluzinationen wurden in der Behandlungsgruppe tendenziell häufiger beobachtet (1% vs 8%).

Wenngleich sich aus den vorhandenen Daten keine Behandlungsempfehlung ableiten lässt, kann die Feststellung eines möglichen Effekts auf die Extremitäten-Motorik selbst in der geringen Fallzahl der PROSPERA-Studie zur präziseren Definition primärer Endpunkte in zukünftigen pharmakologischen Studien speziell mit dopaminergem Medikation bei PSP dienen.

In Anbetracht der raschen Krankheitsprogression, der vielgestaltigen Symptomatik und dem Fehlen verlaufsmodifizierender Behandlungsstrategien kommt der symptomatischen Behandlung von PSP- Patient:innen eine besondere Bedeutung zu. Relativ wenig Aufmerksamkeit erfuhren bislang in diesem Zusammenhang palliativmedizinische Themen. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Palliativmedizin analysierten wir Aufnahmegründe von 35 PSP- Patient:innen auf die Palliativstation des Klinikums der Universität München. Hier zeigte sich, dass Schluckstörungen, Stürze/Immobilität, Schmerzen und eine depressive Stimmungslage zu den häufigsten Aufnahmegründen zählten (Bukki, **Nübling** et al. 2016). Die Mehrzahl der Patient:innen (75%) konnten nach der Behandlung wieder ins häusliche Umfeld entlassen werden. Wenngleich bei ca. 2/3 der Patient:innen eine Stabilisierung des Zustandes gelang, zeigten sich viele der zur Aufnahme führenden Symptome als therapieresistent. Dies verdeutlicht den weiterhin hohen Bedarf an Untersuchungen zur Optimierung der symptomatischen Therapie bei fortgeschrittener PSP.

Ein weiterer, bislang wenig beachteter Aspekt der PSP ist die Krankheitsverarbeitung. Im Rahmen der klinischen Ambulanztätigkeit fiel uns ein hoher Anteil an Patient:innen auf, die zumindest passive Suizidgedanken äußerten (35%, 11/31 Patient:innen; unpublizierte Daten). Eine hierdurch angeregte Untersuchung in Zusammenarbeit mit einer schweizerischen Sterbehilfe-Organisation zeigte, dass Menschen mit atypischen Parkinson-Syndromen einen relevanten Anteil der dort begleiteten assistierten Suizide ausmachten (3,6%) und ebenso häufig vertreten waren wie Patient:innen, die an einer Parkinson-Krankheit litten (**Nuebling et al. 2021**). Auffallend war, dass – im Gegensatz zur Parkinson-Krankheit – dass Gesuch zum assistierten Suizid meist früh nach Diagnosestellung gestellt wurde; bei fast der Hälfte der Patient:innen erfolgte dies binnen des ersten Jahres. In einer Vielzahl von Fällen gaben die Patient:innen eine relevante Beeinträchtigung durch potenziell behandelbare Symptome wie z.B. Schmerzen (45,9% der Patient:innen) an. Diese Daten verdeutlichen, dass sowohl auf der Ebene der symptomatischen Behandlung als auch hinsichtlich der psychosozialen Betreuung von Menschen mit einer PSP noch erheblicher Verbesserungsbedarf besteht.

Insgesamt verdeutlichen die hier gewonnenen Erkenntnisse das Potenzial der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Palliativmedizin bei der Versorgung von Patient:innen mit einer PSP. Wenngleich die PROSPERA-Studie nicht den erhofften Wirknachweis einer symptomatischen dopaminergen Therapie erbringen konnte, lieferte sie doch eine Datengrundlage zur besseren Planung und Endpunktbestimmung zukünftiger klinisch-pharmakologischer Studien.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ungeachtet des enormen Wissenszuwachses speziell in den vergangenen zwei Jahrzehnten stellen uns neurodegenerative Erkrankungen weiterhin in vielen Bereichen – von der Pathophysiologie bis zur medizinischen Versorgungsstruktur – vor enorme Herausforderungen. Wenngleich gerade die Pathophysiologie dieser Erkrankungen immer präziser und umfassender charakterisiert wird, verdeutlicht das Fehlen verlaufsmodifizierender Therapien für Tauopathien und Synukleinopathien, dass das komplexe Zusammenspiel der zahlreichen potenziell krankheitsrelevanten Einflussfaktoren weiterhin unzureichend verstanden ist.

Insbesondere der im Rahmen dieser Arbeit dargestellte differenzielle Effekt der Phosphorylierung auf die Aggregationsneigung und Membranaffinität der Proteine Tau und  $\alpha$ Syn kann hierzu einen Beitrag leisten. Die Beobachtung, dass durch Phosphorylierung und limitierte Proteolyse die Aggregationsneigung in Gegenwart dreiwertiger Metallionen bei beiden Proteinen deutlich gesteigert ist, schafft eine Verbindung zwischen früher Oligomer-Bildung und dem vielfach mit Neurodegeneration in Zusammenhang gebrachten oxidativen Stress. Der differentielle Effekt der Phosphorylierung auf die Membranbindung dieser Oligomere mit erhöhter Membranaffinität des Tau-Proteins und verminderter Affinität für  $\alpha$ Syn kann auf unterschiedliche toxische Wirkungen dieser Oligomere hinweisen. Insgesamt unterstreichen diese Beobachtungen, dass Metallionen-induzierte Oligomere eine lohnende Zielstruktur der experimentell-pharmakologischen Entwicklung darstellen.

Für die klinische Versorgung von Menschen mit einer Progressiven Supranukleären Blickparese leistet die Arbeit einen Beitrag zur Differentialdiagnostik und regt Verbesserungen in der psychosozialen Versorgung von Menschen mit atypischen Parkinson-Syndromen an. Die Mitwirkung an Projekten zur Evaluation von FDG-PET und Ganganalyse in der Differentialdiagnose der PSP liefert weitere diagnostische Optionen im klinischen Versorgungsalltag. Eine Verbesserung der pharmakologischen Therapie konnte mit der PROSPERA-Studie zur Erprobung von Rasagilin bei PSP aufgrund des fehlenden Wirknachweises zwar nicht erbracht werden; jedoch liefert die Studie wertvolle Daten zur Planung zukünftiger pharmakologischer Studien, sowie erste Sicherheitsdaten zur Anwendung dopaminergischer Substanzen bei PSP. Die Beobachtung eines hohen Anteils atypischer Parkinson-Syndrome bei assistierten Suiziden, und insbesondere die hier festgestellte frühe Antragsstellung meist im ersten Jahr nach Diagnosestellung, mahnt eine ausführlichere Untersuchung psychosozialer Belastungsfaktoren bei atypischen Parkinson-Syndromen im Umfeld der Diagnosestellung sowie eine aktive Exploration von Suizidalität in diesen Situationen an.

Ebenfalls auf eine Verbesserung der Patientenversorgung ausgerichtet sind die Untersuchungen zur Alzheimer-Demenz bei Menschen mit einem Down-Syndrom. Die Etablierung der ersten neurologisch geführten Ambulanz speziell für dieses Krankheitsbild erforderte klinische Grundlagenarbeit wie die Etablierung eines zuverlässigen Diagnose-Algorithmus für die Alzheimer-Demenz bei Trisomie 21. Um Menschen mit einem Down-Syndrom Zugang zu internationaler Forschungsentwicklung zu ermöglichen, war zudem die Verfügbarmachung international etablierter Skalen wie der CAMDEX-DS notwendig. Aufbauend auf diese Vorarbeiten gelang ein erster wichtiger Beitrag zur Charakterisierung diagnostischer und prognostischer Biomarker, speziell der Neurofilament-Leichtkette im Blutplasma, im Rahmen einer internationalen Kollaboration.

Insgesamt leistet die hier vorgestellte Arbeit einen Beitrag zum Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen, speziell der Tauopathien, sowohl auf der Ebene der molekularen Pathophysiologie als auch hinsichtlich des Versorgungsbedarfs und -von Therapieoptionen im klinischen Alltag.

## 6. LITERATUR

Asahina, M., Y. Yoshiyama and T. Hattori (2001). "Expression of matrix metalloproteinase-9 and urinary-type plasminogen activator in Alzheimer's disease brain." Clin Neuropathol **20**(2): 60-63.

Aschenbrenner, A. J., R. A. Baksh, B. Benejam, J. A. Beresford-Webb, A. Coppus, J. Fortea, B. L. Handen, S. Hartley, E. Head, J. Jaeger, J. Levin, S. V. Loosli, A. S. Rebillat, S. Sacco, F. A. Schmitt, K. E. Thurlow, S. Zaman, J. Hassenstab and A. Strydom (2021). "Markers of early changes in cognition across cohorts of adults with Down syndrome at risk of Alzheimer's disease." Alzheimers Dement (Amst) **13**(1): e12184.

Backstrom, J. R., G. P. Lim, M. J. Cullen and Z. A. Tokes (1996). "Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is synthesized in neurons of the human hippocampus and is capable of degrading the amyloid-beta peptide (1-40)." J Neurosci **16**(24): 7910-7919.

Bader, B., **G. Nubling**, A. Mehle, S. Nobile, H. Kretzschmar and A. Giese (2011). "Single particle analysis of tau oligomer formation induced by metal ions and organic solvents." Biochem Biophys Res Commun **411**(1): 190-196.

Basurto-Islas, G., J. Luna-Munoz, A. L. Guillozet-Bongaarts, L. I. Binder, R. Mena and F. Garcia-Sierra (2008). "Accumulation of aspartic acid421- and glutamic acid391-cleaved tau in neurofibrillary tangles correlates with progression in Alzheimer disease." J Neuropathol Exp Neurol **67**(5): 470-483.

Bateman, R. J., T. L. Benzinger, S. Berry, D. B. Clifford, C. Duggan, A. M. Fagan, K. Fanning, M. R. Farlow, J. Hassenstab, E. M. McDade, S. Mills, K. Paumier, M. Quintana, S. P. Salloway, A. Santacruz, L. S. Schneider, G. Wang, C. Xiong and D.-T. P. C. f. t. D. I. A. Network (2017). "The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model." Alzheimers Dement **13**(1): 8-19.

Bateman, R. J., C. Xiong, T. L. Benzinger, A. M. Fagan, A. Goate, N. C. Fox, D. S. Marcus, N. J. Cairns, X. Xie, T. M. Blazey, D. M. Holtzman, A. Santacruz, V. Buckles, A. Oliver, K. Moulder, P. S. Aisen, B. Ghetti, W. E. Klunk, E. McDade, R. N. Martins, C. L. Masters, R. Mayeux, J. M. Ringman, M. N. Rossor, P. R. Schofield, R. A. Sperling, S. Salloway, J. C. Morris and N. Dominantly Inherited Alzheimer (2012). "Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease." N Engl J Med **367**(9): 795-804.

Beyer, L., J. Meyer-Wilmes, S. Schonecker, J. Schnabel, E. Brendel, C. Prix, **G. Nubling**, M. Unterrainer, N. L. Albert, O. Pogarell, R. Perneczky, C. Catak, K. Burger, P. Bartenstein, K. Botzel, J. Levin, A. Rominger and M. Brendel (2018). "Clinical Routine FDG-PET Imaging of Suspected Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: A Gatekeeper for Subsequent Tau-PET Imaging?" Front Neurol **9**: 483.

Bieschke, J., A. Giese, W. Schulz-Schaeffer, I. Zerr, S. Poser, M. Eigen and H. Kretzschmar (2000). "Ultrasensitive detection of pathological prion protein aggregates by dual-color scanning for intensely fluorescent targets." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(10): 5468-5473.

Birks, J. S. and R. J. Harvey (2018). "Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease." Cochrane Database Syst Rev **6**: CD001190.

Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." Acta Neuropathol **82**(4): 239-259.

Braak, H., K. Del Tredici, U. Rub, R. A. de Vos, E. N. Jansen Steur and E. Braak (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." Neurobiol Aging **24**(2): 197-211.

Brendel, M., H. Barthel, T. van Eimeren, K. Marek, L. Beyer, M. Song, C. Palleis, M. Gehmeyr, U. Fietzek, G. Respondek, J. Sauerbeck, A. Nitschmann, C. Zach, J. Hammes, M. T. Barbe, O. Onur, F. Jessen, D. Saur, M. L. Schroeter, J. J. Rumpf, M. Rullmann, A. Schildan, M. Patt, B. Neumaier, O. Barret, J. Madonia, D. S. Russell, A. Stephens, S. Roeber, J. Herms, K. Botzel, J. Classen, P. Bartenstein, V. Villemagne, J. Levin, G. U. Hoglinger, A. Drzezga, J. Seibyl and O. Sabri (2020). "Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy." JAMA Neurol **77**(11): 1408-1419.

Budimir, A. (2011). "Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy." Acta Pharm **61**(1): 1-14.

Buee, L. and A. Delacourte (1999). "Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease." Brain Pathol **9**(4): 681-693.

Bukki, J., **G. Nubling** and S. Lorenzl (2016). "Managing Advanced Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration in a Palliative Care Unit: Admission Triggers and Outcomes." Am J Hosp Palliat Care **33**(5): 477-482.

Campion, D., C. Dumanchin, D. Hannequin, B. Dubois, S. Belliard, M. Puel, C. Thomas-Anterion, A. Michon, C. Martin, F. Charbonnier, G. Raux, A. Camuzat, C. Penet, V. Mesnage, M. Martinez, F. Clerget-Darpoux, A. Brice and T. Frebourg (1999). "Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum." Am J Hum Genet **65**(3): 664-670.

Carmona-Iragui M., A. D., Barroeta I., Videla L., Munoz L., van Pelt, K., Schmitt F., Lightner D., Koehl L., Sacco S., Mirchner C., Pape S., **Nübling G.**, Levin J., Zaman S., Strydom A., Rebillat A., Head E., Blesa R., Lleo A., Fortea J. (2021). "Prognostic performance and longitudinal changes in plasma Neurofilament light levels in adults with Down syndrome: a multicentre longitudinal study " Lancet Neurol **accepted for publication**.

Chhatwal, J. P., A. P. Schultz, Y. Dang, B. Ostaszewski, L. Liu, H. S. Yang, K. A. Johnson, R. A. Sperling and D. J. Selkoe (2020). "Plasma N-terminal tau fragment levels predict future cognitive decline and neurodegeneration in healthy elderly individuals." Nat Commun **11**(1): 6024.

Chirita, C. N., M. Necula and J. Kuret (2003). "Anionic micelles and vesicles induce tau fibrillization in vitro." J Biol Chem **278**(28): 25644-25650.

Coppus, A. M., H. M. Evenhuis, G. J. Verberne, F. E. Visser, B. A. Oostra, P. Eikelenboom, W. A. van Gool, A. C. Janssens and C. M. van Duijn (2008). "Survival in elderly persons with Down syndrome." J Am Geriatr Soc **56**(12): 2311-2316.

Davidson, Y. S., A. Robinson, V. P. Prasher and D. M. A. Mann (2018). "The age of onset and evolution of Braak tangle stage and Thal amyloid pathology of Alzheimer's disease in individuals with Down syndrome." Acta Neuropathol Commun **6**(1): 56.

Doody, R. S., R. G. Thomas, M. Farlow, T. Iwatsubo, B. Vellas, S. Joffe, K. Kieburtz, R. Raman, X. Sun, P. S. Aisen, E. Siemers, H. Liu-Seifert, R. Mohs, C. Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering and G. Solanezumab Study (2014). "Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease." N Engl J Med **370**(4): 311-321.

Fonseca, L. M., G. G. Haddad, G. P. Mattar, M. C. Oliveira, S. S. Simon, L. M. Guilhoto, G. F. Busatto, S. Zaman, A. J. Holland, M. Q. Hoexter and C. M. Bottino (2019). "The validity and reliability of the CAMDEX-DS for assessing dementia in adults with Down syndrome in Brazil." Braz J Psychiatry **41**(3): 225-233.

Fonseca, L. M., C. Padilla, E. Jones, N. Neale, G. G. Haddad, G. P. Mattar, E. Barros, I. C. H. Clare, G. F. Busatto, C. M. C. Bottino, M. Q. Hoexter, A. J. Holland and S. Zaman (2020). "Amnestic and non-amnestic symptoms of dementia: An international study of Alzheimer's disease in people with Down's syndrome." Int J Geriatr Psychiatry **35**(6): 650-661.

Fortea, J., M. Carmona-Iragui, B. Benejam, S. Fernandez, L. Videla, I. Barroeta, D. Alcolea, J. Pegueroles, L. Munoz, O. Belbin, M. J. de Leon, A. M. Maceski, C. Hirtz, J. Clarimon, S. Videla, C. Delaby, S. Lehmann, R. Blesa and A. Lleo (2018). "Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study." Lancet Neurol **17**(10): 860-869.

Fortea, J., E. Vilaplana, M. Carmona-Iragui, B. Benejam, L. Videla, I. Barroeta, S. Fernandez, M. Altuna, J. Pegueroles, V. Montal, S. Valldeneu, S. Gimenez, S. Gonzalez-Ortiz, L. Munoz, T. Estelles, I. Illan-Gala, O. Belbin, V. Camacho, L. R. Wilson, T. Annus, R. S. Osorio, S. Videla, S. Lehmann, A. J. Holland, D. Alcolea, J. Clarimon, S. H. Zaman, R. Blesa and A. Lleo (2020). "Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study." Lancet **395**(10242): 1988-1997.

Friedrich, I., K. Reimann, S. Jankuhn, E. Kirilina, J. Stieler, M. Sonntag, J. Meijer, N. Weiskopf, T. Reinert, T. Arendt and M. Morawski (2021). "Cell specific quantitative iron mapping on brain slices by immuno-microPIXE in healthy elderly and Parkinson's disease." Acta Neuropathol Commun **9**(1): 47.

Glabe, C. G. and R. Kaye (2006). "Common structure and toxic function of amyloid oligomers implies a common mechanism of pathogenesis." Neurology **66**(2 Suppl 1): S74-78.

Gorell, J. M., C. C. Johnson, B. A. Rybicki, E. L. Peterson, G. X. Kortsha, G. G. Brown and R. J. Richardson (1997). "Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease." Neurology **48**(3): 650-658.

Heit, B., T. Yeung and S. Grinstein (2011). "Changes in mitochondrial surface charge mediate recruitment of signaling molecules during apoptosis." Am J Physiol Cell Physiol **300**(1): C33-41.

Hogen, T., J. Levin, F. Schmidt, M. Caruana, N. Vassallo, H. Kretzschmar, K. Botzel, F. Kamp and A. Giese (2012). "Two different binding modes of alpha-synuclein to lipid vesicles depending on its aggregation state." Biophys J **102**(7): 1646-1655.

Hoglinger, G. U., G. Respondek, M. Stamelou, C. Kurz, K. A. Josephs, A. E. Lang, B. Mollenhauer, U. Muller, C. Nilsson, J. L. Whitwell, T. Arzberger, E. Englund, E. Gelpi, A. Giese, D. J. Irwin, W. G. Meissner, A. Pantelyat, A. Rajput, J. C. van Swieten, C. Troakes, A. Antonini, K. P. Bhatia, Y. Bordelon, Y. Compta, J. C. Corvol, C. Colosimo, D. W. Dickson, R. Dodel, L. Ferguson, M. Grossman, J. Kassubek, F. Krismer, J. Levin, S. Lorenzl, H. R. Morris, P. Nestor, W. H. Oertel, W. Poewe, G. Rabinovici, J. B. Rowe, G. D. Schellenberg, K. Seppi, T. van Eimeren, G. K. Wenning, A. L. Boxer, L. I. Golbe, I. Litvan and P. S. P. S. G. Movement Disorder Society-endorsed (2017). "Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria." Mov Disord **32**(6): 853-864.

Holland, A. B., S.L. (2009). The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS). Neuropsychological Assessments of Dementia in Down Syndrome and Intellectual Disabilities. V. P. Prasher. London, Springer Verlag.

Huang, K. L., K. J. Lin, I. T. Hsiao, H. C. Kuo, W. C. Hsu, W. L. Chuang, M. P. Kung, S. P. Wey, C. J. Hsieh, Y. Y. Wai, T. C. Yen and C. C. Huang (2013). "Regional amyloid deposition in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease evaluated by [18F]AV-45 positron emission tomography in Chinese population." PLoS One **8**(3): e58974.

Hutton, M., C. L. Lendon, P. Rizzu, M. Baker, S. Froelich, H. Houlden, S. Pickering-Brown, S. Chakraverty, A. Isaacs, A. Grover, J. Hackett, J. Adamson, S. Lincoln, D. Dickson, P. Davies, R. C. Petersen, M. Stevens, E. de Graaff, E. Wauters, J. van Baren, M. Hillebrand, M. Jooose, J. M. Kwon, P. Nowotny, L. K. Che, J. Norton, J. C. Morris, L. A. Reed, J. Trojanowski, H. Basun, L. Lannfelt, M. Neystat, S. Fahn, F. Dark, T. Tannenberg, P. R. Dodd, N. Hayward, J. B. Kwok, P. R. Schofield, A. Andreadis, J. Snowden, D. Craufurd, D. Neary, F. Owen, B. A. Oostra, J. Hardy, A. Goate, J. van Swieten, D. Mann, T. Lynch and P. Heutink (1998). "Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17." Nature **393**(6686): 702-705.

Jack, C. R., Jr., D. A. Bennett, K. Blennow, M. C. Carrillo, H. H. Feldman, G. B. Frisoni, H. Hampel, W. J. Jagust, K. A. Johnson, D. S. Knopman, R. C. Petersen, P. Scheltens, R. A. Sperling and B. Dubois (2016). "A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers." Neurology **87**(5): 539-547.

Janelidze, S., E. Stomrud, R. Smith, S. Palmqvist, N. Mattsson, D. C. Airey, N. K. Proctor, X. Chai, S. Shcherbinin, J. R. Sims, G. Triana-Baltzer, C. Theunis, R. Slemmon, M. Mercken, H. Kolb, J. L. Dage and O. Hansson (2020). "Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease." Nat Commun **11**(1): 1683.

Kostka, M., T. Hogen, K. M. Danzer, J. Levin, M. Habeck, A. Wirth, R. Wagner, C. G. Glabe, S. Finger, U. Heinzelmann, P. Garidel, W. Duan, C. A. Ross, H. Kretzschmar and A. Giese (2008). "Single particle characterization of iron-induced pore-forming alpha-synuclein oligomers." J Biol Chem **283**(16): 10992-11003.

Krewski, D., R. A. Yokel, E. Nieboer, D. Borchelt, J. Cohen, J. Harry, S. Kacew, J. Lindsay, A. M. Mahfouz and V. Rondeau (2007). "Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide." J Toxicol Environ Health B Crit Rev **10 Suppl 1**: 1-269.

Kumar, N., P. Rizek, Y. Mohammad and M. Jog (2016). "Pearls & Oysters: Niemann-Pick disease type C in a 65-year-old patient." Neurology **87**(8): e79-81.

Leekumjorn, S. and A. K. Sum (2007). "Molecular characterization of gel and liquid-crystalline structures of fully hydrated POPC and POPE bilayers." J Phys Chem B **111**(21): 6026-6033.

Leicht, H., S. Heinrich, D. Heider, C. Bachmann, H. Bickel, H. van den Bussche, A. Fuchs, M. Lupp, W. Maier, E. Mosch, M. Pentzek, S. G. Rieder-Heller, F. Tebarth, J. Werle, S. Weyerer, B. Wiese, T. Zimmermann, H. H. König and g. AgeCoDe study (2011). "Net costs of dementia by disease stage." Acta Psychiatr Scand **124**(5): 384-395.

Lemere, C. A., J. S. Munger, G. P. Shi, L. Natkin, C. Haass, H. A. Chapman and D. J. Selkoe (1995). "The lysosomal cysteine protease, cathepsin S, is increased in Alzheimer's disease and Down syndrome brain. An immunocytochemical study." Am J Pathol **146**(4): 848-860.

Levin, J., T. Hogen, A. S. Hillmer, B. Bader, F. Schmidt, F. Kamp, H. A. Kretschmar, K. Botzel and A. Giese (2011). "Generation of ferric iron links oxidative stress to alpha-synuclein oligomer formation." J Parkinsons Dis **1**(2): 205-216.

Levin, J., S. Maass, M. Schuberth, A. Giese, W. H. Oertel, W. Poewe, C. Trenkwalder, G. K. Wenning, U. Mansmann, M. Sudmeyer, K. Eggert, B. Mollenhauer, A. Lipp, M. Lohle, J. Classen, A. Munchau, J. Kassubek, F. Gandor, D. Berg, S. Egert-Schwender, C. Eberhardt, F. Paul, K. Botzel, B. Ertl-Wagner, H. J. Huppertz, I. Ricard, G. U. Hoglinger and P. S. Group (2019). "Safety and efficacy of epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet Neurol **18**(8): 724-735.

Li, L., R. Shi, J. Gu, Y. C. Tung, Y. Zhou, D. Zhou, R. Wu, D. Chu, N. Jin, K. Deng, J. Xu, C. X. Gong, K. Iqbal and F. Liu (2021). "Alzheimer's disease brain contains tau fractions with differential prion-like activities." Acta Neuropathol Commun **9**(1): 28.

Litvan, I., Y. Agid, D. Calne, G. Campbell, B. Dubois, R. C. Duvoisin, C. G. Goetz, L. I. Golbe, J. Grafman, J. H. Growdon, M. Hallett, J. Jankovic, N. P. Quinn, E. Tolosa and D. S. Zee (1996). "Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop." Neurology **47**(1): 1-9.

Loosli, S. V., L. Schmidt, **G. Nubling**, E. Wlasich, C. Prix, A. Danek and J. Levin (2021). "[Cognition in Down's Syndrome: Development across the Life Span and Neuropsychological Assessment in Adults]." Fortschr Neurol Psychiatr **89**(9): 433-444.

Lorenzl, S., D. S. Albers, N. Relkin, T. Ngyuen, S. L. Hilgenberg, J. Chirichigno, M. E. Cudkowicz and M. F. Beal (2003). "Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with Alzheimer's disease." Neurochem Int **43**(3): 191-196.

Marti, M. J., E. Tolosa and J. Campdelacreu (2003). "Clinical overview of the synucleinopathies." Mov Disord **18 Suppl 6**: S21-27.

McCarron, M., P. McCallion, E. Reilly and N. Mulryan (2014). "A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome." J Intellect Disabil Res **58**(1): 61-70.

Montal, V., I. Barroeta, A. Bejanin, J. Pegueroles, M. Carmona-Iragui, M. Altuna, B. Benejam, L. Videla, S. Fernandez, C. Padilla, M. R. Aranha, M. F. Iulita, D. Vidal-Pineiro, D. Alcolea, R. Blesa, A. Lleo, J. Fortea and I. Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging (2021). "Metabolite Signature of Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome." Ann Neurol **90**(3): 407-416.

Morena, F., C. Argentati, R. Trotta, L. Crispoltoni, A. Stabile, A. Pistilli, A. di Baldassarre, R. Calafiore, P. Montanucci, G. Basta, A. Pedrinolla, N. Smania, M. Venturelli, F. Schena, F. Naro, C. Emiliani, M. Rende and S. Martino (2017). "A Comparison of Lysosomal Enzymes Expression Levels in Peripheral Blood of Mild- and Severe-Alzheimer's Disease and MCI Patients: Implications for Regenerative Medicine Approaches." Int J Mol Sci **18**(8).

Mueller, C., A. Hussl, F. Krismer, B. Heim, P. Mahlknecht, M. Nocker, C. Scherfler, K. Mair, R. Esterhammer, M. Schocke, G. K. Wenning, W. Poewe and K. Seppi (2018). "The diagnostic accuracy of the hummingbird and morning glory sign in patients with neurodegenerative parkinsonism." Parkinsonism Relat Disord **54**: 90-94.

Nagle, J. F., P. Cognet, F. G. Dupuy and S. Tristram-Nagle (2019). "Structure of gel phase DPPC determined by X-ray diffraction." Chem Phys Lipids **218**: 168-177.

Nieforth, K. A. and L. I. Golbe (1993). "Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy." Clin Neuropharmacol **16**(4): 338-346.

**Nubling, G.**, J. Levin, B. Bader, L. Israel, K. Botzel, S. Lorenzl and A. Giese (2012). "Limited cleavage of tau with matrix-metalloproteinase MMP-9, but not MMP-3, enhances tau oligomer formation." Exp Neurol **237**(2): 470-476.

**Nubling, G.**, S. V. Loosli, E. Wlasich, C. Prix, S. Schonecker, L. Freudelsperger, N. Smrzka, A. M. Strydom, S. H. Zaman, B. Benejam, J. Missios, R. Meister, A. Danek and J. Levin (2020). "[A German version of the Cambridge examination for mental disorders of older people with Down's syndrome and others with intellectual disabilities : A diagnostic procedure for detecting dementia in people with Down's syndrome]." Z Gerontol Geriatr **53**(6): 546-551.

**Nubling, G.**, M. Schuberth, K. Feldmer, A. Giese, L. M. Holdt, D. Teupser and S. Lorenzl (2017). "Cathepsin S increases tau oligomer formation through limited cleavage, but only IL-6, not cathepsin S serum levels correlate with disease severity in the neurodegenerative tauopathy progressive supranuclear palsy." Exp Brain Res **235**(8): 2407-2412.

**Nübling G.**, Giese A. (2014). Chapter 15 - Scanning for Intensely Fluorescent Targets (SIFT) in the Study of Protein Aggregation at the Single-Particle Level. Bio-nanoimaging Y. L. L. Vladimir N. Uversky, Academic Press: 167-176.

**Nübling G.**, Wagemann O., Loosli S., Wlasich E., Danek A., Levin J. (2022). "[Diagnosing Alzheimer Dementia in People with Down Syndrome in Accordance with ICD, DSM V and A/T/N System] German." Fortschr Neurol Psychiatr **90**: 1-5.

**Nubling, G.**, J. Levin, B. Bader, S. Lorenzl, A. Hillmer, T. Hogen, F. Kamp and A. Giese (2014). "Modelling Ser129 phosphorylation inhibits membrane binding of pore-forming alpha-synuclein oligomers." PLoS One **9**(6): e98906.

**Nuebling, G.**, M. Hensler, S. Paul, A. Zwergal, A. Crispin and S. Lorenzl (2016). "PROSPERA: a randomized, controlled trial evaluating rasagiline in progressive supranuclear palsy." J Neurol **263**(8): 1565-1574.

**Nuebling, G.**, E. Butzhammer and S. Lorenzl (2021). "Assisted Suicide in Parkinsonian Disorders." Front Neurol **12**: 656599.



**Nuebling, G.**, E. Plesch, V. C. Ruf, T. Hogen, S. Lorenzl, F. Kamp, A. Giese and J. Levin (2020). "Binding of Metal-Ion-Induced Tau Oligomers to Lipid Surfaces Is Enhanced by GSK-3beta-Mediated Phosphorylation." ACS Chem Neurosci **11**(6): 880-887.

**Nuebling, G.**, C. Prix, M. Brendel, L. Beyer, E. Wlasich, S. V. Loosli, H. Barthel, O. Sabri, P. Bartenstein, J. Voglein, A. Danek, A. Rominger, D. Edbauer, C. Haass and J. Levin (2021). "Low-degree trisomy 21 mosaicism promotes early-onset Alzheimer disease." Neurobiol Aging.

Petersen, M. E., M. S. Rafii, F. Zhang, J. Hall, D. Julovich, B. M. Ances, N. Schupf, S. J. Krinsky-McHale, M. Mapstone, W. Silverman, I. Lott, W. Klunk, E. Head, B. Christian, T. Foroud, F. Lai, H. Diana Rosas, S. Zaman, M. C. Wang, B. Tycko, J. H. Lee, B. Handen, S. Hartley, J. Fortea, S. O'Bryant and S. Alzheimer's Biomarker Consortium -Down (2021). "Plasma Total-Tau and Neurofilament Light Chain as Diagnostic Biomarkers of Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults with Down Syndrome." J Alzheimers Dis **79**(2): 671-681.

Polyakova, O., D. Dear, I. Stern, S. Martin, E. Hirst, S. Bawumia, A. Nash, G. Dodson, I. Bronstein and P. M. Bayley (2009). "Proteolysis of prion protein by cathepsin S generates a soluble beta-structured intermediate oligomeric form, with potential implications for neurotoxic mechanisms." Eur Biophys J **38**(2): 209-218.

Rovelet-Lecrux, A., D. Hannequin, G. Raux, N. Le Meur, A. Laquerriere, A. Vital, C. Dumanchin, S. Feuillette, A. Brice, M. Vercelletto, F. Dubas, T. Frebourg and D. Campion (2006). "APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy." Nat Genet **38**(1): 24-26.

Salat, D. and E. Tolosa (2013). "Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments." J Parkinsons Dis **3**(3): 255-269.

Santner, A. and V. N. Uversky (2010). "Metalloproteomics and metal toxicology of alpha-synuclein." Metallomics **2**(6): 378-392.

Sayas, C. L. and J. Avila (2021). "GSK-3 and Tau: A Key Duet in Alzheimer's Disease." Cells **10**(4).

Schechter, I. and E. Ziv (2011). "Cathepsins S, B and L with aminopeptidases display beta-secretase activity associated with the pathogenesis of Alzheimer's disease." Biol Chem **392**(6): 555-569.

Sheehan, R., A. Sinai, N. Bass, P. Blatchford, I. Bohnen, S. Bonell, K. Courtenay, A. Hassiotis, T. Markar, J. McCarthy, K. Mukherji, A. Naeem, D. Paschos, N. Perez-Achiaga, V. Sharma, D. Thomas, Z. Walker and A. Strydom (2015). "Dementia diagnostic criteria in Down syndrome." Int J Geriatr Psychiatry **30**(8): 857-863.

Singleton, A. B., M. Farrer, J. Johnson, A. Singleton, S. Hague, J. Kachergus, M. Hulihan, T. Peuralinna, A. Dutra, R. Nussbaum, S. Lincoln, A. Crawley, M. Hanson, D. Maraganore, C. Adler, M. R. Cookson, M. Muentner, M. Baptista, D. Miller, J. Blancato, J. Hardy and K. Gwinn-Hardy (2003). "alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease." Science **302**(5646): 841.

Soto, C. and L. D. Estrada (2008). "Protein misfolding and neurodegeneration." Arch Neurol **65**(2): 184-189.

Strydom, A., A. Coppus, R. Blesa, A. Danek, J. Fortea, J. Hardy, J. Levin, **G. Nuebling**, A. S. Rebillat, C. Ritchie, C. van Duijn, S. Zaman and H. Zetterberg (2018). "Alzheimer's disease in Down syndrome: An overlooked population for prevention trials." Alzheimers Dement (N Y) **4**: 703-713.

Swanson, C. J., Y. Zhang, S. Dhadda, J. Wang, J. Kaplow, R. Y. K. Lai, L. Lannfelt, H. Bradley, M. Rabe, A. Koyama, L. Reyderman, D. A. Berry, S. Berry, R. Gordon, L. D. Kramer and J. L. Cummings (2021). "A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-Abeta protofibril antibody." Alzheimers Res Ther **13**(1): 80.

Thal, D. R., U. Rub, M. Orantes and H. Braak (2002). "Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD." Neurology **58**(12): 1791-1800.

Tolosa, E., I. Litvan, G. U. Hoglinger, D. Burn, A. Lees, M. V. Andres, B. Gomez-Carrillo, T. Leon, T. Del Ser and T. Investigators (2014). "A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy." Mov Disord **29**(4): 470-478.

Tuna, G., G. G. Yener, G. Oktay, G. H. Islekel and K. I. FG (2018). "Evaluation of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) and Their Tissue Inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in Plasma from Patients with Neurodegenerative Dementia." J Alzheimers Dis **66**(3): 1265-1273.

Vogel, J. W., A. L. Young, N. P. Oxtoby, R. Smith, R. Ossenkoppele, O. T. Strandberg, R. La Joie, L. M. Aksam, M. J. Grothe, Y. Iturria-Medina, I. Alzheimer's Disease Neuroimaging, M. J. Pontecorvo, M. D. Devous, G. D. Rabinovici, D. C. Alexander, C. H. Lyoo, A. C. Evans and O. Hansson (2021). "Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease." Nat Med.

Walker, Z., F. Gandolfo, S. Orini, V. Garibotto, F. Agosta, J. Arbizu, F. Bouwman, A. Drzezga, P. Nestor, M. Boccardi, D. Altomare, C. Festari, F. Nobili and E.-E. T. F. f. t. r. o. F. P. f. D. N. Disorders (2018). "Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia." Eur J Nucl Med Mol Imaging **45**(9): 1534-1545.

Weintraub, S. and M. Mesulam (2009). "With or without FUS, it is the anatomy that dictates the dementia phenotype." Brain **132**(Pt 11): 2906-2908.

Wille, H., G. Drewes, J. Biernat, E. M. Mandelkow and E. Mandelkow (1992). "Alzheimer-like paired helical filaments and antiparallel dimers formed from microtubule-associated protein tau in vitro." J Cell Biol **118**(3): 573-584.

Wiseman, F. K., T. Al-Janabi, J. Hardy, A. Karmiloff-Smith, D. Nizetic, V. L. Tybulewicz, E. M. Fisher and A. Strydom (2015). "A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome." Nat Rev Neurosci **16**(9): 564-574.

Wittmann, C. W., M. F. Wszolek, J. M. Shulman, P. M. Salvaterra, J. Lewis, M. Hutton and M. B. Feany (2001). "Tauopathy in Drosophila: neurodegeneration without neurofibrillary tangles." Science **293**(5530): 711-714.

Zayed, J., S. Ducic, G. Campanella, J. C. Panisset, P. Andre, H. Masson and M. Roy (1990). "[Environmental factors in the etiology of Parkinson's disease]." Can J Neurol Sci **17**(3): 286-291.

Zech, M., **G. Nubling**, F. Castrop, A. Jochim, E. C. Schulte, B. Mollenhauer, P. Lichtner, A. Peters, C. Gieger, T. Marquardt, M. T. Vanier, P. Latour, H. Klunemann, C. Trenkwalder, J. Diehl-Schmid, R. Perneczky, T. Meitinger, K. Oexle, B. Haslinger, S. Lorenzl and J. Winkelmann (2013). "Niemann-Pick C disease gene mutations and age-related neurodegenerative disorders." PLoS One **8**(12): e82879.

Zeilinger, E. L., I. Zrnic Novakovic, S. Komenda, F. Franken, M. Sobisch, A. M. Mayer, L. C. Neumann, S. V. Loosli, S. Hoare and J. Pietschnig (2022). "Informant-based assessment instruments for dementia in people with intellectual disability: A systematic review and standardised evaluation." Res Dev Disabil **121**: 104148.

## 7. DANKSAGUNG

Die hier vorgelegte Arbeit umfasst Forschungsprojekte mit sehr unterschiedlichen methodischen Schwerpunkten, von laborexperimentellen Arbeiten über klinisch-deskriptive Untersuchungen bis hin zur klinisch-pharmakologischen Studie. Dieses breite Feld abzudecken gelang nur mit tatkräftiger Hilfe zahlreicher Unterstützer und Kollaborationspartner. Mein besonderer Dank gilt Johannes Levin, Stefan Lorenzl und Armin Giese. Armin für die geduldige Unterstützung in der „Lehrlingsphase“ meiner Labortätigkeit, eine einzigartige Teamkultur sowie insbesondere für zahllose, für mich unsichtbare Ideen und Blickwinkel in der Betrachtung scheinbar strukturfreier Rohdaten. Stefan für die Chance, einen Einstieg in die Neurologie und Palliativmedizin an unserer Klinik wagen zu dürfen, sowie die stets unbedingte Unterstützung in allen klinischen und wissenschaftlichen Anliegen zu jeder Tageszeit und das unerreichte Maß an Kreativität in der Entwicklung neuer Projektideen. Johannes für die Begleitung aller meiner wissenschaftlichen Arbeiten vom Labor bis zur aktuellen klinischen Demenzforschung, die tatkräftige Unterstützung in allen Belangen und vor allem die Chance, die Ambulanz für Menschen mit einem Down-Syndrom mit aufbauen zu dürfen.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Marianne Dieterich für die stets unkomplizierte Unterstützung aller wissenschaftlichen Vorhaben sowie das produktive und kollegiale wissenschaftliche Arbeitsumfeld der Neurologischen Klinik. Besondere Unterstützung erhielt ich auch von Prof. Adrian Danek und Prof. Kai Bötzel in allen Fragen zu Demenz und Bewegungsstörungen.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem Laborteam der Neuropathologie, insbesondere Felix Schmidt für die stets verfügbare und kompetente Unterstützung in allen Laborfragen, die eines „richtigen Biologen“ bedurften, Tobias Högen für die umfassenden Vorarbeiten und Hilfestellungen sowie Viktoria Ruf, deren unbrembarer Arbeitseifer, Zuverlässigkeit und Fachkompetenz stets als Ansporn dienten.

Mein weiterer Dank gilt Frau Sabine Paul für ihre grenzenlose Geduld und Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der PROSPERA-Studie, sowie den Doktorandinnen Frau Elisabeth Butzhammer und Kathrin Kriner für ihre Begeisterung und ihr freudiges, eigenständiges und zuverlässiges Arbeiten auf der Palliativstation und in der Ambulanz. Für tatkräftige Unterstützung in der Umsetzung neuer Projekte sowie unbrembaren wissenschaftlichen Elan bedanke ich mich bei Sabrina Katzdobler, Madeleine Schuberth und Urban Fietzek aus der Ambulanz für Bewegungsstörungen.

Besonderer Dank gilt auch den Kolleg:innen der Ambulanz für Menschen mit einem Down-Syndrom, die allesamt mit viel Aufwand und Fürsorge dazu beigetragen haben, dass das Projekt bis heute Bestand hat – den Neuropsychologinnen Elisabeth Wlasich und Sandra Loosli für den fürsorglichen und geduldigen Umgang mit unseren Patient:innen, den Ambulanzärztinnen Catharina Prix, Olivia Wagemann und Sonja Schönecker für die umfassende Betreuung der Patient:innen und Angehörigen, dem Team der Poliklinik für das notwendige Extra an Zeit, Geduld und Empathie sowie Nina Smrzka für die alles zusammenhaltende, unersetzliche Organisationstätigkeit.

Zuletzt möchte ich mich sehr herzlich auch bei meiner Frau Jenna sowie meinen Kindern Elisabeth und Valentin bedanken; bei Ersterer insbesondere für die stets und meist ohne Murren gewährte Unterstützung bei allen Projekten, ganz besonders auch die künstlerische Gestaltungshilfe in der Down-Ambulanz sowie das Erdulden zahlloser „Herrenabende“ hinter ausufernden Excel-Tabellen; bei letzteren für die vielen unfreiwilligen, aber stets unterhaltsamen Arbeitspausen – ohne euch wäre die Arbeit vielleicht schneller, aber sicher nicht fröhlicher fertig geworden!

## 8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| αSyn             | Alpha-Synuklein   |
| AD               | Alzheimer-Krankheit (Alzheimer Disease)   |
| ADAD             | Autosomal-dominant vererbte Alzheimer-Demenz  |
| APP              | Amyloid-Precursor-Protein   |
| CAMCOG-DS        | Cambridge Cognitive Assessment for Down's Syndrome  |
| CAMDEX-DS        | Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities |
| CBD              | Kortikobasale Degeneration  |
| CBS              | Kortikobasales Syndrom  |
| DIAN-TU          | Trials Unit des Dominantly Inherited Alzheimer Network  |
| DLK              | Demenz mit Lewy-Körperchen  |
| DPPC             | Dipalmitoyl-phosphatidylcholin  |
| DS               | Down-Syndrom  |
| DS-AD            | Alzheimer-Demenz bei Menschen mit einem Down-Syndrom  |
| DSQIID           | <i>Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities</i>                                    |
| FCS              | Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie  |
| FDG-PET          | F <sup>18</sup> -Fluordesoxyglucose-PET   |
| FTLD             | Frontotemporale Lobärdegeneration   |
| IIT              | Investigator-Initiated Trial  |
| ITT              | <i>Intention to treat</i> Analyse   |
| MCI              | Leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)   |
| MMP              | Matrix-Metalloproteinase  |
| MMSE             | Mini Mental State Examination   |
| MRS              | Magnetresonanz-Spektroskopie  |
| MSA              | Multisystematrophie   |
| NfL              | Neurofilament Leichtkette   |
| NTG-EDSD         | <i>Early Detection Screen for Dementia</i>  |
| PD               | Parkinson-Krankheit (Parkinson's Disease)   |
| PET              | Positronen-Emissions-Tomographie  |
| POPC             | 1-Palmitoyl-2-Oleoyl-Phosphatidylcholin   |
| POPS             | 1-Palmitoyl-2-Oleoyl-sn-Glycero-3-Phospho-L-Serin   |
| PP               | <i>Per protocol</i> Analyse   |
| PROSPERA         | PROgressive Supranuclear Palsy and Efficacy of Rasagiline   |
| PSP              | Progressive Supranukleäre Blickparese   |
| pTau             | (hyper)phosphoryliertes Tau-Protein   |
| SIFT             | Scanning for intensely fluorescent targets  |
| SUV              | Small unilamellar vesicle   |

## 9. VERSICHERUNG AN EIDES STATT

Hiermit versichere ich, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst habe und das verwendete und zitierte Material ordnungsgemäß kenntlich gemacht worden ist. Ich erkläre weiterhin, dass ich nicht schon einmal ein Habilitationsverfahren im gleichen Fach ohne Erfolg beendet habe, mir kein akademischer Grad entzogen worden ist und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 11.04.2022

Dr. med. Georg Sebastian Otto Nübling