

**Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Günter Höglinger, FEAN

**Phänomenologische und bildgebende Charakterisierung von
FTD-Spektrum-Erkrankungen**

**Kumulative Habilitationsschrift
für das Fach experimentelle Neurologie**



Vorgelegt von

Dr. med. Sonja Schönecker

2025

Inhalt

1.	Einleitung.....	3
2.	Wissenschaftliche Arbeiten zur phänomenologischen und bildgebenden Charakterisierung von FTD-Spektrum-Erkrankungen	4
2.1.	Untersuchung motorischer sowie behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome bei genetisch bedingter Frontotemporaler Demenz	4
2.1.1.	<i>Frequency and longitudinal course of motor signs in genetic frontotemporal dementia ...</i>	5
2.1.2.	<i>Frequency and longitudinal course of behavioural and neuropsychiatric symptoms in genetic frontotemporal dementia</i>	11
2.2.	Untersuchung regionaler Hirnatrophie mit Fokus auf Thalamus und Kleinhirn bei <i>c9orf72</i> -Mutationsträgern	17
2.2.1.	<i>Atrophy in the thalamus but not cerebellum is specific for c9orf72 FTD and ALS patients – an atlas based volumetric MRI study</i>	17
2.3.	Untersuchung der Prävalenz des Applaus-Zeichens und dessen Korrelation mit neuropsychologischen und volumetrischen Befunden bei FTD-Spektrum-Erkrankungen ..	23
2.3.1.	<i>The applause sign in frontotemporal lobar degeneration and related conditions</i>	23
2.4.	Einsatz der Tau-Positronenemissionstomographie in der Diagnostik von 4-Repeat-Tauopathien	27
2.4.1.	<i>[¹⁸F]-THK-5351 PET correlates with topology and symptom severity in progressive supranuclear palsy</i>	27
2.4.2.	<i>PET imaging of astrogliosis and tau facilitates diagnosis of parkinsonian syndromes</i>	31
	<i>Symptomatology in 4-repeat tauopathies is associated with data-driven topology of [¹⁸F]-PI-5351 tau-PET signal.....</i>	36
3.	Zusammenfassung.....	42
4.	Literaturverzeichnis	44
5.	Abbildungsverzeichnis	51
6.	Abkürzungsverzeichnis	52
7.	Verzeichnis der relevanten Originalarbeiten	54
8.	Versicherung an Eides Statt	55
9.	Danksagung	56

1. Einleitung

Frontotemporale Demenz (FTD) bezeichnet eine Gruppe progredienter klinischer Syndrome, die mit Veränderungen der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens (Verhaltensvariante der FTD, bvFTD), linguistischer Fähigkeiten (primär progrediente Aphasie, PPA) sowie motorischer Funktionen einhergehen^{77, 100}. Der Begriff der Frontotemporalen Lobärdegeneration wiederum umfasst neurodegenerative Erkrankungen, die mit pathologischen Proteinablagerungen verbunden sind, zu einem progredienten Nervenzelluntergang in Frontal- und Temporallappen führen und typischerweise mit dem klinischen Syndrom einer FTD einhergehen⁷⁰. Bei der FTLD bestehen die pathologischen Aggregate überwiegend aus den Proteinen Tau (microtubule-associated protein tau), TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43) oder FUS (RNA-binding protein fused in sarcoma) Proteinen und werden daher als FTLD-TAU, FTLD-TDP oder FTLD-FUS bezeichnet. Seltener Ursachen einer FTLD sind durch Ubiquitin-positive (UPS) Einschlüsse ohne Immunreaktivität für TDP-43 oder FUS charakterisiert und werden als FTLD-UPS bezeichnet. Neben den klassischen Phänotypen der bvFTD und PPA werden aufgrund der klinischen und neuropathologischen Gemeinsamkeiten und Überschneidungen auch die FTD mit amyotropher Lateralsklerose (FTD-ALS), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) sowie das kortikobasale Syndrom (CBS) zu den FTD-Spektrum-Erkrankungen gezählt¹⁹.

Die Angaben zur Prävalenz der FTD-Spektrum-Erkrankungen variieren, liegen aber bei ca. 10/100.000 Personen mit einer geschätzten Inzidenz von 1,6/100.000 Personen²³. Aufgrund der Heterogenität der Symptomatik und einer Überlappung der Phänotypen untereinander sowie mit primär psychiatrischen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, ist eine präzise Diagnose allein anhand der klinischen Symptomatik häufig schwierig. Meist lässt sich die zugrunde liegende Pathologie anhand des klinischen Phänotyps nur schlecht vorhersagen. Bis heute beruht die definitive Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen auf dem postmortalen, histologischen Nachweis der zugrundeliegenden Pathologie. Eine hohe diagnostische Genauigkeit ist jedoch entscheidend für die Einschätzung der Prognose, die Optimierung der Patientenversorgung und den Einschluss in Beobachtungs- sowie künftige Therapiestudien^{47, 48, 60}. Im Zuge der Entwicklung von Therapeutika gewinnen zunehmend klinische Charakteristika sowie Biomarker der Erkrankungen, die sowohl eine Korrelation mit der Pathologie als auch dem Krankheitsstadium und der Progression aufweisen, an Bedeutung³⁶.

Das Ziel der dieser kumulativen Habilitationsschrift zugrundeliegenden Originalarbeiten besteht daher darin geeignete klinische Charakteristika und bildgebende Biomarker der genannten Erkrankungen zu identifizieren und hinsichtlich ihres Nutzens als diagnostische und prognostische Marker für die Evaluation von Therapeutika in künftigen Therapiestudien zu untersuchen.

2. Wissenschaftliche Arbeiten zur phänomenologischen und bildgebenden Charakterisierung von FTD-Spektrum-Erkrankungen

2.1. Untersuchung motorischer sowie behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome bei genetisch bedingter Frontotemporaler Demenz

Hintergrund:

Die FTD ist zu einem hohen Maße erblich bedingt. Knapp 30% der Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf und bei 10-20% liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor^{39, 80}. Die Mehrzahl genetischer Fälle ist auf Mutationen in den drei Genen *c9orf72* (chromosome 9 open reading frame 72)²⁶, *GRN* (progranulin)⁹ und *MAPT* (microtubule associated protein tau)⁴³ zurückzuführen, wobei *c9orf72*-Mutationen am häufigsten sind.

Bei der Verhaltensvariante der FTD, handelt es sich um den häufigsten klinischen Phänotyp, gefolgt von den Subtypen der PPA. Neben den klassischen Phänotypen einer bvFTD und PPA, können FTD-Patienten jedoch auch ein breites Spektrum motorischer Symptome aufweisen, einschließlich derer, die üblicherweise mit einer ALS, PSP oder einem CBS assoziiert sind. Zudem können sie ausgeprägte neuropsychiatrische Symptome aufweisen, aufgrund derer bei FTD-Patienten häufig fälschlicherweise die Diagnose einer primär psychiatrischen Erkrankung, wie z.B. einer Depression, einer bipolaren Störung oder einer Schizophrenie gestellt wird^{85, 117}.

Aufgrund der klinischen Heterogenität der Syndrome ist ein genaues Wissen bezüglich der klinisch-genetischen Assoziationen für die diagnostische Abklärung und die Entscheidungsfindung hinsichtlich einer genetischen Testung wichtig und wird zunehmend Bedeutung in Hinblick auf krankheitsmodifizierende Therapiestudien, die derzeit in Vorbereitung sind^{47, 48, 60}, erlangen.

Während es eine umfangreiche Literatur bezüglich der Verhaltens- und Sprachsymptome bei FTD gibt, liegen detaillierte phänotypische Charakterisierungen motorischer sowie neuropsychiatrischer Symptome bei FTD meist nur in Form von Fallberichten oder Fallserien vor¹¹⁴. Longitudinale Daten bezüglich des Vorliegens motorischer Symptome bei FTD fehlten bislang komplett. Daher zielten unsere Studien darauf ab motorische sowie behaviorale und neuropsychiatrische Phänotypen bei genetisch bedingter FTD, bei Probanden der GENFI-Kohorte (Genetic Frontotemporal Dementia Initiative) zu beschreiben. Wir analysierten das Auftreten motorischer sowie behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome im zeitlichen Verlauf, einschließlich der präsymptomatischen Phase, und untersuchten ob strukturelle zerebrale Veränderungen mit spezifischen Phänotypen assoziiert sind.

Frequency and longitudinal course of motor signs in genetic frontotemporal dementia. Schönecker

S, Martinez-Murcia FJ, Rauchmann BS, Franzmeier N, Prix C, Wlasich et al (2022).
Neurology.99:e1032-e1044

Methodik:

Hierzu analysierten wir in einem ersten Schritt Baseline-Daten von 322 Mutationsträgern der GENFI-Kohorte (Data Freeze 3), darunter 122 mit einer *c9orf72*-, 143 mit einer *GRN*- und 57 mit einer *MAPT*-Mutation. Bei allen Probanden erfolgten eine standardisierte Anamneseerhebung sowie eine körperliche Untersuchung. Probanden, die bislang keine eindeutigen Zeichen fortschreitender kognitiver, behavioraler oder motorischer Symptome aufwiesen, wurden als präsymptomatisch klassifiziert. Die erwartete Zeit bis zum Auftreten der Symptome (estimated years to symptom onset, EYO) wurde als zeitliche Differenz zwischen dem aktuellen Alter der Probanden und dem mittleren Alter des Symptombeginns in der Familie, definiert. Das Vorliegen und die Ausprägung der folgenden motorischen Symptome wurde auf einer 5-Item-Skala bestimmt: supranukleäre Blickparese, Beeinträchtigung der Lidfunktion, faciale Parese, Bulbärparalyse, Pseudobulbärparalyse, Schwäche der Nackenmuskulatur, Nackensteife, Schwäche der Atemmuskulatur, Myoklonus, Ruhetremor, Haltetremor, Dystonie, Chorea, Bradykinese, Rigor, Gliedmaßenapraxie, Alien-Limb-Phänomen, kortikale Sensibilitätsstörung, Faszikulationen, Spastik, Parese der Extremitätenmuskulatur, gesteigerte Reflexe, Ataxie, Aufstehen von einem Stuhl, Hinsetzen und Haltungsinstabilität. Bei motorischen Symptomen, die unterschiedliche Gliedmaßen betreffen können, wurde der Punktwert, der am stärksten betroffenen Gliedmaße, herangezogen. Zudem wurden zur Beurteilung der Asymmetrie der Symptomatik Lateralitätsindices berechnet. Für 286 von 322 Probanden lagen MRT-Daten vor. Mittels der Statistical Parametric Mapping Toolbox (SPM12) in MATLAB (MathWorks, Natick, MA) wurde eine voxel-basierte Morphometrie durchgeführt und die MRT-Daten in statistische parametrische Karten grauer und weißer Substanz sowie Liquor segmentiert. Um Gruppen ähnlicher klinischer Symptome zu identifizieren, wurden die untersuchten motorischen Symptome sowie die Lateralitätsindices einer Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation unterzogen. Variablen mit Faktorladungen unter 0,4 wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für die weiteren Analysen wurden Summenscores der Variablen der einzelnen Komponenten gebildet und hinsichtlich Häufigkeit und Schwere zwischen den Gruppen verglichen. Mittels linearer Regressionsmodelle wurde die Assoziation der Summenscores mit Atrophiemustern in der MRT untersucht. Eine Schätzung des intrakraniellen Gesamtvolumens ist als Kovariate in die Analyse einbezogen worden. Darüber hinaus wendeten wir linear gemischte Effektmodelle an, um zu evaluieren, ob sich die Mutationsträgergruppen in Bezug auf die Assoziation zwischen motorischen Symptomen und der erwarteten Zeit bis zum Auftreten erster Symptome unterscheiden. Wir testeten mehrere Modelle mit den zufallsbedingten Effekten Familienzugehörigkeit und Studienstandort sowie den festen

Effekten EYO, genetische Gruppe, Geschlecht und der Interaktion zwischen der genetischen Gruppe und EYO. Um die Beziehung zwischen den festen Variablen und den Summenscores zu beurteilen, wendeten wir eine Wald-Chi-Quadrat-Statistik auf die Modelle an. Als Indikator für den Zeitpunkt des Symptombeginns eines jeden Phänotyps wurde der Zeitpunkt, an dem das untere Konfidenzintervall des Modells die X-Achse schneidet, herangezogen.

Ergebnisse:

Mittels Hauptkomponentenanalyse konnten 5 Komponenten identifiziert werden, die 67,3% der Gesamtvarianz erklärten. Das Symptom Chorea wurde aufgrund einer Faktorladung unter 0,4 von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Entsprechend des Vorliegens charakteristischer Symptome wurden die Komponenten als PSP-Phänotyp, bulbärer ALS-Phänotyp, gemischter/ALS-Phänotyp, Parkinson-Phänotyp und CBS-Phänotyp benannt. Der Schweregrad der Symptomatik war für alle Phänotypen bei *c9orf72* Mutationsträgern am höchsten. Bezüglich der Häufigkeit der einzelnen Phänotypen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, jedoch waren über alle Gruppen hinweg Symptome des gemischten/ALS-Phänotyps am häufigsten, gefolgt von Symptomen des Parkinson-Phänotyps, wohingegen Symptome des bulbären ALS-Phänotyps bei allen Gruppen am seltensten auftraten. Symptome des PSP- sowie Parkinson-Phänotyps traten bei *c9orf72*-Mutationsträgern häufiger auf als bei den anderen Gruppen. Der häufigste prädominante Phänotyp von *c9orf72* Mutationsträgern war der gemischte/ALS-Phänotyp gefolgt vom Parkinson-Phänotyp, wohingegen die Verteilung bei *GRN* und *MAPT*-Mutationsträgern invers war. Der dritthäufigste Phänotyp war bei allen Gruppen der CBS-Phänotyp. Keiner der *GRN*-Mutationsträger wies einen prädominanten bulbären ALS-Phänotyp und keiner der *MAPT*-Mutationsträger einen bulbären ALS- oder PSP-Phänotyp auf. Während sich eine hohe Assoziation des PSP-Phänotyps mit einer mesenzephalen Atrophie zeigte, waren die Atrophiecluster, die mit dem bulbären ALS-Phänotyp assoziiert waren eher klein und vornehmlich im Frontal- und Temporallappen lokalisiert. Der gemischte/ALS-Phänotyp war insbesondere mit einer Atrophie des Motorkortex sowie kortikospinaler Bahnen assoziiert. Während der Parkinson-Phänotyp eine Assoziation mit einer diffusen kortikalen und subkortikalen zerebralen und zerebellären Atrophie aufwies, konnten beim CBS-Phänotyp lediglich kleine Atrophiecluster im Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen nachgewiesen werden (Abb. 1).

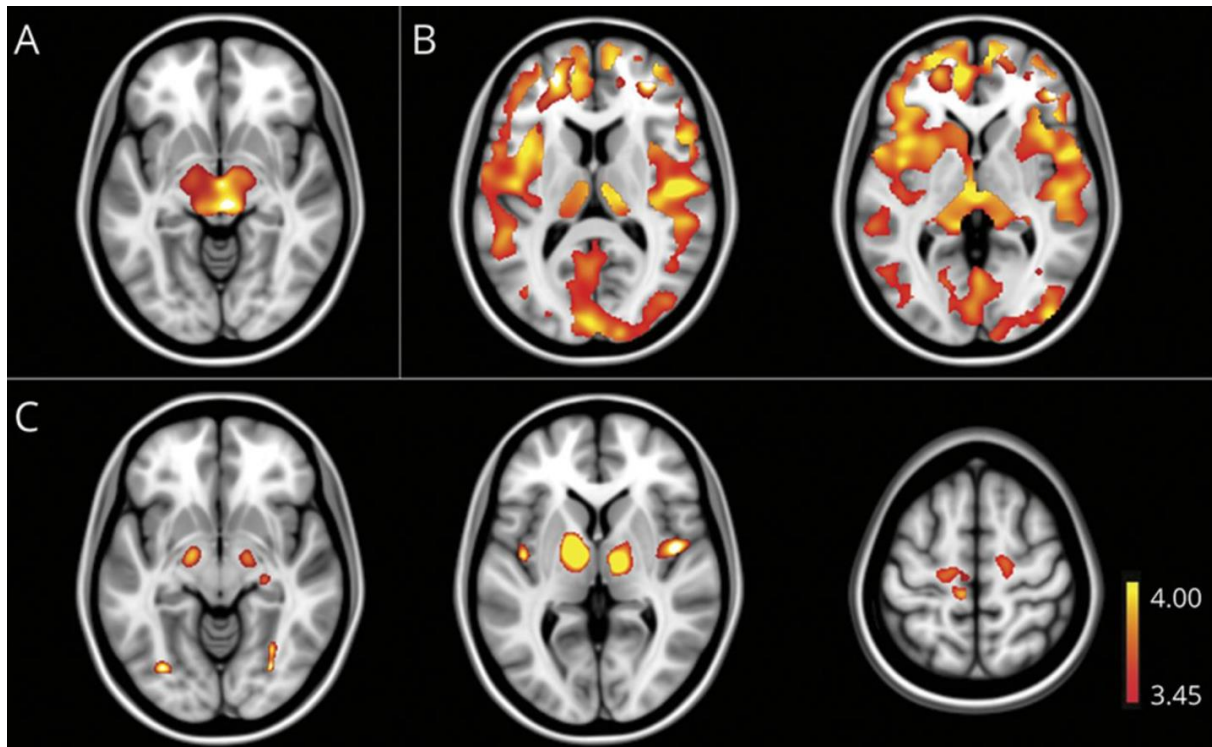


Abbildung 1: Assoziation der Summenscores verschiedener motorischer Phänotypen mit der zerebralen Atrophie unter Verwendung linearer Regressionsmodelle. Zur besseren Visualisierung wurden die T-Maps der grauen und weißen Substanz zusammengeführt. (A) PSP-Phänotyp, (B) Parkinson-Phänotyp, (C) gemischter/ALS-Phänotyp

Mittels Wald-Chi-Quadrat-Statistik konnte ein signifikanter Einfluss des Parameters EYO auf die Ausprägung der Symptome des PSP-, gemischten/ALS- und Parkinson-Phänotyps sowie ein Einfluss der zugrundeliegenden Mutation auf den gemischten/ALS- sowie den Parkinson-Phänotyp nachgewiesen werden. Die Interaktion von EYO und zugrundeliegender Mutation zeigte einen Effekt auf die Symptome des Parkinson-Phänotyps. Als möglicher Indikator für den Beginn der Symptomatik, bestimmten wir den Zeitpunkt, an dem das untere 95%-Konfidenzintervall des Modells die X-Achse schneidet. Bei *c9orf72*- und *GRN*-Mutationsträgern konnte bereits kurz vor dem erwarteten Symptombeginn eine Zunahme der Symptome des PSP-Phänotyps nachgewiesen werden. Bei *c9orf72*-Mutationsträgern zeigte sich bereits 25 Jahre vor EYO eine Zunahme der Symptome des gemischten/ALS-Phänotyps. Symptome des Parkinson-Phänotyps begannen bei *c9orf72*- und *GRN*-Mutationsträgern bereits mehr als 15 Jahre und bei *MAPT*-Mutationsträgern ca. 5 Jahre vor EYO (Abb. 2).

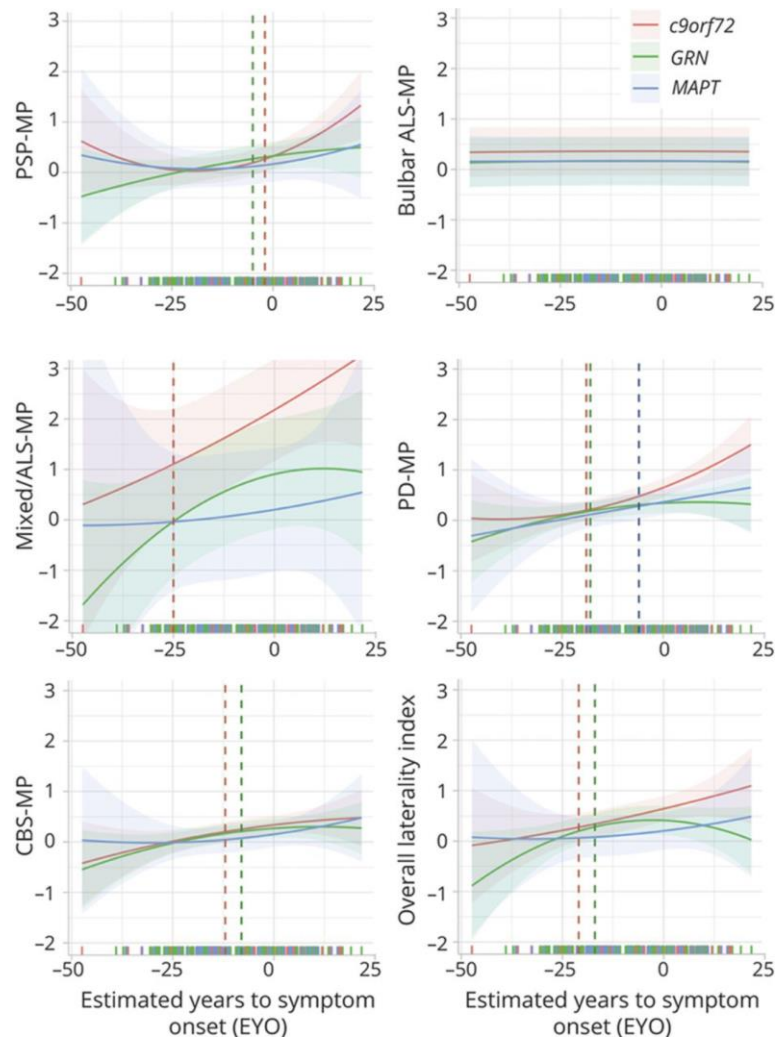


Abbildung 2: Darstellung der berechneten Summenscores sowie des Gesamtlateralitätsindex im Vergleich zu EYO. Der Zeitpunkt des Symptombeginns ist durch eine vertikale, gestrichelte Linie in der entsprechenden Farbe dargestellt. Der Zeitpunkt der individuellen Untersuchungen ist auf der X-Achse mittels eines farbigen Strichs markiert.

Diskussion

In unserer Studie stellten wir einen datengetriebenen Ansatz vor, um das phänotypische Spektrum motorischer Symptome, ihre Assoziation mit EYO sowie mit spezifischen Atrophiemustern bei genetisch bedingter FTD darzustellen. Mittels PCA konnten wir das Vorliegen 5 natürlicher Cluster motorischer Symptome nachweisen.

Die Prävalenz der unterschiedlichen motorischen Phänotypen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Allerdings waren Symptome des gemischten/ALS-Phänotyps bei allen untersuchten Gruppen am häufigsten, gefolgt von Symptomen des Parkinson-Phänotyps. Während bei *GRN*- und *MAPT*-Mutationsträgern der Parkinson-Phänotyp dicht gefolgt vom gemischten/ALS-Phänotyp am häufigsten waren, war der Sachverhalt bei *c9orf72*-Mutationsträgern genau umgekehrt. Dies war bei *c9orf72*-Mutationsträgern zu erwarten, ist bei *GRN*- und *MAPT*-Mutationsträgern aber

eher unerwartet, da das Auftreten von Symptomen einer ALS bei dieser Patientengruppe bislang nur selten beschrieben wurde^{39, 81}.

In früheren Berichten wurden Parkinsonismus sowie ein Richardson-Syndrom typischerweise in Zusammenhang mit einer *MAPT*-Mutation beschrieben^{7, 79, 105}. In unserer Kohorte traten Symptome eines PSP- oder Parkinson-Phänotyps jedoch am häufigsten bei *c9orf72*-Mutationsträgern auf. Die Tatsache, dass motorische Symptome und Parkinsonismus typischerweise mit einer *MAPT*-Mutation in Verbindung gebracht werden, könnte auf die frühere Entdeckung der *MAPT*-Mutation⁴³ im Vergleich zu den anderen beiden Mutationen, 8 Jahre vor der *GRN*-⁹ und 13 Jahre vor der *c9orf72*-Mutation²⁶, zurückzuführen sein. Daher könnte eine höhere Anzahl von Arbeiten, die pathogene *MAPT*-Varianten beschreiben, die Wahrnehmung der Prävalenz verzerrt haben, was zu dem Eindruck führt, dass *MAPT*-Mutationsträger einen höheren Anteil motorischer Symptome aufweisen.

Auch der größere Schweregrad von Symptomen des CBS-Phänotyps bei *c9orf72*-Mutationsträgern im Vergleich zu *GRN*-Mutationsträgern ist überraschend, da frühere Berichte einen CBS-Phänotyp am häufigsten in Verbindung mit einer *GRN*-Mutation beschrieben haben^{4, 8, 54}. Diese Diskrepanz ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass es sich bei den meisten früheren Studien zu motorischen Symptomen bei genetisch bedingter FTD um Fallberichte und Fallserien handelt, die sich auf den vorherrschenden Phänotyp konzentrierten, ohne begleitende geringer ausgeprägte Symptome zu berücksichtigen.

Keiner der *GRN*- oder *MAPT*-Mutationsträger wies einen prädominanten bulbären ALS-Phänotyp auf. Das Vorhandensein manifester bulbärer Symptome schließt daher das Vorliegen einer *GRN*- oder *MAPT*-Mutation nahezu aus.

In Übereinstimmung mit dem Konzept, dass die zugrunde liegenden anatomischen Veränderungen den klinischen Phänotyp determinieren¹¹¹, waren wir in der Lage starke klinisch-anatomische Korrelationen nachzuweisen. Wie bei früheren Studien zum PSP-Richardson-Syndrom (PSP-RS) und PSP-ähnlicher Symptome bei Patienten mit sporadischer FTD, korrelierte in unserer Kohorte der PSP-Phänotyp mit einer mesenzephalen Atrophie. Der bulbäre ALS-Phänotyp korrelierte mit kleinen Atrophieclustern, die vornehmlich im Frontal- und Temporallappen lokalisiert waren. Dies stimmt mit früheren Studien, die eine frontotemporale Atrophie berichteten, überein^{20, 25}. Wie erwartet waren Symptome des gemischten/ALS-Phänotyps mit einer bilateralen Atrophie des Motorkortex, prämotorischen Kortex sowie kortikospinaler Bahnen inklusive der Capsula interna sowie des Hirnstamms assoziiert. Wie in früheren Berichten über das FTD-ALS-Kontinuum, zeigten sich weitere Atrophiecluster in frontotemporalen Regionen sowie dem Kleinhirn^{53, 107}. Überraschenderweise zeigte sich lediglich eine geringe Korrelation des Parkinson-Phänotyps mit einer Atrophie der Basalganglien, jedoch mit einer weitreichenden kortikalen und subkortikalen Atrophie. Neuere Studien, zeigten

bereits in frühen Stadien der Parkinsonkrankheit ein ähnliches weitläufiges Muster gering ausgeprägter bilateraler kortikaler Atrophie im Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen sowie einer Schädigung der weißen Substanz^{34, 96}. Das Fehlen einer basalganglionären Atrophie könnte die unterschiedliche Pathologie parkinsonoider Symptome bei genetischer FTD im Vergleich zur Parkinsonkrankheit widerspiegeln. Unsere Daten legen nahe, dass leicht ausgeprägter Parkinsonismus bei genetisch bedingter FTD eher auf eine diffuse kortikale und subkortikale Atrophie, als auf eine tiefgreifende Degeneration der Basalganglien zurückzuführen ist. Frühere Studien zu CBS haben gezeigt, dass sich die Atrophiemuster^{21, 51} sowie der zerebrale Glukosemetabolismus⁸⁴ in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Pathologie unterscheiden. Während bei Patienten mit einer kortikobasalen Degeneration der prämotorische und supplementärmotorische Kortex sowie die Insel typischerweise betroffen sind, weisen Patienten mit einer TDP-43 Pathologie eine ausgeprägte frontotemporale Atrophie und Patienten mit einer zugrundeliegenden Alzheimer Pathologie eine weiter posterior lokalisierte Pathologie im Parietal- und Temporallappen auf. Die in unserer Kohorte identifizierten Atrophiecluster scheinen, obwohl klein, der Atrophie bei zugrundeliegender Alzheimer Pathologie zu entsprechen. Es ist jedoch auch möglich, dass eine unterschiedliche Verteilung der Pathologie zu einer gegenseitigen Auslöschung der Atrophiemuster in unserer gepoolten Analyse geführt haben könnte.

Frühere Studien zu genetisch bedingter FTD beschrieben Veränderungen neuropsychologischer Parameter sowie der strukturellen Bildgebung bereits 5 bis 10 Jahre vor EYO⁹⁴. In unserer Studie konnten wir ein Auftreten motorischer Symptome bereits 25 Jahre vor EYO zeigen. Zudem zeigen unsere Ergebnisse, dass die Ausprägung der Symptome von der zugrundeliegenden Mutation abhängig ist und deren Effekt über die Zeit variiert. Symptome des gemischten/ALS-, Parkinson- und CBS-Phänotyps traten am frühesten bei *c9orf72*-Mutationsträgern auf, was mit früh nachweisbaren Veränderungen in der cerebralen Bildgebung^{89, 94} sowie dem langsamen Fortschreiten der Erkrankung, die man bei einigen *c9orf72*-Mutationsträgern beobachtet⁶³, in Einklang ist. Im Gegensatz dazu traten bei *MAPT*-Mutationsträgern, die typischerweise mit motorischen Symptomen in Verbindung gebracht werden, diese erst später im Krankheitsverlauf auf.

Frequency and longitudinal course of behavioural and neuropsychiatric symptoms in genetic frontotemporal dementia. Schönecker S, Martinez-Murcia FJ, Denecke J, Franzmeier N, Danek A, Wagemann O. et al. (2024). *Neurology*.

Methodik:

In einem zweiten Schritt untersuchten wir das Vorliegen und den Verlauf behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome bei genetisch bedingter FTD. Hierzu analysierten wir Baseline und Follow-Up Daten von 522 Mutationsträgern der GENFI-Kohorte (Data Freeze 5), darunter 221 mit einer *c9orf72*-, 213 mit einer *GRN*- und 88 mit einer *MAPT*-Mutation. Das Vorliegen und die Ausprägung der folgenden behavioralen und neuropsychiatrischen Symptome wurde auf einer 5-Item-Skala bestimmt: Enthemmung, Apathie, Verlust von Mitgefühl/Einfühlungsvermögen, zwanghaftes/ritualisiertes Verhalten, Hyperoralität und Veränderungen der Ernährung, verminderte Reaktion auf soziale/emotionale Reize, unangemessenes vertrauensvolles Verhalten, visuelle Halluzinationen, auditorische Halluzinationen, taktile Halluzinationen, Wahn, Depression, Angst, Reizbarkeit/Labilität, Agitiertheit/Aggression, Euphorie/Hochgefühl, motorische Auffälligkeiten, Hypersexualität, Hyperreligiosität, gestörter Schlaf, veränderter Sinn für Humor. Für 436 von 522 Probanden lagen MRT-Daten vor. In Analogie zur vorangegangenen Studie wurde mittels SPM12 in MATLAB (MathWorks, Natick, MA) eine voxel-basierte Morphometrie durchgeführt und die MRT-Daten in statistische parametrische Karten grauer und weißer Substanz sowie Liquor segmentiert und auf den Montreal Neurological Institute (MNI) Raum normiert. Die untersuchten Symptome wurden einer Hauptkomponentenanalyse mit Varimax-Rotation unterzogen. Summenscores der Variablen der einzelnen Komponenten wurden gebildet und bezüglich Häufigkeit und Schwere zwischen den Gruppen verglichen. Mittels voxel-weiser linearer Regressionsmodelle wurde die Assoziation der Summenscores mit Atrophiemustern im MRT untersucht. Die Parameter Alter, Geschlecht, Bildungsjahre, Händigkeit und Studienstandort wurden als Kovariaten einbezogen. Wir haben eine hierarchische Modellierung, nämlich linear gemischte Effektmodelle und generalisierte linear gemischte Effektmodelle (GLME), angewendet, um den Verlauf der Summenscores bei den untersuchten Mutationsträgergruppen zu untersuchen. Wir wendeten zwei Teilmodelle, die aus einem binomialen GLME für das Vorhandensein der jeweiligen Symptomatik und einem LME zur Beschreibung des Verlaufs der Symptomatik bei Probanden mit einem Summenscore über 0 bestanden, an. In beiden Fällen testeten wir mehrere Modelle mit den zufallsbedingten Effekten Familienzugehörigkeit und Studienstandort sowie einem zufallsbedingten Effekt pro Proband. Als feste Effekte fungierten die Parameter EYO, genetische Gruppe, Bildungsjahre, Geschlecht und die Interaktion zwischen EYO und der genetischen Gruppe. Eine logarithmische Transformation der Summenscores, führte zu einer nicht-linearen zeitlichen Abhängigkeit. Um die Beziehung zwischen den festen Variablen und den Summenscores zu beurteilen, wendeten wir eine Wald-Chi-Quadrat-

Statistik auf die Modelle an. Als Indikator für den Zeitpunkt des Symptombeginns eines jeden Phänotyps wurde der Zeitpunkt, an dem das untere Konfidenzintervall des Modells die X-Achse schneidet, herangezogen.

Ergebnisse:

Mittels Hauptkomponentenanalyse konnten 5 Komponenten identifiziert werden, die 67,7% der Gesamtvarianz erklärten. Entsprechend des Vorliegens charakteristischer Symptome wurden die Komponenten als behavioraler, affektiver, psychotischer, euphorisch/hypersexueller und taktiler Halluzinationen Phänotyp benannt. Der Schweregrad der Symptomatik war für alle Phänotypen bei *c9orf72*-Mutationsträgern am höchsten. Bezüglich der Häufigkeit der Symptome zeigten sich in der Gesamtkohorte bei *c9orf72*-Mutationsträgern signifikant häufiger Symptome des behavioralen, psychotischen, euphorisch/hypersexuellen sowie taktilen Halluzinationen Phänotyps im Vergleich zu *GRN*-Mutationsträgern. Affektive Symptome waren über alle Gruppen hinweg am häufigsten, gefolgt von behavioralen Symptomen. Bei *c9orf72*- und *GRN*-Mutationsträgern waren psychotische Symptome häufiger als euphorisch/hypersexuelle Symptome, bei *MAPT*-Mutationsträgern traten euphorisch/hypersexuelle Symptome häufiger auf. Taktile Halluzinationen traten bei allen Gruppen am seltensten auf. Der häufigste prädominante Phänotyp war bei allen Gruppen der affektive Phänotyp, gefolgt vom behavioralen und dann dem euphorisch/hypersexuellen Phänotyp. Während 5% der *c9orf72*- und 1% der *GRN*-Mutationsträger einen prädominanten psychotischen Phänotyp aufwiesen, zeigten sich bei keinem der *MAPT*-Mutationsträger prädominierende psychotische Symptome. Lediglich bei *c9orf72*-Mutationsträgern zeigten sich bei 3% der Probanden prädominierende taktile Halluzinationen. Während sich eine hohe Assoziation behavioraler Symptome mit einer weitläufigen frontotemporalen Atrophie der grauen und weißen Substanz zeigte, korrelierte nur ein kleines Atrophiecluster im rechten Thalamus mit psychotischen Symptomen. Der euphorisch/hypersexuelle Phänotyp war vor allem mit einer rechtsbetonten Atrophie basaler Vorderhirnstrukturen, des Striatums und des mesialen Temporallappens assoziiert (Abb. 3). Es konnten keine Atrophiecluster, die mit dem affektiven oder taktilen Halluzinationen Phänotyp korrelierten, nachgewiesen werden.

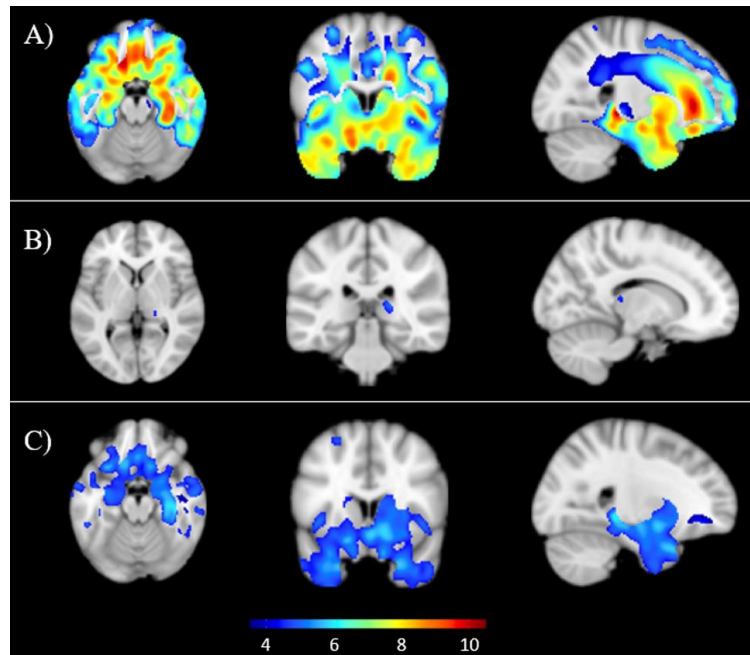


Abbildung 3: Assoziation der Summenscores behavioraler und neuropsychiatrischer Phänotypen mit der zerebralen Atrophie unter Verwendung linearer Regressionsmodelle. Zur besseren Visualisierung wurden die T-Maps der grauen und weißen Substanz zusammengeführt. (A) Behavioraler Phänotyp, (B) Psychotischer Phänotyp, (C) Euphorisch/hypersexueller Phänotyp

Basierend auf dem GLME zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Parameters EYO auf die Wahrscheinlichkeit Symptome eines jeden Phänotyps zu entwickeln. Zudem konnte ein signifikanter Effekt des Geschlechts auf die Wahrscheinlichkeit behaviorale sowie euphorische/hypersexuelle Symptome zu entwickeln gezeigt werden. Die zugrunde liegende Mutation hatte einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit psychotische, euphorische/hypersexuelle Symptome und taktile Halluzinationen zu entwickeln. Die Interaktion von EYO und Geschlecht hatte einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit affektive Symptome zu entwickeln. Mittels LME wurde der Verlauf der Symptomatik bei Probanden mit einem jeweiligen Summenscore über 0 untersucht. Die Wald-Chi-Quadrat Statistik belegte einen signifikanten Einfluss des Parameters EYO auf die Ausprägung behavioraler und affektiver Symptome sowie einen signifikanten Effekt des Parameters Bildungsjahre auf die Ausprägung behavioraler und psychotischer Symptome. Das Geschlecht hatte einen Einfluss auf behaviorale Symptome und die zugrunde liegende Mutation auf die Ausprägung psychotischer Symptome. Bezüglich der Summenscores des euphorisch/hypersexuellen Phänotyps sowie taktile Halluzinationen zeigte keine der untersuchten Variablen einen signifikanten Effekt. Als möglicher Indikator für den Beginn der Symptomatik bestimmten wir den Zeitpunkt, an dem das untere 95%-Konfidenzintervall des Modells die X-Achse schneidet. Während affektive Symptome bereits von Anfang an positive Werte zeigten, begannen behaviorale Symptome bei männlichen Mutationsträgern bis zu 30 Jahre vor dem erwarteten Symptombeginn. Psychotische Symptome begannen bei männlichen *c9orf72*-Mutationsträgern bis zu 40 Jahre und euphorisch/hypersexuelle

Symptome männlicher *MAPT*-Mutationsträger bis zu 35 Jahre vor dem erwarteten Symptombeginn. Behaviorale, psychotische und euphorisch/hypersexuelle Symptome traten bei Frauen im Vergleich zu Männern ca. 10 Jahre später auf. Während bei *GRN*- und *MAPT*-Mutationsträgern kein klarer Symptombeginn taktile Halluzinationen zu detektieren war, begannen diese bei *c9orf72*-Mutationsträgern bis zu 10 Jahre vor dem erwarteten Symptombeginn (Abb 4).

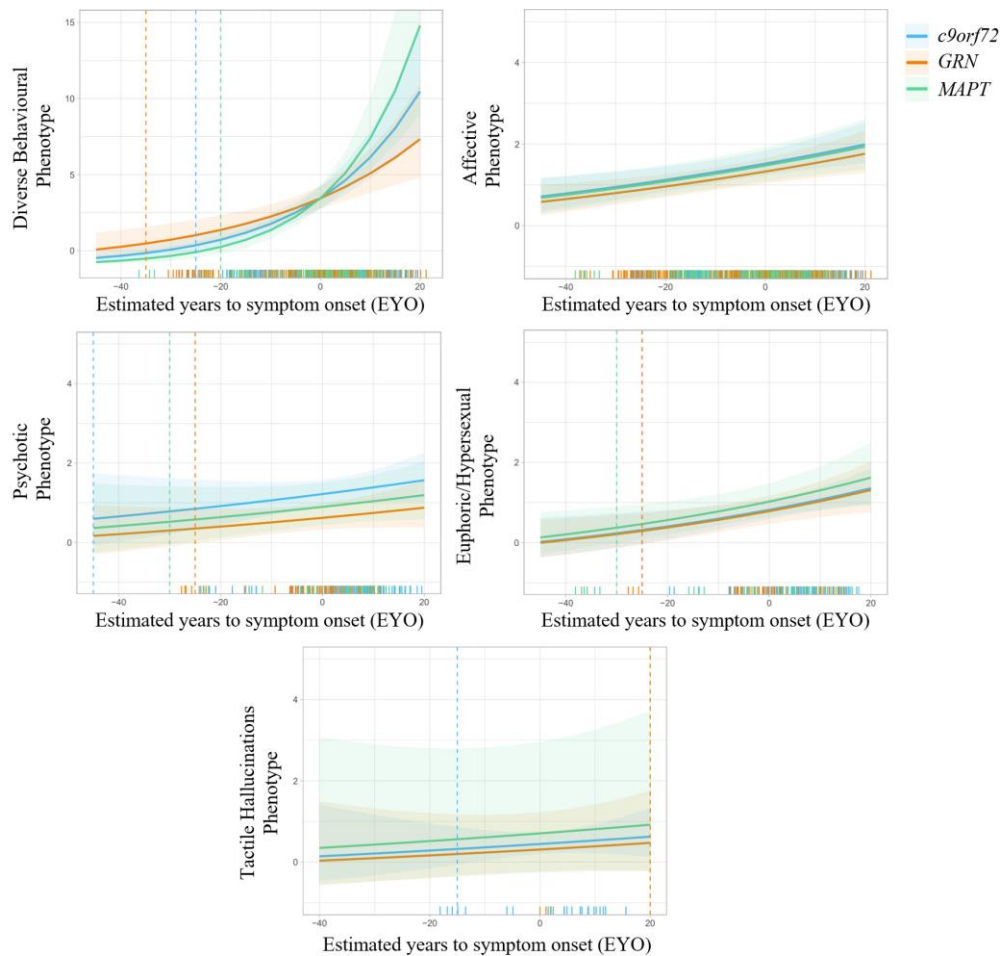


Abbildung 4: Darstellung der berechneten Summenscores im Vergleich zu EYO. Der Zeitpunkt des Symptombeginns ist durch eine vertikale, gestrichelte Linie in der entsprechenden Farbe dargestellt. Der Zeitpunkt der individuellen Untersuchungen ist auf der X-Achse mittels eines farbigen Strichs markiert.

Diskussion:

In unserer Studie konnten wir die phänotypische Bandbreite behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome sowie deren zeitlichen Verlauf und Assoziation mit der zerebralen Atrophie darstellen. Mittels PCA konnten 5 phänotypische Cluster beschrieben werden.

Mit Ausnahme affektiver Symptome, die bei *MAPT*-Mutationsträgern am häufigsten auftraten, war die Häufigkeit und der Schweregrad der Symptome bei *c9orf72*- gefolgt von *MAPT*-Mutationsträgern

am höchsten. In Übereinstimmung mit früheren Studien, die gezeigt haben, dass depressive Symptome und Angststörungen häufig bei genetisch bedingter FTD auftreten^{97, 102}, traten affektive Symptome in unserer Kohorte häufig auf und stellten den häufigsten prädominanten Phänotyp dar. Wie zu erwarten, traten auch behaviorale Symptome in allen untersuchten Gruppen häufig auf. Entsprechend früherer Studien waren psychotische Symptome bei *c9orf72*-Mutationsträgern am häufigsten. Das häufige Auftreten psychotischer Symptome bei genetisch bedingter FTD hat zu dem Vorschlag geführt, diese in eine klinische Skala aufzunehmen, um die Krankheitsschwere besser beurteilen zu können⁹⁷. In unserer Studie waren die Symptome Euphorie und Hypersexualität in einer Komponente. Frühere Studien haben eine gesteigerte sexuelle Aktivität bei 13% bis 17% der FTD-Patienten berichtet^{1, 73}, was vergleichbar mit unseren Ergebnissen (11,7% in der Gesamtkohorte) ist. Da Ärzte vermutlich nicht routinemäßig nach der sexuellen Funktion fragen, ist eine hohe Dunkelziffer sexueller Funktionsstörungen möglich. Taktile Halluzinationen traten bei allen untersuchten Gruppen selten auf. Interessanterweise waren sie nicht in einer Komponente mit den anderen psychotischen Symptomen gruppiert, was möglicherweise auf unterschiedliche neuroanatomische Korrelate zurückzuführen ist.

Psychotische Symptome und taktile Halluzinationen traten am häufigsten bei *c9orf72*-Mutationsträgern und selten bei *GRN*- und *MAPT*-Mutationsträgern auf. Da lediglich 1% der *GRN* und keiner der *MAPT*-Mutationsträger prädominante psychotische Symptome aufwies und in keiner der beiden Gruppen prädominante taktile Halluzinationen vorlagen, schließt das Vorhandensein vorherrschender psychotischer Symptome oder taktiler Halluzinationen das Vorliegen dieser Mutationen nahezu aus.

Während behaviorale Symptome mit einer weitläufigen frontotemporalen Atrophie assoziiert waren, zeigte sich bezüglich psychotischer Symptome lediglich eine Assoziation mit einem kleinen Atrophiemuster im rechten Thalamus. Bereits in früheren Studien konnte eine Korrelation psychotischer Symptome mit einer thalamischen Atrophie bei FTD-Patienten gezeigt werden^{30, 102}. Der Thalamus scheint insbesondere bei *c9orf72*-Mutationsträgern betroffen zu sein⁹⁹, was möglicherweise das häufigere Auftreten psychotischer Symptome erklärt.

In Übereinstimmung mit früheren Fallberichten, waren euphorisch/hypersexuelle Symptome in unserer Studie mit einer rechtsbetonten Atrophie basaler Vorderhirnstrukturen, des Striatums und des mesialen Temporallappens assoziiert. Bildgebende Studien an gesunden Kontrollen legen eine Beteiligung zerebraler Areale, die mit Belohnungsverarbeitung in Verbindung gebracht werden, wie des Striatums des mesialen Temporallappens und des anterior cingulären Kortex bei sexueller Erregung nahe⁵⁷. Da euphorisch/hypersexuelle Symptome bei *MAPT*-Mutationsträgern vergleichsweise häufig waren, könnte die beobachtete Assoziation dieser Symptome mit der Atrophie

basaler Vorderhirnstrukturen, auf die in früheren Studien beobachtete höhere Prävalenz des genannten Atrophiemusters bei *MAPT*-Mutationsträgern²² zurückzuführen sein. Bezüglich affektiver Symptome und taktiler Halluzinationen konnten keine signifikanten Assoziationen mit Atrophiemustern nachgewiesen werden. Eine frühere Studie der GENFI-Kohorte beschrieb für die 3 untersuchten Mutationsträgergruppen spezifische Atrophiemuster, die mit affektiven Symptomen assoziiert waren¹⁰². Die gruppenspezifische Verteilung der Neurodegeneration könnte in unserer gepoolten Analyse der Mutationsträgergruppen spezifische Atrophiemuster maskiert haben. Das Fehlen einer Assoziation des Symptoms taktile Halluzinationen in unserer Kohorte ist vermutlich auf die geringe Zahl von Probanden, die dieses Symptom aufwiesen, zurückzuführen (n = 11).

Wir konnten ein frühes Auftreten behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome, insbesondere psychotischer Symptome, die bei *c9orf72*-Mutationsträgern bereits Jahrzehnte vor dem erwarteten Symptombeginn starten können, nachweisen. Frühere Studien haben gezeigt, dass insbesondere junge FTD-Patienten mit psychotischen Symptomen häufig die Fehldiagnose einer primär psychiatrischen Erkrankung erhalten^{58, 117}. Aufgrund des möglichen frühen Auftretens psychotischer Symptome sollte daher auch bei jungen Patienten mit psychotischen Symptomen die Diagnose einer FTD in Betracht gezogen und eine genetische Testung erwogen werden.

Bezüglich affektiver Symptome konnte kein klarer Symptombeginn identifiziert werden. Dies ist vermutlich auf die hohe Prävalenz affektiver Symptome in der Allgemeinbevölkerung zurückzuführen. Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung zeigte sich in unserer Kohorte jedoch eine Zunahme der Prävalenz affektiver Symptome über die Zeit, was eine krankheitsbedingte Zunahme der Symptomatik suggeriert.

Wir waren in der Lage einen Einfluss des Geschlechts auf die Wahrscheinlichkeit und die Ausprägung behavioraler und euphorisch/hypersexueller Symptome mit einem späteren Symptombeginn bei Frauen nachzuweisen. Dies stimmt mit früheren Studien überein, die eine höhere exekutive Reserve bei weiblichen FTD-Patienten⁴⁴ und ein häufigeres Auftreten der bvFTD bei Männern^{87, 88, 91} gezeigt haben. Angesichts der gegensätzlichen Prävalenz von bvFTD und PPA wurde eine geschlechtsspezifische Vulnerabilität hinsichtlich der Neurodegeneration bei Frauen in linken frontotemporalen Regionen und bei Männern in rechten frontalen und/oder bilateralen temporalen Regionen vorgeschlagen.

Frühere Studien haben darauf hingewiesen, dass ein höherer Bildungsgrad mit einer höheren Resilienz der kognitiven Leistung im Verhältnis zur gegebenen Neurodegeneration verbunden ist^{11, 69}. Der Großteil der bisherigen Studien untersuchte jedoch die Assoziation des Bildungsgrads mit der globalen kognitiven Funktion. In unserer Studie konnten wir einen signifikanten Effekt des Bildungsgrads auf die Ausprägung und den Verlauf behavioraler und psychotischer Symptome bei

genetisch bedingter FTD nachweisen, was suggeriert, dass Bildung einen modifizierbaren Risikofaktor darstellen könnte.

Zusammenfassend zeigen die Daten unserer beiden Studien das Vorliegen natürlicher Cluster motorischer sowie behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome bei genetischer FTD, die spezifische anatomische Korrelate aufweisen. Ihr Schweregrad nimmt mit der Zeit zu und ist von der zugrundeliegenden Mutation sowie von Geschlecht und Bildungsgrad abhängig. Motorische sowie behaviorale und neuropsychiatrische Symptome können bereits in der sogenannten präsymptomatischen Phase auftreten. Angesichts der Heterogenität der Symptomatik und phänotypischer Überlappungen, stellt das Wissen über diese klinisch-genetischen Assoziationen bei genetisch bedingter FTD eine wichtige Unterstützung bei der diagnostischen Aufarbeitung dar und wird bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Durchführung einer genetischen Testung sowie bei der Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien von Bedeutung sein.

2.2. Untersuchung regionaler Hirnatrophie mit Fokus auf Thalamus und Kleinhirn bei *c9orf72*-Mutationsträgern

Atrophy in the thalamus but not cerebellum is specific for c9orf72 FTD and ALS patients – an atlas based volumetric MRI study. Schönecker S, Neuhofer C, Otto M, Ludolph A, Kassubek J, Landwehrmeyer B et al. (2018) Front Aging Neurosci.10:45

Hintergrund:

FTD und ALS sind in ca. 15% der Fälle miteinander assoziiert⁶⁴. Die häufigste Ursache für eine familiäre FTD, ALS oder eine gemischte Präsentation (FTD/ALS) stellt eine Mutation im *c9orf72*-Gen dar²⁴. Im Vergleich zu sporadischen FTD-Patienten wurde bei *c9orf72*-Mutationsträgern eine vermehrte bithalamische und cerebelläre Atrophie beschrieben^{35, 90}. Zudem zeigten volumetrische Daten der GENFI-Kohorte eine frühere Affektion des Thalamus und Kleinhirns bei *c9orf72*-Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie *GRN* und *MAPT*-Mutationsträgern⁹⁴. Die Neuropathologie von *c9orf72*-Mutationsträgern ist neben TDP-43-Aggregaten auch durch pathologische intrazelluläre Ablagerungen fünf verschiedener Dipeptid-Repeat-Proteine, die durch unkonventionelle Translation der Hexanukleotidrepeats entstehen, charakterisiert und über den Frontal- und Temporallappen hinausgehen. Insbesondere Thalamus und Kleinhirn wurden in der Vergangenheit mit einer Dipeptid-Repeat-Pathologie in Verbindung gebracht. Diese neuropathologischen und bildgebenden Erkenntnisse unterstützen die These einer unterschätzten Rolle von Thalamus und Kleinhirn in der Pathogenese einer durch eine *c9orf72*-Mutation bedingten FTD und ALS. In der vorgestellten Studie haben wir daher die regionale cerebrale Atrophie mit Fokus

auf Thalamus und Kleinhirn bei *c9orf72*-Mutationsträgern im Vergleich zu sporadischen Patienten und gesunden Kontrollen untersucht.

Methodik:

77 Teilnehmer des Deutschen Konsortiums zur Erforschung der Frontotemporalen Lobärdegeneration wurden in die Analyse eingeschlossen: 13 symptomatische *c9orf72*-Mutationsträger (8FTD, 2 ALS und 3 FTD/ALS-Patienten), 45 sporadische FTD-Patienten und 19 altersgematchte gesunde Probanden. Bei allen Probanden erfolgte ein kognitives Screening mittels Mini-Mental-Status-Test (MMST). Um die Ausprägung demenzieller Symptome zu quantifizieren, wurde der FTD-CDR-SOB (FTD-Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes) Score herangezogen. Zudem wurden Alter, Bildungsjahre, Krankheitsdauer und das Vorliegen einer positiven Familienanamnese dokumentiert. Bei allen Probanden wurden T1-gewichtete MRTs an einem 3T bzw. 1,5T Scanner gewonnen. Sagittale 3D-MPRAGE Sequenzen mit einer Auflösung von 1mm x 1mm und einer Schichtdicke von 1mm wurden akquiriert. Mittels SPM12 wurde eine atlas-basierte Morphometrie durchgeführt und die MRT-Daten in Karten grauer und weißer Substanz sowie Liquor segmentiert⁴². Da unsere Studie darauf abzielte cerebelläre und thalamische Atrophiemuster zwischen den Gruppen zu vergleichen, schlossen wir in unsere Analyse Kleinhirn, Vermis und Pons entsprechend der Parzellierung des LPBA40-Atlas und alle Strukturen des OTH-Atlas, d.h. das gesamte Thalamusvolumen sowie die Volumina der primär motorischen, sensorischen, posterior parietalen, occipitalen, temporalen und präfrontalen Subregion des Thalamus, die mit der entsprechenden kortikalen Region verbunden sind, ein. Zudem wurden der frontale und temporale Kortex entsprechend dem LPBA40-Atlas analysiert. Für jede Region wurde das individuelle Volumen in ml bestimmt. Es erfolgte eine Korrektur für das intrakranielle Gesamtvolumen und eine Standardisierung auf das mittlere intrakranielle Volumen gesunder Kontrollen. Zur Bewertung der Lateralität des thalamischen Gesamtvolumens sowie der einzelnen thalamischen Subregionen wurden Lateralitätsindices berechnet. Volumetrische Daten wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und post hoc Bonferroni korrigierter Mann-Whitney-U-Tests zwischen den Gruppen verglichen. Mittels Bonferroni korrigierter Spearman's-Tests wurden Korrelationen zwischen volumetrischen Daten und neuropsychologischen Variablen untersucht. Um den besten Prädiktor der Diagnose zu identifizieren wurden Parameter, die sich signifikant zwischen *c9orf72*-Mutationsträger und sporadischen Patienten unterschieden, einer binär logistischen Regression mit schrittweiser Vorwärtsauswahl zugeführt. Zudem wurde eine ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) erstellt, um den Wert des Modells bei der Differenzierung zwischen *c9orf72*-Mutationsträgern und sporadischen Patienten zu beurteilen.

Ergebnisse

Mittels Kruskal-Wallis-Test konnten signifikante Unterschiede bezüglich der Volumina des Frontal- und Temporallappens, des thalamischen Gesamtvolumens sowie der Volumina der sensorischen, prämotorischen, posterior parietalen, occipitalen, temporalen und präfrontalen Subregion des Thalamus identifiziert werden (Abb. 5). Für die Volumina von Kleinhirn, Vermis, Pons sowie der primär motorischen Subregion des Thalamus zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

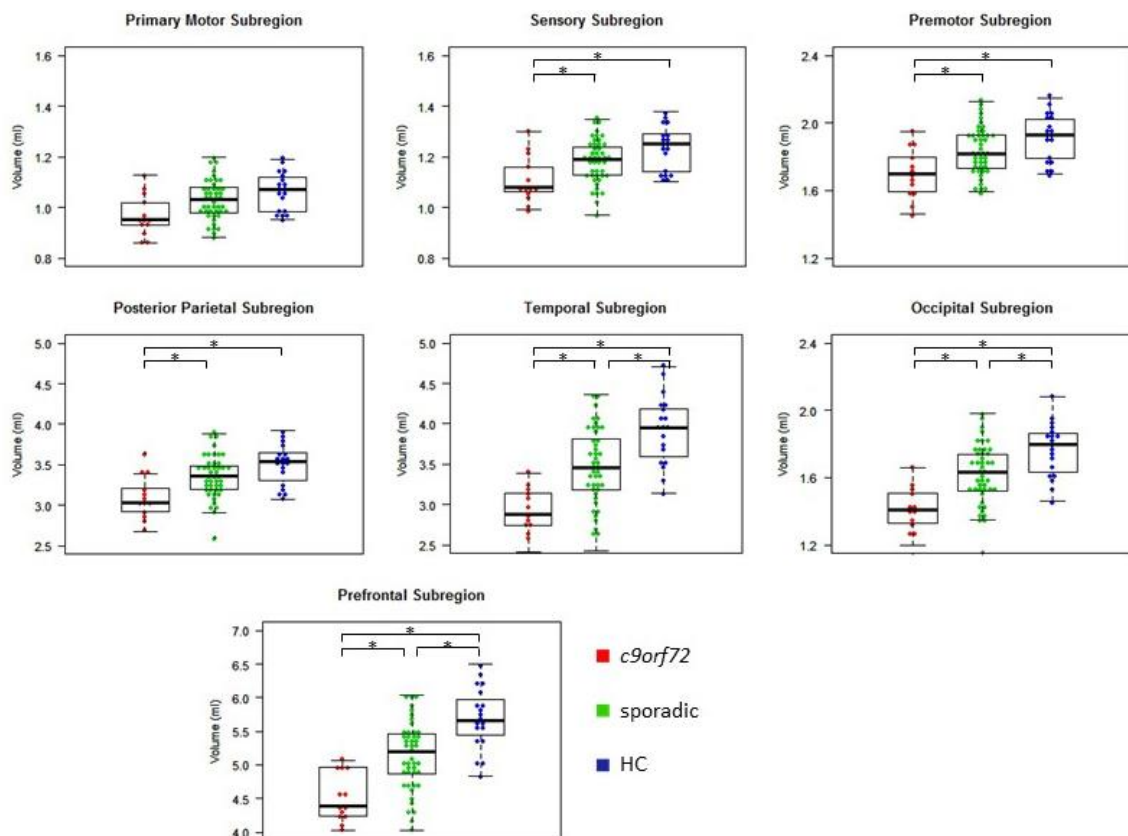


Abbildung 5: Volumina der thalamischen Subregionen. * zeigt signifikante Unterschiede an.

Sporadische FTD-Patienten wiesen im Vergleich zu gesunden Probanden geringere Volumina des Frontal- und Temporallappens, des gesamten Thalamus sowie der occipitalen, temporalen und präfrontalen Subregion des Thalamus auf. *C9orf72*-Mutationsträger hatten kleinere Volumina des Frontal- und Temporallappens sowie aller untersuchten thalamischen Subregionen mit Ausnahme der primär motorischen Subregion als gesunde Probanden. Obwohl sporadische Patienten unserer Kohorte eine längere Krankheitsdauer und höhere FTD-CDR-SOB Werte aufwiesen, zeigten sich im Vergleich bei *C9orf72*-Mutationsträgern geringere Volumina der sensorischen, prämotorischen, posterior parietalen, occipitalen, temporalen und präfrontalen Subregion des Thalamus. Die Korrelationsanalysen zeigten signifikante positive bzw. negative Korrelationen von MMSE bzw. FTD-

CDR-SOB mit den Volumina von Frontal- und Temporallappen, dem thalamischen Gesamtvolumen sowie den Volumina der präfrontalen, temporalen und occipitalen Subregion. Der Kruskal-Wallis Test ergab signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Lateralitätsindices des gesamten Thalamusvolumens sowie der Lateralitätsindices der Volumina der primär motorischen, sensorischen, prämotorischen, occipitalen und präfrontalen Subregion des Thalamus. *c9orf72*-Mutationsträger unterschieden sich bezüglich der genannten Lateralitätsindices signifikant von gesunden Kontrollen. Zudem wiesen *c9orf72*-Mutationsträger kleinere Lateralitätsindices des gesamten Thalamusvolumens sowie der sensorischen, prämotorischen, occipitalen und präfrontalen Subregion des Thalamus im Vergleich zu sporadischen Patienten auf. Das beste Model zur Differenzierung zwischen Mutationsträgern und sporadischen Patienten beinhaltete das Volumen der präfrontalen Subregion des Thalamus und den Lateralitätsindex der occipitalen Subregion des Thalamus als Prädiktorvariablen und resultierte in einer Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) von 0,88. Die höchste Kombination von Sensitivität und Spezifität wurde mit einer Sensitivität von 1,0 und einer Spezifität von 0,69 erzielt. Ein logistisches Regressionsmodell, das nur das thalamische Gesamtvolumen als Prädiktorvariable beinhaltete, erreichte immer noch eine AUC von 0,82 bei einer Sensitivität von 0,69 und einer Spezifität von 0,84 (Abb. 6).

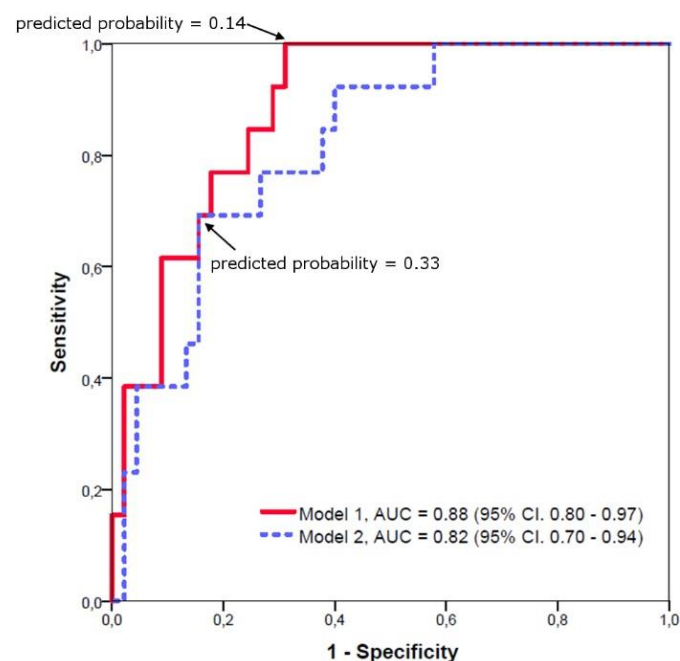


Abbildung 6: Receiver operating characteristic (ROC) Kurve der binär logistischen Regressionsmodelle zur Differenzierung zwischen *c9orf72*-Mutationsträgern und sporadischen FTD-Patienten. Model 1: Die Verwendung des Volumens der präfrontalen Subregion des Thalamus und des Lateralitätsindex der occipitalen Subregion des Thalamus führt zu einer AUC von 0,88. Model 2: Die Verwendung nur des thalamischen Gesamtvolumens als Prädiktorvariable führt immerhin noch zu einer AUC von 0,82.

Diskussion

In unserer Studie konnten wir eine signifikante Atrophie spezifischer thalamischer Subregionen bei symptomatischen *c9orf72*-Mutationsträgern im Vergleich zu sporadischen FTD-Patienten zeigen und nachweisen, dass das thalamische Gesamtvolumen ein nützlicher Prädiktor des Mutationsträgerstatus ist.

Im Vergleich zu sporadischen FTD-Patienten weisen *c9orf72*-Mutationsträger häufiger psychotische Symptome und stärker ausgeprägte Gedächtnisstörungen auf¹⁰⁶. In unserer Studie korrelierten die Parameter MMST und FTD-CDR-SOB sowohl mit den Volumina des Frontal- und Temporallappens als auch mit dem thalamischen Gesamtvolumen und den Volumina der präfrontalen, temporalen und occipitalen Region des Thalamus, was deren klinische Relevanz verdeutlicht. Diese Regionen wiesen zudem die größten volumetrischen Unterschiede zwischen Mutationsträgern und sporadischen FTD-Patienten auf. Die okzipitale Region beinhaltet das Corpus geniculatum laterale und Teile des inferioren Pulvinars, die temporale Region Teile des Nucleus mediodorsalis sowie die Nuclei pulvinaris inferior und medialis und die präfrontale Region ebenfalls Teile des Nucleus mediodorsalis und die Nuclei ventralis anterior, anteromedialis und anterodorsalis des Thalamus⁵⁰.

Das Salienz-Netzwerk ist ein intrinsisches Netzwerk, das auf emotional bedeutsame Stimuli aktiviert wird und zu komplexen Hirnfunktionen wie Verhaltensreaktionen und der Erzeugung subjektiver Gefühle beiträgt⁷⁴. Es besteht hauptsächlich aus dem dorsalen anterior cingulären Cortex sowie der Insula, umfasst aber auch diverse subkortikale Strukturen. Bei *c9orf72*-Mutationsträgern und sporadischen FTD-Patienten wurde trotz unterschiedlicher Atrophiemuster eine vergleichbare Störung des Salienz-Netzwerks beschrieben⁵⁹. Eine Atrophie des Nucleus pulvinaris medialis, wurde lediglich bei *c9orf72*-Mutationsträgern festgestellt. Da eine Atrophie dieses Kerns zu einer reduzierten Konnektivität des Salienz-Netzwerks führt, wurde vorgeschlagen, dass eine strategische Atrophie des Nucleus pulvinaris medialis bei *c9orf72*-Mutationsträgern zu einer Störung des Salienz-Netzwerks beitragen könnte⁵⁹. Wir gehen daher davon aus, dass insbesondere eine Atrophie des Nucleus pulvinaris medialis zur festgestellten Volumenreduktion der thalamischen Region bei *c9orf72*-Mutationsträgern unserer Kohorte geführt haben könnte.

Ein weiteres Kerngebiet, das ein Teil des Salienz-Netzwerks darstellt, ist der Nucleus mediodorsalis. Frühere Studien belegten eine signifikante Atrophie des Nucleus mediodorsalis bereits in frühen Stadien der FTD¹⁰¹. Man geht davon aus, dass er bei der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt ist² und eine wichtige Rolle bezüglich der Bildung des Arbeits- und episodischen Gedächtnisses einnimmt⁷⁵. Wir nehmen an, dass sich die Atrophie des Nucleus mediodorsalis von *c9orf72*-Mutationsträgern in unserer Kohorte in der Volumenreduktion der temporalen und präfrontalen Region des Thalamus widerspiegelt und, dass eine Atrophie des Nucleus mediodorsalis zu einer

Störung des Salienz-Netzwerks und somit zu den unterschiedlichen klinischen Charakteristika von *c9orf72*-Mutationsträgern und sporadischen FTD-Patienten beiträgt.

Mehrere Studien zeigten eine größere okzipitale^{15, 112} und parietale¹⁰³ Atrophie von *c9orf72*-Mutationsträgern im Vergleich zu sporadischen FTD-Patienten. Die in unserer Kohorte bei *c9orf72*-Mutationsträgern festgestellte Volumenreduktion der okzipitalen, posterior parietalen und sensorischen Region des Thalamus könnte daher auf eine gemeinsame Degeneration funktionell verbundener Regionen zurückzuführen sein.

Unsere Daten belegen, dass eine Kombination des Volumens der präfrontalen Region und des Lateralitätsindex der okzipitalen Region des Thalamus beziehungsweise das thalamische Gesamtvolumen einen hohen prädiktiven Wert bei der Identifizierung von *c9orf72*-Mutationsträgern hat. Volumetrische Analysen, insbesondere subkortikaler thalamischer Regionen, könnten daher, unabhängig vom Vorliegen einer positiven Familienanamnese, hilfreich bei der Differenzierung zwischen *c9orf72*-Mutationsträgern und sporadischen Patienten sein. Nichtsdestotrotz können klinische Informationen wie das Auftreten psychotischer Symptome, einer ausgeprägten Gedächtnisstörung, begleitender Symptome einer ALS oder eine positive Familienanamnese die Vorhersage weiter verbessern.

Obwohl eine Dipeptid-Repeat-Pathologie in der Körnerzellschicht des Kleinhirns ein konsistenter Befund bei *c9orf72*-Mutationsträgern zu sein scheint⁴⁵ und eine Reihe von Studien eine cerebelläre Atrophie beschrieben haben⁶⁸, zeigten sich in unserer Studie bezüglich des cerebellären Volumens keine signifikanten Gruppenunterschiede. In einer Studie konnte bei *c9orf72*-Mutationsträgern im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine fokale Atrophie von Lappchen VIIa-Crus I in der superior-posterioren Region des Kleinhirns nachgewiesen werden¹³. Da diese Region über den Thalamus mit dem präfrontalen Kortex und somit mit dem Salienz-Netzwerk verbunden ist und mit zielgerichtetem Verhalten in Verbindung gebracht wird, scheint seine Beteiligung bei *c9orf72* assoziierter FTD plausibel. Möglicherweise würde eine Untersuchung cerebellärer Regionen spezifische Atrophiecluster für *c9orf72*-Mutationen ergeben.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine Kombination der Volumina der präfrontalen Region und des Lateralitätsindex der okzipitalen Region des Thalamus beziehungsweise das gesamte Thalamusvolumen nützliche Prädiktoren des Mutationsträgerstatus darstellen. Zudem konnten wir zeigen, dass thalamische Atrophiemuster bei *c9orf72*-Mutationsträgern über das Salienz-Netzwerk hinausgehen und in Übereinstimmung mit dem kortikalen Atrophiemuster sind, was auf eine retrograde Degeneration funktionell verbundener Regionen hindeutet.

2.3. Untersuchung der Prävalenz des Applaus-Zeichens und dessen Korrelation mit neuropsychologischen und volumetrischen Befunden bei FTD-Spektrum-Erkrankungen

The applause sign in frontotemporal lobar degeneration and related conditions. Schönecker S, Hell F, Bötzel K, Wlasich E, Ackl N, Süßmair C. et al (2018) J. Neurol. 266:330-338

Hintergrund:

Das Applaus-Zeichen, das heißt die mangelnde Fähigkeit gleich oft zu klatschen wie der demonstrierende Untersucher, wurde ursprünglich als ein für die progressive supranukleäre Blickparese spezifisches Zeichen beschrieben²⁸. Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben jedoch Hinweise auf das Auftreten des Applaus-Zeichens auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen erbracht^{3, 46, 67}. Die zugrundeliegende Pathophysiologie des Applaus-Zeichens ist bislang jedoch ungeklärt. Als ursächlich wurden das Vorliegen einer Apraxie¹¹⁸ sowie eine Dysfunktion des Frontallappens⁶⁶ diskutiert. Die vorliegende Studie zielte darauf ab die Häufigkeit des Applaus-Zeichens bei FTD-Spektrum-Erkrankungen zu bestimmen und dessen Korrelation mit neuropsychologischen und volumetrischen Befunden zu untersuchen.

Methodik:

272 Patienten des Konsortiums zur Erforschung der frontotemporalen Lobärdegeneration wurden in die Studie eingeschlossen, 111 mit bvFTD, 98 mit PPA, 30 mit PSP-RS, 17 mit CBS und 16 mit ALS. Zum Vergleich wurden 29 altersgematchte gesunde Probanden eingeschlossen. Patienten und gesunde Kontrollen wurden einer ausführlichen logopädischen und neuropsychologischen Untersuchung unterzogen. Der Schweregrad des demenziellen Syndroms wurde mittels CDR-SOB-Score ermittelt. Zur Untersuchung zusätzlicher motorischer Symptome wurde der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) Teil III herangezogen. Das Vorliegen eines positiven Applaus-Zeichens wurde mittels "three clap test" (TCT), der vom behandelnden, bezüglich der Diagnose nicht verblindeten Arzt, durchgeführt wurde, untersucht. Die Probanden sollten nach Demonstration dreimaligen Klatschens durch den Untersucher, dies so schnell wie möglich nachmachen. Das Ergebnis der Untersuchung wurde wie folgt gewertet: 0 = die Versuchsperson klatscht genau 3-mal, 1 = die Versuchsperson klatscht 4- oder 5- mal, 2 = die Versuchsperson klatscht mehr als 5-mal, hört aber von selbst wieder auf, 3 = die Versuchsperson hört nicht auf zu klatschen. Der Test wurde ab einem Punktwert > 0 als auffällig gewertet. Um sicherzustellen, dass die Probanden die Anweisung korrekt verstanden haben, wurde ein initialer Übungsdurchgang durchgeführt, und erst der zweite Durchgang ausgewertet. Bei 156 Probanden wurden zudem T1-gewichtete MRT-Sequenzen in sagittaler Orientierung und einer Auflösung von 1 x 1 x 1 mm an einem 3T-Scanner gewonnen. Mittels SPM12 wurde eine atlas- und masken-basierte Morphometrie durchgeführt und die MRT-Daten in Karten grauer und weißer Substanz sowie Liquor segmentiert^{41, 42}. Da eine fronto-subkortikale Diskonnektion als mögliche Ursache des Applaus-Zeichens diskutiert wurde, schlossen wir in unsere Analyse Frontal-, Temporal-,

Parietal und Okzipitallappen entsprechend der Parzellierung des LPBA40-Atlas sowie Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum und ventrales Dienzephalon des NMO-Atlas ein. Für jede Region wurde das Volumen in ml bestimmt. Es erfolgte eine Korrektur für das intrakranielle Gesamtvolumen sowie eine Standardisierung auf das mittlere intrakranielle Volumen gesunder Kontrollen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und post hoc Bonferroni korrigierter Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Mittels Spearman's-Test wurden Korrelationen zwischen TCT-Werten und neuropsychologischen bzw. volumetrischen Daten untersucht.

Ergebnisse:

Das Applaus-Zeichen trat bei allen Patientengruppen auf, nicht jedoch bei gesunden Probanden. PSP-Patienten wiesen im Vergleich zu bvFTD- und PPA-Patienten sowie gesunden Kontrollen signifikant häufiger ein positives Applaus-Zeichen auf und hatten signifikant höhere TCT-Werte. Zwischen den anderen untersuchten Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 7).

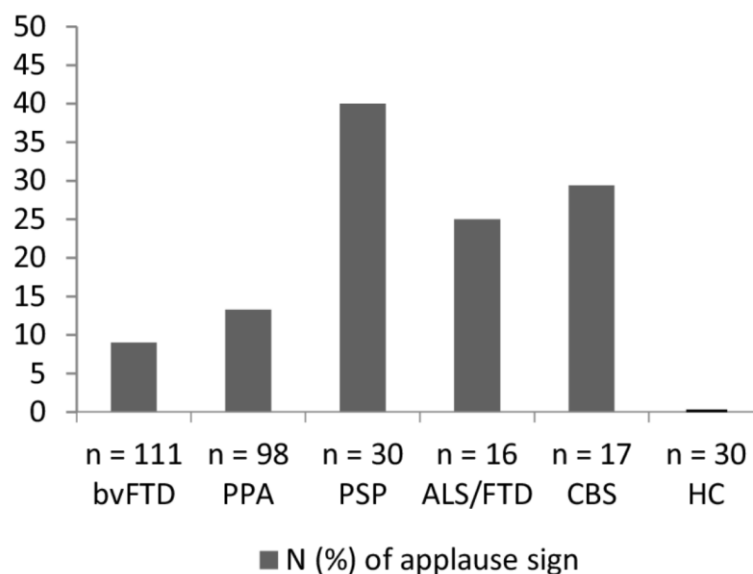


Abbildung 7: Anteil der Probanden mit einem positivem Applaus-Zeichen pro Gruppe.

Die Sensitivität und Spezifität des Applaus-Zeichens zur Differenzierung neurodegenerativer Erkrankungen von gesunden Kontrollen betrug 16,2% bzw. 100%. Im Vergleich der unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen waren Sensitivität und Spezifität bei PSP-Patienten am höchsten und bei bvFTD-Patienten am niedrigsten. Der positiv prädiktive Wert war über alle Patientengruppen hinweg niedrig. Der höchste Wert wurde bei PPA-Patienten festgestellt (29,5%).

Das Applaus-Zeichen zeigte eine negative Korrelation mit dem Cognitive Estimation Task, den Tests Figuren abzeichnen und MMST der CERAD-Testbatterie, dem Item Schriftsprache des Aachener Aphasie-Tests und dem Cookie Theft Picture Description Task. Zudem korrelierten TCT-Werte positiv mit den Ergebnissen des Trail Making Tests A, des CDR-SOB sowie des UPDRS Teil III. Patienten mit

einem positiven Applaus-Zeichen wiesen im Vergleich zu gesunden Probanden kleinere Volumina aller untersuchten Strukturen und im Vergleich zu Probanden mit einem negativen Applaus-Zeichen kleinere Volumina des Pallidum und ventralen Dienzephalon auf (Abb. 8). Zudem zeigte sich eine negative Korrelation der TCT-Werte mit den Volumina des Pallidum sowie des ventralen Dienzephalon.

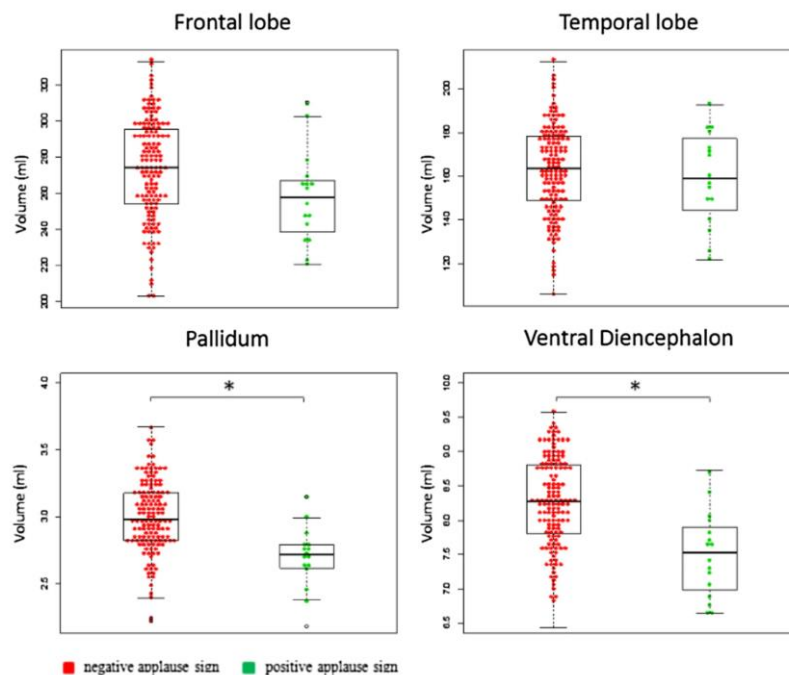


Abbildung 8: Volumina von Patienten mit einem positiven Applaus-Zeichen im Vergleich zu Probanden mit einem negativen Applaus-Zeichen. * gibt signifikante Unterschiede an.

Diskussion:

Die Prävalenz des Applaus-Zeichens war in unserer Studie mit 40% bei PSP-Patienten am höchsten. Insgesamt war die Häufigkeit eines positiven Applaus-Zeichens bei PSP-, bvFTD- und CBS-Patienten unserer Studie jedoch niedriger verglichen mit den Ergebnissen früherer Studien^{12, 29, 67}. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass in früheren Studien der TCT nur einmal durchgeführt wurde, während wir einen initialen Lerndurchgang durchgeführt und lediglich den zweiten Durchgang analysiert haben. Dieser strengere Ansatz könnte zu einer geringeren Prävalenz des Applaus-Zeichens in unserer Kohorte geführt haben. Eine weitere mögliche Erklärung könnte die fehlende Unterteilung von bvFTD-Patienten in unserer Studie sein. Eine frühere Studie hatte gezeigt, dass das Applaus-Zeichen häufig bei der enthemmten und stereotypen Variante der bvFTD, bei Patienten mit der apathischen Variante der bvFTD jedoch selten vorkommt.

Die Sensitivität und Spezifität des Applaus-Zeichens, zur Unterscheidung von Patienten mit den untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen von gesunden Kontrollen, betragen 16,2% bzw.

100%. Bezüglich der Differenzierung der einzelnen Erkrankungen voneinander waren Sensitivität und Spezifität bei PSP-Patienten am höchsten. Der positiv prädiktive Wert war jedoch über alle Patientengruppen recht niedrig, was darauf hindeutet, dass das Applaus-Zeichen nicht spezifisch für eine Krankheitsentität ist. Somit ist ein positives Applaus-Zeichen zwar weiterhin suggestiv für das Vorliegen einer PSP, muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

Da das Applaus-Zeichen mit einer Reihe neuropsychologischer Befunde, insbesondere mit exekutiven, visuell-räumlichen und sprachlichen Funktionen sowie der Krankheitsschwere korrelierte, interpretieren wir es eher als Indikator der Krankheitsschwere, denn als Hinweis auf eine spezifische kognitive Funktionsstörung.

In unserer Studie korrelierte das Applaus-Zeichen mit den Volumina des Pallidum sowie des ventralen Dienzephalon. Eine wichtige Struktur des ventralen Dienzephalon stellt der Nucleus subthalamicus dar. Frühere Studien haben gezeigt, dass neben dem Frontallappen der Nucleus subthalamicus und das Pallidum eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung motorischer Reaktionen spielen⁶. Es wurde vermutet, dass ein Stopp-Prozess durch den Gyrus frontalis inferior generiert wird, der zur Aktivierung des Nucleus subthalamicus führt. Das Pallidum wiederum könnte über Projektionen des Nucleus subthalamicus aktiviert werden, was wiederum zu einer Hemmung des thalamokortikalen Outputs und somit zu einer verringerten Aktivierung des Motorkortex führt⁵. Somit könnte sowohl eine Atrophie des Nucleus subthalamicus, als auch des Pallidum zu motorischer Perseveration führen. Weitere Belege für die Bedeutung des Nucleus subthalamicus bei der Inhibition motorischer Reaktionen kommen von Experimenten an Nagern³², der funktionellen Bildgebung⁶² sowie von Studien an Parkinson Patienten, die mittels tiefer Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus behandelt wurden¹¹⁶. Abgesehen von PSP- und CBS-Patienten, ist eine Beteiligung des Nucleus subthalamicus auch bei Patienten mit FTD und ALS beschrieben worden^{10, 76}. Wir gehen daher davon aus, dass das Applaus-Zeichen eine Dysfunktion des Nucleus subthalamicus und Pallidums widerspiegelt, was durch die Korrelation der TCT-Werte mit dem UPDRS, einem Indikator einer basalganglionären Dysfunktion, gestützt wird.

2.4. Einsatz der Tau-Positronenemissionstomographie in der Diagnostik von 4-Repeat-Tauopathien
[¹⁸F]-THK-5351 PET correlates with topology and symptom severity in progressive supranuclear palsy. Brendel M*, **Schönecker S***, Höglinger G, Lindner S, Havla J, Blautzik J et al. (2017) Front Aging Neurosci. 9:440

Hintergrund:

Die PSP sowie das CBS werden gleichfalls zu den FTD-Spektrum-Erkrankungen sowie zu den atypischen Parkinsonsyndromen gezählt. Histologisch sind sie typischerweise durch pathologische Ablagerungen von 4-Repeat-Tau-Protein charakterisiert⁹⁵. Diese Ablagerungen stellen den zentralen neuropathologischen Befund dar und ermöglichen eine definitive Diagnose, die in der Regel erst post mortem gestellt werden kann. Im Hinblick auf Therapiestudien gewinnt die Etablierung von Biomarkern, die eine Diagnosestellung zu Lebzeiten ermöglichen und mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Krankheitsprogression korrelieren, zunehmend an Bedeutung. In den letzten Jahren wurde die *in-vivo* Darstellung von Tau-Ablagerungen mittels diverser Positronenemissionstomographie(PET)-Radiotracer möglich^{16, 98}. Die vorliegende Studie zielte daher darauf ab die Bindungseigenschaften eines Tau-Tracers der ersten Generation, i.e. des [¹⁸F]-THK-5351 PET-Tracers, bei Patienten mit klinisch diagnostizierter PSP sowie die Korrelation der individuellen Tracer-Aufnahme mit klinischen und bildgebenden Befunden mittels optischer Kohärenztomographie und MRT zu untersuchen.

Methodik:

Wir schlossen 11 PSP-RS-Patienten der Ambulanzen für neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums sowie der Technischen Universität München in unsere Studie ein. Zudem wurde ein Fall von PSP-PNFA (progrediente nicht-flüssige Aphasie) eingeschlossen. Die Kontrollgruppe bestand aus 9 alters-gematchten gesunden Kontrollen, die an der der Tohoku Universität für Medizin in Sendai, Japan, untersucht wurden. Die Krankheitsschwere wurde mittels PSP-Rating Skala (PSP Rating Scale, PSPRS) ermittelt. Zudem haben wir die funktionelle Beeinträchtigung mittels Schwab and England Activities of Daily Living Scale (SEADL) und die Krankheitsdauer erhoben. Die kognitive Beeinträchtigung wurde anhand des MMST untersucht. Dynamische 3D Aufzeichnungen der Patienten wurden in einem Intervall von 30 - 70 Minuten nach erfolgter Injektion von 184 ± 4 mBq [¹⁸F]-THK-5351 an einem GE Discovery 690 PET/CT-Scanner aufgenommen. Bei allen Patienten wurden zudem 3D schnelle Gradienten-Echo-Sequenzen (FSPGR) in sagittaler Orientierung und einer Auflösung von 1 x 1 x 1mm an einem 3T-Scanner gewonnen. Es erfolgte eine Normierung der MRT- und PET-Daten auf den MNI-Raum und ein voxel-weiser Vergleich der Traceraufnahme zwischen Patienten und gesunden Kontrollen zur Erstellung von Z-Score Karten. Für semiquantitative Analysen wurden Voxel-Cluster über einem T-Score Cut-off von 3,56 zu Volumes

of Interest (VOI) zusammengefasst. Zudem wurden die Regionen des Hirnstamms, Mittelhirns, bilateralen präzentralen sowie superior und inferior frontalen Gyrus, Globus Pallidus und der Substantia Nigra des Hammers-Atlas analysiert und Standard-uptake-value ratios (SUVR) im Vergleich zum Cerebellum berechnet. Bei allen Patienten wurde eine optische Kohärenztomographie durchgeführt und die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke, das gesamte Makulavolumen sowie die Volumina der einzelnen intraretinalen Schichten bestimmt. In Übereinstimmung mit einer früheren Studie zur Untersuchung der Mittelhirnatrophie bei PSP-Patienten, haben wir das Verhältnis der Mittelhirnquerschnittsfläche zur Ponsquerschnittsfläche im MRT erhoben. Vergleiche zwischen PSP-Patienten und gesunden Kontrollen wurden mittels t-Test durchgeführt. Die Effektgröße zur Unterscheidung zwischen den Gruppen wurde mittels Cohen's d ermittelt. Korrelationsanalysen wurden je nach Verteilung mittels Pearsons- oder Spearmans-Test durchgeführt.

Ergebnisse:

Bereits bei visueller Inspektion zeigte sich bei PSP-RS-Patienten eine höhere Traceraufnahme im Mittelhirn im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Abb. 9).

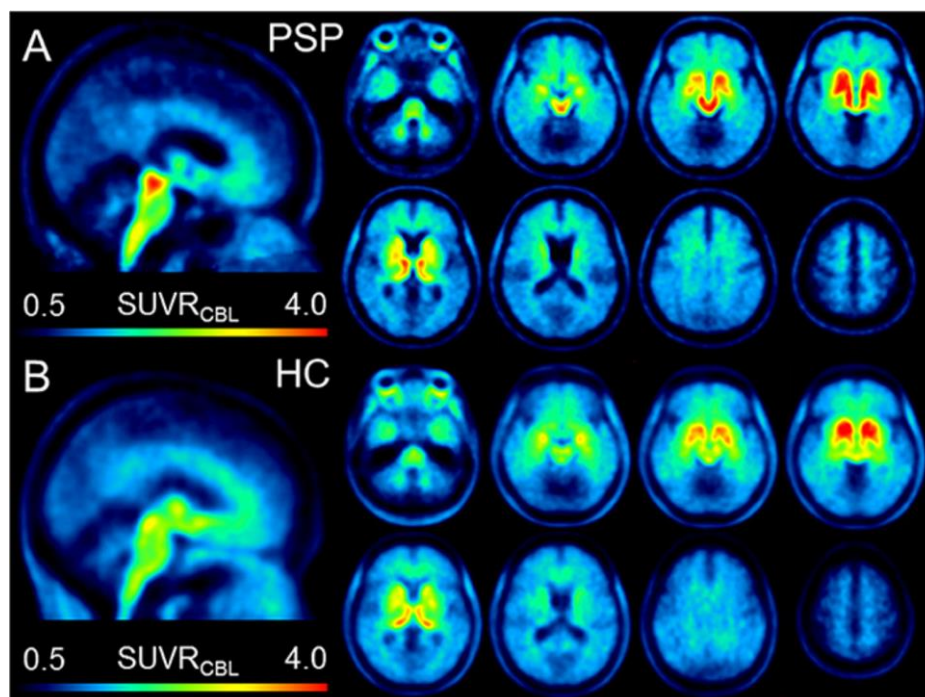


Abbildung 9: [¹⁸F]-THK-5351 Tau-Traceraufnahme bei PSP-RS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Eine hohe Traceraufnahme im Mittelhirn erlaubt bei visueller Inspektion die Differenzierung von PSP-RS-Patienten (A) von gesunden Kontrollen (B).

Zudem erbrachte die SPM-Analyse zur Untersuchung voxel-bezogener Unterschiede bei PSP-RS-Patienten Cluster signifikant erhöhter Traceraufnahme im Mittelhirn, bilateralen Globus Pallidus, bilateralen frontalen Kortex und der Medulla oblongata (Abb. 10). Die VOI-basierte Analyse zeigte die größten Gruppenunterschiede im Mittelhirn, gefolgt vom frontalen Kortex, dem Globus Pallidus und der Medulla oblongata.

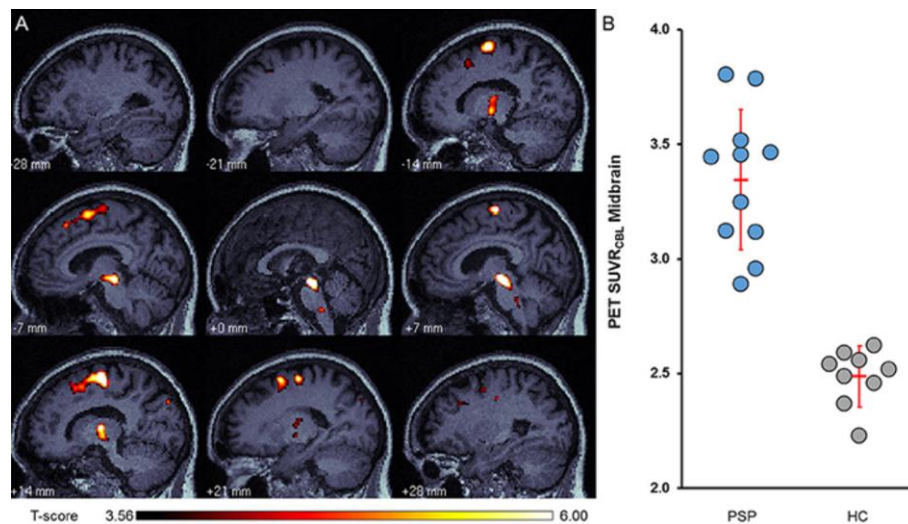


Abbildung 10: Vergleich der regionalen Kartierung von Tau-Ablagerungen sowie quantitativer SUVR-Werte im Mittelhirn zwischen PSP-Patienten und gesunden Kontrollen. (A) Regionale Kartierung der Tau-Ablagerungen bei PSP-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die T-Score Karten sind auf ein hausinternes MRT-Template projiziert. (B) Quantitative SUVR-Werte im Mittelhirn zeigen einen großen Unterschied zwischen PSP-Patienten und gesunden Kontrollen.

Korrelationsanalysen erbrachten eine positive Korrelation der Krankheitsschwere, gemessen anhand des PSPRS, mit der Tau-Traceraufnahme im Mittelhirn. Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen des SEADL, der Krankheitsdauer oder dem Alter mit der Traceraufnahme in den weiteren untersuchten Regionen. Während das in der OCT gemessene Verhältnis der äußeren nukleären Schicht zur äußeren plexiformen Schicht einen Trend zu einer negativen Korrelation mit der Tau-Traceraufnahme im Mittelhirn zeigte, konnte für das Verhältnis der Mittelhirnquerschnittsfläche zur Ponsquerschnittsfläche im MRT keine Korrelation mit der Tau-Traceraufnahme nachgewiesen werden. Passend zur klinischen Symptomatik zeigte der PSP-PNFA-Fall, im Vergleich zu den anderen PSP-Patienten, eine abweichende Verteilung der Tau-Traceraufnahme, mit der höchsten Aufnahme im frontalen Kortex und lediglich einer geringfügig erhöhten Traceraufnahme im Mittelhirn (Abb. 11).

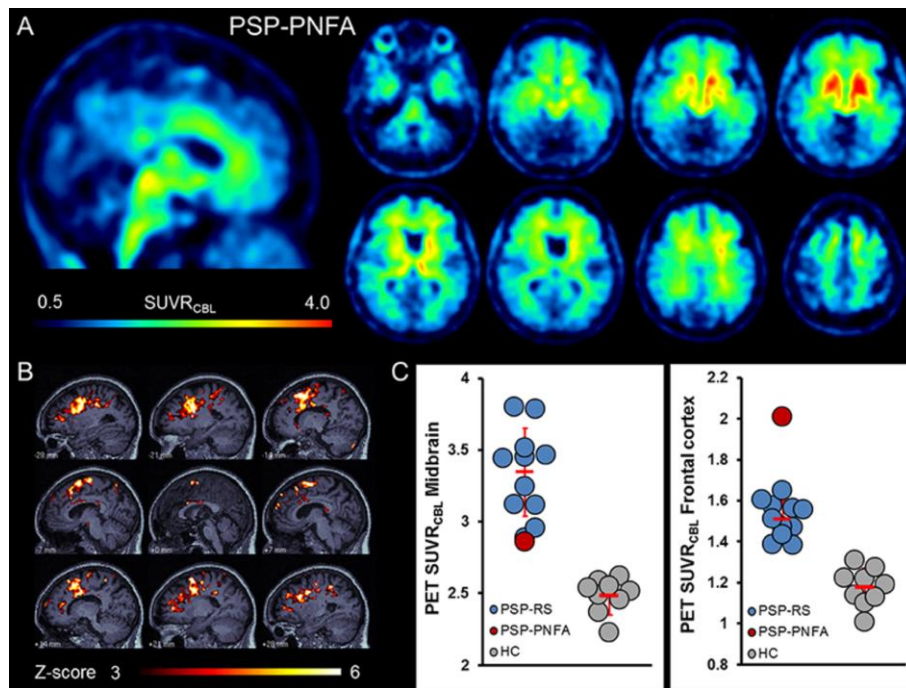


Abbildung 11: Tau-Traceraufnahme bei einem Patienten mit PSP-PNFA. Die sagittalen und axialen Schnitte sind in Analogie zu Abbildung 7 angeordnet und ermöglichen somit einen visuellen Vergleich der Tau-Traceraufnahme bei PSP-PNFA, PSP-RS und gesunden Kontrollen (A). Bei dem untersuchten PSP-PNFA-Patienten zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine ausgeprägte Traceraufnahme im frontalen Kortex (B). Die quantitative VOI-basierte Analyse zeigte im Vergleich zu den untersuchten PSP-RS Patienten eine niedrige Traceraufnahme im Mittelhirn, jedoch die höchste Traceraufnahme im frontalen Kortex (C).

Diskussion

In der untersuchten Gruppe von PSP-RS-Patienten zeigte sich eine erhöhte [^{18}F]-THK-5351 Tau-Traceraufnahme in Mittelhirn, bilateralen Globus pallidus, bilateralen frontalen Kortex und der Medulla oblongata, die gut mit der Topologie der Tau-Ablagerungen in histologischen Untersuchungen übereinstimmt¹¹⁵. Interessanterweise erhielten wir auch erste Eindrücke bezüglich der Eignung des Tracers in der Diagnostik von nicht Richardson-Syndrom PSP-Fällen. Bei dem untersuchten Fall einer PSP-PNFA zeigte sich eine lediglich gering erhöhte Traceraufnahme im Mittelhirn, jedoch eine sehr hohe Anreicherung im Kortex, was gut mit dem klinischen Verlauf der Erkrankung, die sich bereits Jahre vor dem Auftreten der typischen motorischen PSP-Symptome mit einer nicht-flüssigen Aphasie präsentieren kann, übereinstimmt.

Die positive Korrelation zwischen der Tau-Traceraufnahme im Mittelhirn und der Krankheitsschwere, gemessen anhand des PSPRS, unterstreicht das klinische Potenzial dieses Biomarkers zur Bildgebung der symptombezogenen Pathologie auf individueller Patientenebene und spiegelt die Dominanz der Kernsymptome der PSP-RS für die Krankheitsschwere, die durch lokale Tau-Ablagerungen im Mittelhirn verursacht wird, wieder³⁸. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss jedoch auch die Off-Target-Bindung der Tau-Tracer der ersten Generation an Monoaminoxidase B (MAO-B), das aufgrund

einer begleitenden Neuroinflammation ebenfalls erhöht sein kann¹¹⁹, berücksichtigt werden. Da eine neuroinflammatorische Komponente bei Tauopathien bekannt ist, ist es durchaus möglich, dass es sich bei der gemessenen Tau-Traceraufnahme um eine Kombination aus einer Bindung an Tau-Ablagerungen sowie an MAO-B handeln könnte. Dennoch unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie die Wertigkeit der [¹⁸F]-THK-5351 PET als Biomarker für die Diagnose einer PSP.

PET imaging of astrogliosis and tau facilitates diagnosis of parkinsonian syndromes. Schönecker S*, Brendel M*, Palleis C, Beyer L, Höglinger G, Schuh E et al (2019) Front Aging Neurosci. 11:249

Hintergrund:

In weiteren Studien zeigte sich eine deutliche Off-Target-Bindung der Tau-Tracer der ersten Generation an MAO-B^{17, 61, 110}. Da die mit Neuroinflammation und Astroglie einhergehende MAO-B-Erhöhung ein histopathologisches Merkmal von Parkinsonsyndromen darstellt, stellten wir die Hypothese auf, dass [¹⁸F]-THK-5351 PET einen Biomarker darstellen könnte, der zwar nicht eine spezifische Tau-Pathologie widerspiegelt, jedoch die Lokalisation pathologischer und neurodegenerativer Prozesse ermöglicht. Das Ziel dieser Studie war daher, das Potenzial einer kombinierten MAO-B und Tau-Bindung von [¹⁸F]-THK-5351 PET zur Differenzierung neurodegenerativer Parkinsonsyndrome, d.h. idiopathisches Parkinsonsyndroms (IPS), Multisystematrophie (MSA) und PSP in vivo zu untersuchen. Zudem wollten wir die individuelle regionale Tracer-Aufnahme mit dem klinischen Phänotyp sowie Ergebnissen der MRT korrelieren.

Methodik:

Wir schlossen 34 Patienten, 6 mit IPS, 9 mit MSA-P (MSA mit vorwiegen eines Parkinson-Syndroms), 6 mit MSA-C (MSA mit vorwiegender cerebellärer Symptomatik) und 13 mit PSP-RS, der Ambulanzen für neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums sowie der Technischen Universität München in unsere Analyse ein. Die Krankheitsschwere wurde anhand des Hoehn & Yahr Stadiums ermittelt. Zudem wurden der SEADL und die Krankheitsdauer erhoben. Die kognitive Beeinträchtigung wurde anhand des MMST untersucht. Um das Ausmaß parkinsonoider und cerebellärer Symptome bei MSA-Patienten zu beurteilen, haben wir anhand der Werte der Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) Teil II der Parameter Gesichtsausdruck, Ruhetremor, erhöhter Tonus, okulomotorische Dysfunktion, Aktionstremor und Knie-Hacke-Versuch einen neuen Score (UMSARS-P/C) berechnet. Der UMSARS-P/C reicht von -12, was einen schweren reinen Parkinsonismus widerspiegelt, bis +12, was ein schweres rein cerebelläres Syndrom widerspiegelt. Dynamische 3D-Scans wurden während eines Intervalls von 50 - 70 Minuten nach Injektion von $183 \pm$ [¹⁸F]-THK-5351 an einem GE Discovery 690 PET/CT-Scanner aufgenommen.

Es erfolgte eine Normierung der Scans auf den MNI-Raum. Als VOIs wurden Regionen, die bekanntermaßen bei neurodegenerativen Parkinsonsyndromen von einer Tau-Pathologie und einer MAO-B-Erhöhung betroffen sind, herangezogen: Mittelhirn, Diencephalon, Striatum, Nucleus lentiformis, Pons und tiefe weiße Substanz des Kleinhirns. Für jede VOI wurde der SUVR bezogen auf die globale Traceraufnahme berechnet. Bei 26/34 Patienten lagen zudem MRT-Daten vor. Wie bei früheren Studien, die morphometrische MRT-Parameter zur Differenzialdiagnostik von Parkinsonsyndromen untersucht haben, bestimmten wir das Verhältnis der Mittelhirnquerschnittsfläche zur Ponsquerschnittsfläche. Semiquantitative PET-Befunde wurden mittels Kruskal-Wallis-Test und post hoc Bonferroni korrigierter Mann-Whitney-U Tests zwischen den Gruppen verglichen. Mittels Bonferroni korrigierter Spearman's-Tests wurden Korrelationen mit klinischen Parametern sowie dem Verhältnis der Mittelhirn- zu Ponsquerschnittsfläche berechnet. Zur Differenzierung der vier Krankheitsentitäten wurde eine multinomial logistische Regression unter Verwendung semiquantitativer PET-Ergebnisse als Prädiktorvariablen durchgeführt. Zudem wurde eine multinomial logistische Regression unter Verwendung des Verhältnisses der Mittelhirn- zu Ponsquerschnittsfläche durchgeführt, um die diagnostische Wertigkeit der [¹⁸F]-THK-5351 PET und der MRT zu vergleichen.

Ergebnisse:

Signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich der [¹⁸F]-THK-5351 Traceraufnahme zeigten sich in Diencephalon, Mittelhirn, Pons und tiefer weißer Substanz des Kleinhirns. PSP-Patienten wiesen im Vergleich zu IPS- und MSA-C-Patienten eine höhere Traceraufnahme im Diencephalon und im Vergleich zu allen anderen Patientengruppen eine höhere Traceraufnahme im Mittelhirn auf. MSA-C Patienten hingegen hatten eine höhere Traceraufnahme in der Pons verglichen mit PSP- und IPS-Patienten und eine höhere Traceraufnahme in der weißen Substanz des Kleinhirns verglichen mit PSP-Patienten (Abb. 12).

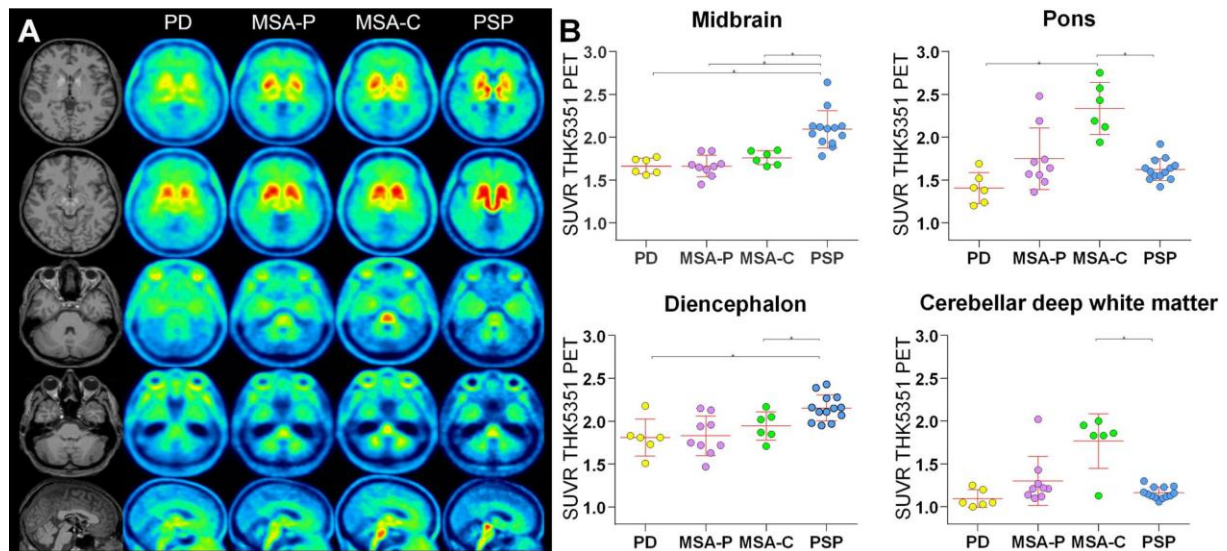


Abbildung 12: $[^{18}\text{F}]$ -THK-5351 Traceraufnahme bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen. (A) Eine hohe Traceraufnahme im Mittelhirn ermöglicht eine visuelle Diskriminierung von PSP-Patienten von den anderen untersuchten Patientengruppen. Bei PSP-Patienten zeigte sich im Vergleich zu MSA-P- und MSA-C-Patienten zudem eine signifikant erhöhte Traceraufnahme im Diencephalon. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei MSA-C-, jedoch nicht bei MSA-P-Patienten, eine erhöhte Traceraufnahme in der Pons und der weißen Substanz des Kleinhirns. (B) Traceraufnahme in Mittelhirn, Pons, Diencephalon und weißer Substanz des Kleinhirns. * gibt signifikante Unterschiede an.

Ein multinomial logistisches Regressionsmodell, das die Parameter Traceraufnahme in Diencephalon, Mittelhirn, Pons und weißer Substanz des Kleinhirns als Prädiktoren einschloss, war in der Lage 33/34 (97,1%) Patienten korrekt zu klassifizieren. Ein konservativeres und somit klinisch potenziell nützlicheres Modell, das lediglich die Traceraufnahme in Mittelhirn und Pons als Prädiktorvariablen verwendete, konnte immer noch 29/34 (85,3%) Patienten richtig klassifizieren. Im Vergleich dazu war ein Modell, das das Verhältnis der Mittelhirn- zur Ponsquerschnittsfläche als Prädiktor einschloss in der Lage 17/26 Patienten (65,4%) der richtigen Gruppe zuzuordnen.

Korrelationsanalysen zeigten eine signifikante positive Korrelation des Hoehn & Yahr Stadiums mit der Traceraufnahme in Nucleus lentiformis, Mittelhirn und Diencephalon und eine negative Korrelation des SEADL mit der Traceraufnahme in Nucleus lentiformis und Pons. Der UMSARS-P/C korrelierte positiv mit der Tau-Traceraufnahme in Pons und cerebellärer weißer Substanz und negativ mit der Traceraufnahme im Striatum (Abb. 13). Das Verhältnis der Mittelhirn- zu Ponsquerschnittsfläche im MRT korrelierte positiv mit der Traceraufnahme in Pons und tiefer weißer Substanz des Kleinhirns und negativ mit der Traceraufnahme in Diencephalon und Mittelhirn.

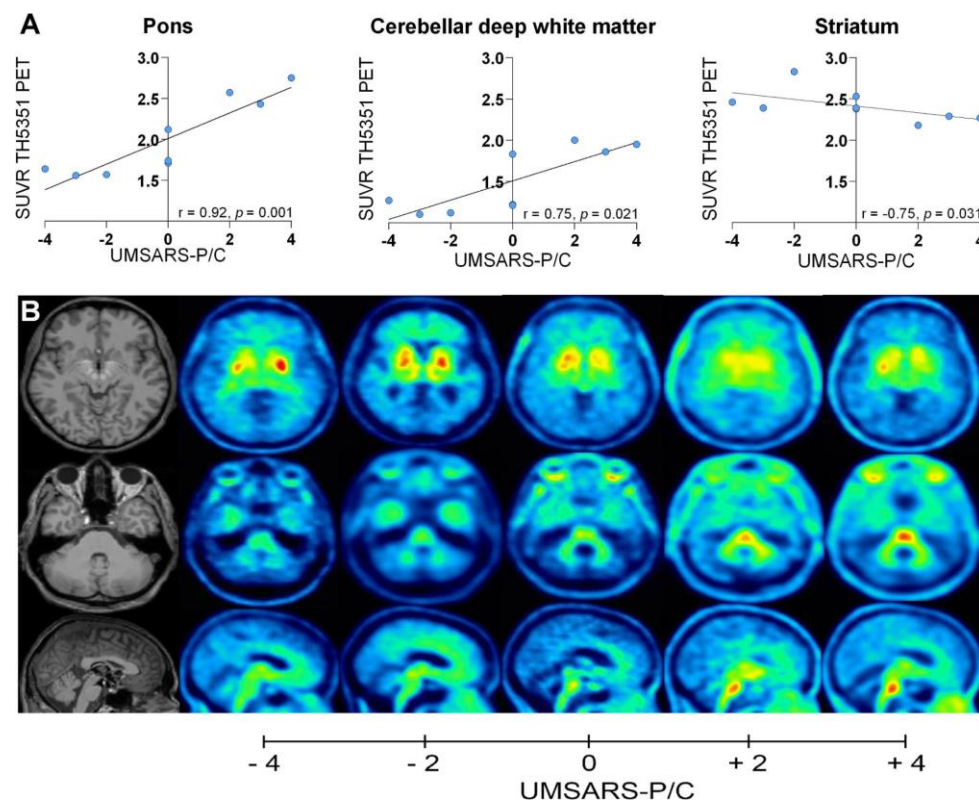


Abbildung 13: Korrelation der $[^{18}\text{F}]$ -THK-5351-Traceraufnahme mit dem UMSARS-P/C. (A) Korrelation der $[^{18}\text{F}]$ -THK-5351-Traceraufnahme in Pons, weißer Substanz des Kleinhirns und Striatums mit dem UMSARS-P/C. (B) Axiale und sagittale Schnitte, die die individuelle Traceraufnahme von Patienten mit einem UMSARS-P/c von -4, -2, 0, +2 und +4 zeigen.

Diskussion:

In dieser Studie konnten wir die Wertigkeit eines kombinierten MAO-B und Tau Radioliganden zur Differenzialdiagnostik neurodegenerativer Parkinsonsyndrome aufzeigen. Die Traceraufnahme in Dienzephalon, Mittelhirn, Pons und weißer Substanz des Kleinhirns stellt signifikante Prädiktoren der Diagnose dar. Zudem demonstrieren unsere Daten einen starken Zusammenhang zwischen der regionalen Traceraufnahme und dem Ausmaß parkinsonoider und cerebellärer Symptome bei MSA-Patienten.

Für Tau-Tracer der ersten Generation konnte bei PSP-Patienten eine Traceraufnahme in Regionen, die gut mit der Topologie der Tau-Ablagerungen in histologischen Untersuchungen übereinstimmt, gezeigt werden^{17, 115}. Allerdings wurde bei allen Tau-Tracern der ersten Generation eine erhebliche Off-Target Bindung beobachtet. Während $[^{18}\text{F}]$ -AV1451 eine signifikante Bindung an neuromelaninhaltige Zellen, vaskuläre Strukturen und eine generelle Bindung an die Basalganglien aufweist^{65, 72}, konnte bei $[^{18}\text{F}]$ -THK-5351 eine Bindung an MAO-B beobachtet werden. Da MAO-B vor allem in der mitochondrialen äußeren Membran von aktivierten Astrozyten lokalisiert ist, wurde es als Marker der Astroglie vorgeschlagen³³. In einer post mortem Studie an Patienten mit Parkinsonsyndromen zeigten sich erhöhte MAO-B Level im Putamen und Mittelhirn von MSA-Patienten und erhöhte MAO-

B Level im Nucleus caudatus, Putamen und Mittelhirn von PSP-Patienten, jedoch keine erhöhten Spiegel in den Basalganglien von IPS-Patienten¹⁰⁹. Somit war MAO-B bei den atypischen Parkinsonsyndromen MSA und PSP in Hirnarealen erhöht, die von der Neurodegeneration betroffen sind. Die Möglichkeit sowohl Astroglieose, als auch Tau-Pathologie mittels einer einzigen in-vivo Untersuchung zu beurteilen, bringt mehrere Vorteile mit sich: Erstens können somit gleichzeitig neuropathologische Veränderungen von Tauopathien als auch von α -Synukleinopathien erfasst werden. Zweitens ermöglicht die unterschiedliche Topologie der Neuropathologie die Differenzierung klinisch ähnlicher Syndrome und drittens stellt bei der Alzheimer-Krankheit die Astroglieose einen frühen Biomarker dar^{92, 93}, was auch bei Parkinsonsyndromen der Fall sein könnte und somit eine Differenzierung der Entitäten früh im Krankheitsverlauf ermöglichen könnte.

Eine gute diagnostische Genauigkeit ist elementar, um Patienten und Angehörige adäquat hinsichtlich der Prognose beraten zu können und die Patientenversorgung zu verbessern. Während die diagnostische Genauigkeit der Parkinsondiagnose in spezialisierten Zentren nahezu 99% beträgt, ist die diagnostische Genauigkeit bei atypischen Parkinsonsyndromen mit 77% begrenzt⁴⁰ und noch schlechter, wenn die Diagnose von allgemeinen Neurologen gestellt wird⁵². In unserer Studie konnte mittels multinomial logistischer Regressionsmodelle, die die Prädiktorvariablen Traceraufnahme in Dienzephalon, Mittelhirn, Pons und tiefer weißer Substanz des Kleinhirns bzw. Traceraufnahme in Mittelhirn und Pons einschlossen, eine hohe diagnostische Genauigkeit erzielt werden. Im Vergleich hierzu erbrachte ein Modell, das das Verhältnis der Mittelhirn- zu Ponsquerschnittsfläche als Prädiktor verwendete, eine schlechtere Klassifizierungsgenauigkeit. Somit scheint die kombinierte MAO-B und Tau-Bindung von [¹⁸F]-THK-5351 hilfreich bei der Differenzierung neurodegenerativer Parkinsonsyndrome zu sein und könnte ein nützliches Diagnostikum darstellen.

Für die Bewertung von Therapeutika in Studien, werden Biomarker, die sowohl mit pathologischen Veränderungen als auch der klinischen Symptomatik korrelieren, benötigt. Um klinisch relevant zu sein, sollte ein Biomarker daher eine gute Korrelation mit Krankheitsstadium und -progression aufweisen³⁶. Studien zeigten bei PSP-Patienten eine signifikante Korrelation der Tau-Traceraufnahme im Mittelhirn mit der Krankheitsschwere^{17, 113}. In der aktuellen Studie korrelierte zudem die Tau-Traceraufnahme in Striatum, Pons und cerebellärer weißer Substanz mit dem Ausmaß parkinsonoider und zerebellärer Symptome von MSA-Patienten. Dies verdeutlicht die klinische Relevanz des Striatums für die Entstehung von Parkinsonismus und die Bedeutung von Pons und weißer Substanz des Kleinhirns für die Entstehung cerebellärer Symptome bei MSA und unterstreicht das Potenzial der [¹⁸F]-THK-5351 PET als Biomarker, der mit dem Phänotyp und dem Krankheitsstadium korreliert.

In unserer Studie zeigte sich zudem eine positive/negative Korrelation des Verhältnisses der Mittelhirn- zu Ponsquerschnittsfläche im MRT mit der [¹⁸F]-THK-5351-Traceraufnahme in Pons und

cerebellärer weißer Substanz bzw. Dienzephalon und Mittelhirn. Diese Korrelation ist auf den kombinierten Effekt einer pontinen Atrophie bei MSA-C Patienten, die eine hohe Traceraufnahme in Pons und cerebellärer weißer Substanz aufweisen und einer Mittelhirnatrophie bei PSP-Patienten, die eine erhöhte Traceraufnahme in Dienzephalon und Kleinhirn aufweisen, zurückzuführen. Daher scheint die Tau-Traceraufnahme mit anderen Markern der Neurodegeneration assoziiert zu sein. Dies deutet darauf hin, dass die astroglia-assoziierte MAO-B-Erhöhung bzw. Tau-Ablagerung einen starken Einfluss auf neurodegenerative Prozesse nehmen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass eine kombinierte Tau- und MAO-B-Bindung des [¹⁸F]-THK-5351-Tracers, die Diagnostik neurodegenerativer Parkinsonsyndrome erleichtert und mit dem Phänotyp und der Atrophie im MRT korreliert. [¹⁸F]-THK-5351-PET ist als Tau-spezifischer Biomarker vermutlich nur von begrenztem Nutzen, könnte aber einen vielversprechenden Marker der Neuroinflammation darstellen.

Symptomatology in 4-repeat tauopathies is associated with data-driven topology of [¹⁸F]-PI-2620 tau-PET signal. Schönecker S, Palleis C, Franzmeier N, Katzdobler S, Ferschmann C, Schuster S et al. (2023) *NeuroImage Clin.* 38:103402

Hintergrund:

Während die Tau-Tracer der ersten Generation eine deutliche Off-Target Bindung aufwiesen, zeigten sich für den Tau-Tracer [¹⁸F]-PI-2620 der nächsten Generation keine Off-Target Bindung an MAO-B, eine hohe Affinität an 3-Repeat/4-Repeat-Tau bei der Alzheimer-Krankheit und zudem gute Bindungseigenschaften an 4-Repeat-Tau bei PSP^{16, 37} und CBS⁸². Bisherige Studien mit dem [¹⁸F]-PI-2620-Tracer bei PSP und CBS zeigten lediglich eine geringe Korrelation mit der klinischen Symptomatik. Wir stellten jedoch die Hypothese auf, dass die fehlende Assoziation auf eine geringe Anzahl untersuchter Regionen und die Verwendung allgemeiner Skalen der Krankheitsschwere, die nicht die zugrundeliegende Pathologie berücksichtigen, zurückzuführen ist. Daher untersuchten wir die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Traceraufnahme in einer datengetriebenen Auswahl supratentorieller Hirnregionen und der klinischen Symptomatik anhand einzelner Items der PSPRS.

Methodik:

Wir schlossen 72 Patienten, 31 mit PSP-RS, 30 mit CBS und 11 mit nicht-RS/CBS-PSP, der Ambulanz für neurodegenerative Erkrankungen der Neurologischen Klinik und Poliklinik des LMU Klinikums in unsere Analyse ein. Bei CBS-Patienten wurde eine primäre Alzheimer-Pathologie mittels Liquordiagnostik oder Amyloid-PET ausgeschlossen. Die Kontrollgruppe bestand aus 14 altersgematchten gesunden Probanden. Die Krankheitsschwere wurde anhand der PSPRS ermittelt. Zudem

wurden der SEADL, die Krankheitsdauer, Alter und Bildungsjahre erfasst. Die kognitive Beeinträchtigung wurde anhand der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Skala untersucht.

Dynamische 3D-Scans wurden während eines Intervalls 0 - 60 Minuten nach Injektion von 185 ± 10 MBq [^{18}F]-PI-2620 an einem Biograph 64 oder einem mCT PET/CT-Scanner aufgenommen. Das Intervall 20 – 40min nach Injektion wurde für alle weiteren Analysen verwendet. Es erfolgte eine Normierung der Scans auf den MNI-Raum. Als Referenz fungierte das Zerebellum. Es wurden SUVRS aller 246 supratentorieller VOIs des Brainnetome Atlas extrahiert und Z-Scores im Vergleich zu gesunden Probanden berechnet. Um die Anzahl der untersuchten zerebralen Regionen zu reduzieren und Gruppen ähnlicher Regionen hinsichtlich des Tau-PET-Signals zu identifizieren, wurden die untersuchten 246 supratentoriellen Regionen einer Hauptkomponentenanalyse mit direkter Oblimin-Rotation unterzogen. Variablen mit Faktorladungen unter 0,4 wurden von der Analyse ausgeschlossen. Individuelle Regressions-basierte Komponentenscores wurden berechnet. Mittels FDR-korrigierter Spearman's Tests wurden Korrelationen zwischen den Komponentenscores und den einzelnen Items des PSPRS untersucht.

Ergebnisse:

Mittels Hauptkomponentenanalyse konnten 26 Komponenten mit Eigenwerten über 1 identifiziert werden. Da 13 Komponenten jedoch weniger als 3 Variablen beinhalteten, wurden diese von der Analyse ausgeschlossen, so dass 13 Komponenten verblieben, die 85,2% der Gesamtvarianz erklärten. 64 zerebrale Regionen wurden von der Analyse ausgeschlossen, da ihre Faktorladung unter 0,4 betrug. Die resultierenden Komponenten umfassten die folgenden Regionen: #1 = rechter lateraler Temporallappen, #2 = mesialer frontoparietale Lappen, #3 = Nucleus caudatus/Thalamus, #4 = medialer Gyrus frontalis superior und benachbarter anterior cingulärer Kortex/Gyrus orbitalis, #5 = Gyrus parahippocampalis, #6 = Hippocampus/Thalamus, #7 = inferolateraler Frontallappen, #8 = linker parietotemporaler Übergang, #9 = parietookzipitaler Übergang, #10 = laterale frontoparietale Lappen, #11 = medio ventraler okzipitaler Kortex, #12 = Gyrus frontalis superior und medius, #13 = Basalganglien (Abb. 14).

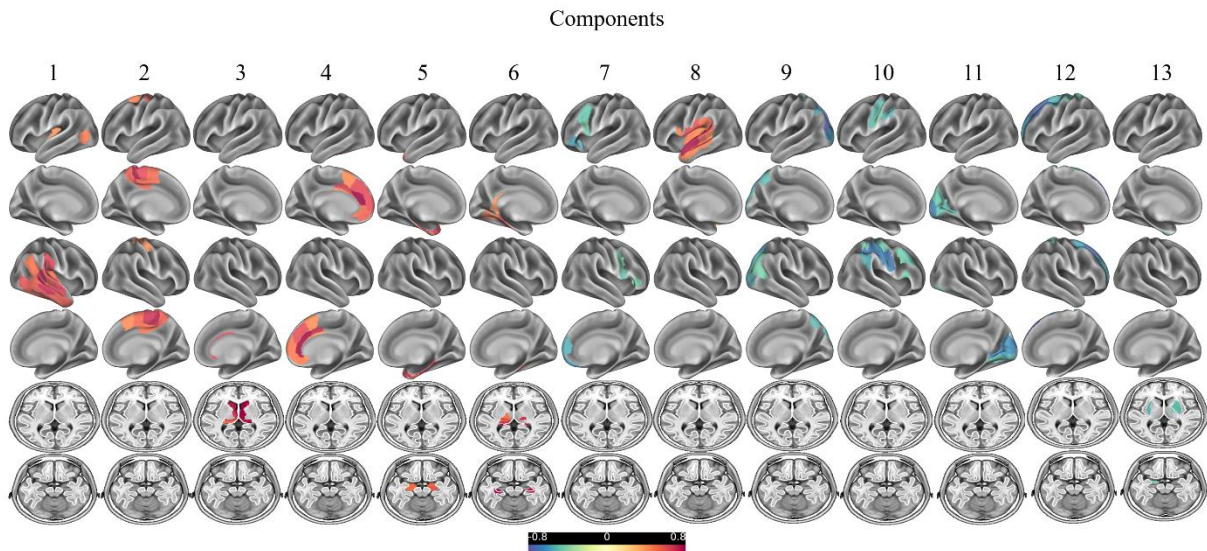


Abbildung 14: Hauptkomponenten der [^{18}F]-PI-2620 SUVR z-Scores. Dargestellt sind die rotierten regionalen Faktorladungen der Hauptkomponenten, die mittels einer Hauptkomponentenanalyse der SUVR Z-Scores der 246 supratentoriellen Hirnregionen des Brainnetome Atlas identifiziert wurden. Die Farben stellen die regionen-spezifischen Ladungen jeder Komponente dar.

Korrelationsanalysen zeigten eine positive Korrelation der Symptome Aufstehen vom Stuhl und Gang mit Komponente #2 und #4. Zudem war die posturale Instabilität positiv mit Komponente #2 korreliert. Während die Symptome Orientierungsstörung und Bradyphrenie positiv mit Komponente #9 korrelierten, waren die Symptome Orientierungsstörung und Aufstehen vom Stuhl negativ mit Komponente #3 assoziiert (Abb. 15). Der Gesamtwert des PSPRS zeigte einen Trend in Richtung einer positiven Korrelation mit Komponente #2 und einer negativen Korrelation mit Komponente #3.

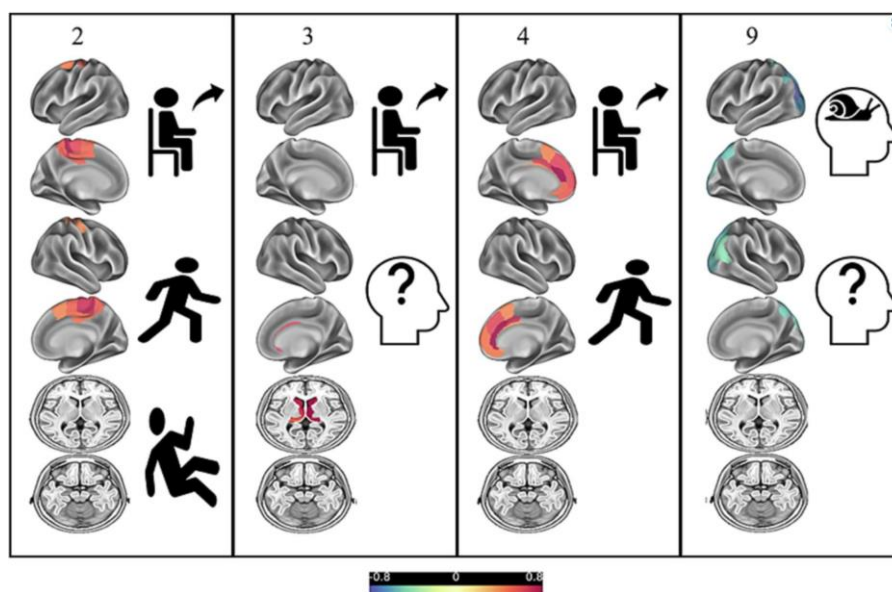


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Korrelation zwischen der regionalen Traceraufnahme und der klinischen Symptomatik. Dargestellt sind Komponente #2, #3, #4 und #9 sowie die korrelierenden Symptome Aufstehen vom Stuhl, Gang, posturale Instabilität, Orientierungsstörung und Bradyphrenie.

In der Subgruppe der PSP-RS-Patienten zeigte sich eine negative Korrelation des Symptoms Orientierungsstörung mit Komponente #7. Das Symptom Apraxie war negativ mit Komponente #3 und #8 assoziiert. Während das Symptom Aufstehen vom Stuhl positiv mit Komponente #1 korrelierte, war eine Gangstörung positiv mit Komponente #4 assoziiert.

Bei CBS-Patienten zeigte sich eine negative Korrelation der Komponente #3 mit den Symptomen Aufstehen vom Stuhl, posturale Instabilität und Hinsetzen. Das Symptom Aufstehen vom Stuhl war zudem positiv mit Komponente #4 assoziiert.

Diskussion:

In unserer Studie konnten wir bei Patienten mit einer 4-Repeat-Tauopathie eine Korrelation der klinischen Symptomatik mit der Tau-Tracer Anreicherung in spezifischen Hirnregionen, die mittels eines datengetriebenen Ansatzes definiert wurden, aufzeigen.

Wie in früheren Studien war der gesamte PSPRS nicht signifikant mit der Traceraufnahme korreliert^{16, 82}. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu einer positiven Korrelation mit der Traceraufnahme mesial frontoparietal und zu einer negativen Korrelation mit der Traceraufnahme im Nucleus caudatus und Thalamus. Die mesial frontoparietale Traceraufnahme war mit einer schlechteren Leistung bezüglich der Items Aufstehen vom Stuhl, Gang und posturale Instabilität assoziiert. Die mesial frontoparietale Region beinhaltet den primär motorischen, prämotorischen sowie supplementärmotorischen Kortex, Regionen, die bekanntermaßen eine wichtige Rolle bei der Bewegungsplanung und der räumlichen Navigation¹⁴ spielen und die bei PSP⁵⁶- und CBD-Patienten⁵⁵ von einer Tau-Pathologie betroffen sind. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, zeigte eine frühere Studie an PSP-Patienten, dass die Flortaucipir-Aufnahme in diesen Regionen mit einer ausgeprägteren Gangstörung und posturalen Instabilität korreliert¹⁰⁴.

Schlechtere Leistungen beim Aufstehen von einem Stuhl sowie beim Gang waren in unserer Studie zudem mit der Traceraufnahme im bilateralen anterior zirkulären Kortex und medialen superior frontalen Kortex assoziiert. Der anterior cinguläre Kortex hat weitreichende Verbindungen zum präfrontalen, prämotorischen und supplementärmotorischen Kortex sowie zum Parietallappen, der Amygdala und dem Hypothalamus^{49, 71} und spielt bei einer Vielzahl von Bewegungs-assoziierten Funktionen wie Aufmerksamkeit, Exekutive, Handlungsauswahl und -initiierung eine wichtige Rolle¹⁰⁸. Auch der mediale superior frontale Kortex ist an der räumlichen Verarbeitung, Aufmerksamkeit sowie exekutiven Funktionen beteiligt^{27, 78} und spielt daher bei der Ausführung von Bewegungen eine wichtige Rolle. Frühere Studien haben zudem gezeigt, dass bei PSP-Patienten das Volumen im MRT, der Hypometabolismus sowie die Flortaucipir-Aufnahme im mesial superior frontalen Kortex inklusive

des anterior cingulären Kortex zur Varianz der Schrittlänge und Schwierigkeiten bei der Ganginitiierung beiträgt^{83, 104}.

Während eine Bradyphrenie typischerweise mit einer striatofrontalen-Dysfunktion in Verbindung gebracht wird, waren in unserer Studie die Symptome Bradyphrenie und Desorientierung mit der Traceraufnahme im Bereich des parietookzipitalen Übergangs assoziiert. Frühere Studien haben eine kortikale Aktivierung bei der Orientierung zu Raum, Zeit und Person in Regionen des Parietal- und Okzipitallappens gezeigt⁸⁶. Der Precuneus und der inferiore Parietallappen stellen zudem Knotenpunkte des Default-Mode-Netzwerks, das an selbstreferentiellen Prozessen beteiligt ist¹⁸, dar. Eine Störung dieser eng verwandten Netzwerke könnte somit sowohl zu einer Bradyphrenie als auch einer Desorientierung führen.

Obwohl auf den ersten Blick kontraintuitiv, korrelierte die Traceraufnahme im Nucleus caudatus und Thalamus invers mit den Symptomen Aufstehen vom Stuhl und Desorientierung. Unsere Ergebnisse stimmen jedoch mit einer früheren Studie überein, die zeigte, dass bei PSP-Patienten die Flortaucipir-Aufnahme im Nucleus caudatus positiv mit der Geschwindigkeit korreliert¹⁰⁴. Da bei Patienten mit einer 4-Repeat-Tauopathie häufig eine Atrophie der Basalganglien und des Thalamus zu beobachten ist³¹, könnte die beobachtete negative Korrelation auf eine progrediente Atrophie dieser Regionen und somit eine relative Abnahme der Tracer-Aufnahme im Krankheitsverlauf zurückzuführen sein.

Die Auswertung der Untergruppen erbrachte spezifische Korrelationen in Abhängigkeit vom jeweiligen Phänotyp. Während sich bei CBS-Patienten vor allem eine negative Assoziation der Traceraufnahme im Nucleus caudatus und Thalamus sowie eine positive Assoziation der Traceraufnahme im medialen frontalen Kortex mit motorischen Symptomen zeigte, fielen bei PSP-RS Patienten verschiedene Korrelationen klinischer Symptome mit der Traceraufnahme in spezifischen zerebralen Regionen auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass für die Interpretation, insbesondere longitudinaler PET-Befunde, ein genaues Wissen über den klinischen Phänotyp nötig ist, was eine enge Zusammenarbeit von Neurologen und Nuklearmedizinern erfordert.

Frühere Studien, die bei 4-Repeat-Tauopathien die Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und der Tau-Traceraufnahme untersuchten, erbrachten inkonsistente Ergebnisse^{17, 82, 98}. Bislang wurden jedoch nur Gesamt-Scores wie der PSPRS untersucht. Während Gesamtscores durchaus nützlich sind um die globale Krankheitsschwere zu bewerten, ist eine Korrelation mit bildgebenden Befunden nicht zu erwarten, da unterschiedlich lokalisierte zerebrale Pathologien den einzelnen Symptomen zugrunde liegen¹¹¹. Die vorliegende Studie zeigt jedoch, dass spezifische, insbesondere motorische, Symptome mit der Traceraufnahme in konkreten Hirnregionen assoziiert sind. Dies unterstreicht das Potential der [¹⁸F]-PI-2620 PETs als Biomarker, der mit dem Phänotyp, dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Krankheitsprogression korreliert.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass bei Patienten mit einer 4-Repeat-Tauopathie die [¹⁸F]-PI-2620-Topologie mit der klinischen Symptomatik korreliert. Da die zerebralen Regionen, die mit der klinischen Symptomatik korrelieren, sich in Abhängigkeit vom klinischen Phänotyp unterscheiden, ist ein genaues Wissen über die klinische Präsentation bei der Interpretation von PET-Befunden nötig, was eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert.

3. Zusammenfassung

Angesichts des demographischen Wandels und einer alternden Gesellschaft stellen neurodegenerative Erkrankungen eine zunehmende Herausforderung dar. FTD-Spektrum-Erkrankungen repräsentieren eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die mit Veränderungen der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens, linguistischer Fähigkeiten sowie motorischen und neuropsychiatrischen Symptomen einhergehen. Im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen führen FTD-Spektrum-Erkrankungen häufig zu einem schnelleren Verlust der Alltagskompetenz und somit zu einer ausgeprägten psychischen Belastung der Betroffenen und betreuenden Angehörigen. Aufgrund des häufig vergleichsweise jungen Erkrankungsalters der Patienten sind die langfristigen medizinischen, psychosozialen und sozioökonomischen Folgen von FTD-Spektrum-Erkrankungen besonders schwerwiegend.

Eine besondere Herausforderung in der Diagnostik und Behandlung von FTD-Spektrum-Erkrankungen stellt die große Heterogenität der Symptomatik dar. Insbesondere im Frühstadium der Erkrankungen sind Fehldiagnosen ein häufiges Problem, was zu unangemessenen und potenziell schädlichen Therapien sowie einem erhöhten Leidensdruck bei Patienten und Angehörigen führen kann. Eine hohe diagnostische Präzision ist daher von großer Bedeutung und ermöglicht unter anderem eine realistische Prognoseabschätzung, eine Optimierung der Patientenversorgung und die Aufnahme in Beobachtungs- und Therapiestudien. Bislang beschränkt sich die Therapie von FTD-Spektrum-Erkrankungen auf symptomatische Therapieansätze sowie Aspekte der Patientenversorgung. Verlaufsmodifizierende Therapien stehen bislang noch nicht zur Verfügung, allerdings wurden bereits erste gezielte molekulare Therapiestudien begonnen^{47, 48, 60}. Im Hinblick auf diese Therapiestudien gewinnen klinische Charakteristika sowie Biomarker der Erkrankungen zunehmend an Bedeutung.

In unseren Studien konnten wir natürliche Cluster motorischer sowie behavioraler und neuropsychiatrischer Symptome bei genetischer FTD nachweisen, die bereits früh im Krankheitsverlauf, in der sogenannten präsymptomatischen Phase, auftreten. Das Wissen über diese klinisch-genetischen Assoziationen könnte eine wichtige Unterstützung bei der diagnostischen Aufarbeitung und der Entscheidungsfindung bezüglich einer genetischen Testung bieten und somit zur Identifikation von Mutationsträgern für Primär- und Sekundärpräventionsstudien beitragen. Auch eine Bestimmung der Atrophie thalamischer Regionen, insbesondere der präfrontalen Region und des Lateralitätsindex der okzipitalen Region des Thalamus beziehungsweise des gesamten Thalamusvolumens, kann zur Identifikation von *c9orf72*-Mutationsträgern beitragen.

Der Nachweis der zugrundeliegenden pathologischen Proteinaggregate ermöglicht die definitive Diagnose einer jeweiligen neurodegenerativen Erkrankung, die in der Regel erst post mortem gestellt

werden kann. In den letzten Jahren wurde jedoch die *in-vivo* Darstellung pathologischer Tau-Ablagerungen mittels Tau-Radiotracer möglich. In unseren Studien konnten wir zeigen, dass die [¹⁸F]-THK-5351-Traceraufnahme bei PSP-RS Patienten gut mit der bekannten Topologie der Tau-Ablagerungen in histologischen Untersuchungen übereinstimmt. Wenngleich der Tau-Tracer der ersten Generation [¹⁸F]-THK-5351 aufgrund einer signifikanten Off-Target Bindung an MAO-B nur einen begrenzten Nutzen als Tau-spezifischer Biomarker hat, kann die kombinierte Tau- und MAO-B-Bindung des Tracers, die Diagnostik von Tauopathien erleichtern. Im Gegensatz zu den Tau-Tracern der ersten Generation, zeigte sich für den Tau-Tracer [¹⁸F]-PI-2620 der nächsten Generation bislang keine signifikante Off-Target Bindung. Wir konnten zeigen, dass bei Patienten mit einer 4-Repeat-Tauopathie die [¹⁸F]-PI-2620-Topologie gut mit der klinischen Symptomatik korreliert und [¹⁸F]-PI-2620-PET einen Biomarker darstellt, der sowohl mit pathologischen Veränderungen, als auch dem klinischen Phänotyp korreliert und somit einen möglichen Biomarker repräsentiert, der für die Evaluation des Therapieansprechens in künftigen Therapiestudien herangezogen werden könnte.

Zusammenfassend konnten wir mittels der hier vorgestellten Arbeiten klinische Charakteristika sowie bildgebende Biomarker identifizieren, die die Diagnostik von FTD-Spektrum-Erkrankungen erleichtern, somit die Patientenversorgung verbessern und die für den Selektionsprozess für die Rekrutierung für klinische Studien sowie für die Optimierung des Studiendesigns von Bedeutung sein können.

4. Literaturverzeichnis

1. Ahmed RM, Kaizik C, Irish M, et al. Characterizing Sexual Behavior in Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;46(3):677-86. doi:10.3233/jad-150034
2. Alelú-Paz R, Giménez-Amaya JM. The mediodorsal thalamic nucleus and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(6):489-98.
3. Anneser JMH, Krzovska M, Borasio GD, Danek A. Occurrence of the "applause sign" in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;137:8-10. doi:10.1016/j.clineuro.2015.06.005
4. Arienti F, Lazzeri G, Vizziello M, et al. Unravelling Genetic Factors Underlying Corticobasal Syndrome: A Systematic Review. *Cells*. 2021;10(1)doi:10.3390/cells10010171
5. Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, Stuphorn V. Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(44):11860-4. doi:10.1523/jneurosci.3644-07.2007
6. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26:2424-2433. doi:10.1523/jneurosci.4682-05.2006
7. Baba Y, Tsuboi Y, Baker MC, et al. The effect of tau genotype on clinical features in FTDP-17. *Parkinsonism & related disorders*. 2005;11(4):205-8. doi:10.1016/j.parkreldis.2005.01.003
8. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(3):175-85. doi:10.1038/nrneurol.2016.14
9. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. 2006;442(7105):916-919. doi:10.1038/nature05016
10. Bede P, Elamin M, Byrne S, et al. Basal ganglia involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2013;81:2107-2115.
11. Beyer L, Meyer-Wilmes J, Schönecker S, et al. Cognitive reserve hypothesis in frontotemporal dementia: A FDG-PET study. *NeuroImage Clinical*. 2021;29:102535. doi:10.1016/j.nicl.2020.102535
12. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(1):58-69. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.004>
13. Bocchetta M, Cardoso MJ, Cash DM, Ourselin S, Warren JD, Rohrer JD. Patterns of regional cerebellar atrophy in genetic frontotemporal dementia. *NeuroImage Clinical*. 2016;11:287-90. doi:10.1016/j.nicl.2016.02.008
14. Bohnen NI, Jahn K. Imaging: What can it tell us about parkinsonian gait? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2013;28(11):1492-500. doi:10.1002/mds.25534
15. Boxer AL, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Clinical, neuroimaging and neuropathological features of a new chromosome 9p-linked FTD-ALS family. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(2):196-203. doi:10.1136/jnnp.2009.204081
16. Brendel M, Barthel H, van Eimeren T, et al. Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA neurology*. 2020;77(11):1408-1419. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2526
17. Brendel M, Schönecker S, Höglinger G, et al. [(18)F]-THK5351 PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:440. doi:10.3389/fnagi.2017.00440
18. Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(10):593-608. doi:10.1038/s41583-019-0212-7
19. Bürger K, Arzberger T, Stephan J, Levin J, Edbauer D. [Pathomechanisms and clinical aspects of frontotemporal lobar degeneration]. *Der Nervenarzt*. 2017;88(2):163-172. Pathomechanismen und klinische Aspekte der frontotemporalen Lobärdegeneration. doi:10.1007/s00115-016-0259-x

20. Chen ZY, Liu MQ, Ma L. Gray Matter Volume Changes over the Whole Brain in the Bulbar- and Spinal-onset Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Voxel-based Morphometry Study. *Chin Med Sci J*. 2018;33(1):20-28. doi:10.24920/11804
21. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;1:66-71. doi:<https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2019.08.005>
22. Convery RS, Neason MR, Cash DM, et al. Basal forebrain atrophy in frontotemporal dementia. *NeuroImage Clinical*. 2020;26:102210. doi:10.1016/j.nicl.2020.102210
23. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736-43. doi:10.1212/wnl.0000000000002638
24. Cruts M, Gijssels I, Van Langenhove T, van der Zee J, Van Broeckhoven C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTL/ALS spectrum. *Trends in neurosciences*. 2013;36(8):450-459. doi:10.1016/j.tins.2013.04.010
25. Dadar M, Manera AL, Zinman L, et al. Cerebral atrophy in amyotrophic lateral sclerosis parallels the pathological distribution of TDP43. *Brain Communications*. 2020;2(2)doi:10.1093/braincomms/fcaa061
26. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.011
27. du Boisgueheneuc F, Levy R, Volle E, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 12):3315-28. doi:10.1093/brain/awl244
28. Dubois B, Defontaine B, Deweer B, Malapani C, Pillon B. Cognitive and behavioral changes in patients with focal lesions of the basal ganglia. *Advances in neurology*. 1995;65:29-41.
29. Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalponda JM, Litvan I. "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology*. 2005;64:2132-2133. doi:10.1212/01.wnl.0000165977.38272.15
30. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric Presentations of C9orf72 Mutation: What Are the Diagnostic Implications for Clinicians? *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2017;29(3):195-205. doi:10.1176/appi.neuropsych.16090168
31. Dutt S, Binney RJ, Heuer HW, et al. Progression of brain atrophy in PSP and CBS over 6 months and 1 year. *Neurology*. 2016;87(19):2016-2025. doi:10.1212/wnl.0000000000003305
32. Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-Signal Reaction-Time Task Performance: Role of Prefrontal Cortex and Subthalamic Nucleus. *Cerebral cortex*. 2008;18:178-188.
33. Ekblom J, Jossan SS, Bergstrom M, Orelund L, Walum E, Aquilonius SM. Monoamine oxidase-B in astrocytes. *Glia*. 1993;8(2):122-32. doi:10.1002/glia.440080208
34. Filippi M, Sarasso E, Piramide N, et al. Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*. 2020;28:102374. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102374>
35. Floeter MK, Bageac D, Danielian LE, Braun LE, Traynor BJ, Kwan JY. Longitudinal imaging in C9orf72 mutation carriers: Relationship to phenotype. *NeuroImage Clinical*. 2016;12:1035-1043. doi:10.1016/j.nicl.2016.10.014
36. Frank R, Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development. *Nature reviews Drug discovery*. 2003;2(7):566-80. doi:10.1038/nrd1130
37. Franzmeier N, Brendel M, Beyer L, et al. Tau deposition patterns are associated with functional connectivity in primary tauopathies. *Nature communications*. 2022;13(1):1362. doi:10.1038/s41467-022-28896-3
38. Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(6):1552-1565.
39. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019;266(8):2075-2086. doi:10.1007/s00415-019-09363-4

40. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 4):861-70.
41. Huppertz HJ, Kröll-Seiger J, Klöppel S, Ganz RE, Kassubek J. Intra- and interscanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures. *NeuroImage*. 2010;49(3):2216-2224. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.066
42. Huppertz HJ, Möller L, Südmeyer M, et al. Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2016;31(10):1506-1517. doi:10.1002/mds.26715
43. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393(6686):702-5. doi:10.1038/31508
44. Illán-Gala I, Casaletto KB, Borrego-Écija S, et al. Sex differences in the behavioral variant of frontotemporal dementia: A new window to executive and behavioral reserve. *Alzheimers Dement*. 2021;doi:10.1002/alz.12299
45. Irwin DJ, McMillan CT, Brettschneider J, et al. Cognitive decline and reduced survival in C9orf72 expansion frontotemporal degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(2):163-9. doi:10.1136/jnnp-2012-303507
46. Isella V, Rucci F, Traficante D, Mapelli C, Ferri F, Appollonio IM. The applause sign in cortical and cortical-subcortical dementia. *Journal of Neurology*. 2013;260:1099-1103. doi:10.1007/s00415-012-6767-0
47. Jadhav S, Avila J, Schöll M, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta neuropathologica communications*. 2019;7(1):22. doi:10.1186/s40478-019-0664-z
48. Jiang J, Zhu Q, Gendron TF, et al. Gain of Toxicity from ALS/FTD-Linked Repeat Expansions in C9ORF72 Is Alleviated by Antisense Oligonucleotides Targeting GGGGCC-Containing RNAs. *Neuron*. 2016;90(3):535-50. doi:10.1016/j.neuron.2016.04.006
49. Jin F, Zheng P, Liu H, Guo H, Sun Z. Functional and anatomical connectivity-based parcellation of human cingulate cortex. *Brain Behav*. 2018;8(8):e01070. doi:10.1002/brb3.1070
50. Johansen-Berg H, Behrens TE, Sillery E, et al. Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2005;15(1):31-39.
51. Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, et al. Anatomical differences between CBS-corticobasal degeneration and CBS-Alzheimer's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(9):1246-52. doi:10.1002/mds.23062
52. Joutsa J, Gardberg M, Roytta M, Kaasinen V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(8):840-4. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.04.019
53. Keil C, Prell T, Peschel T, Hartung V, Dengler R, Grosskreutz J. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC neuroscience*. 2012;13:141. doi:10.1186/1471-2202-13-141
54. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in Progranulin. *Neurobiol Aging*. 2009;30(5):739-51. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.022
55. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(5):263-72. doi:10.1038/nrneurol.2011.43
56. Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*. 2020;140(2):99-119. doi:10.1007/s00401-020-02158-2
57. Kühn S, Gallinat J. Chapter Three - Neurobiological Basis of Hypersexuality. In: Zahr NM, Peterson ET, eds. *International Review of Neurobiology*. Academic Press; 2016:67-83.
58. Landqvist Waldö M, Gustafson L, Passant U, Englund E. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: a diagnostic dilemma? *Int Psychogeriatr*. 2015;27(4):531-539. doi:10.1017/S1041610214002580

59. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, et al. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137:3047-3060.
60. Lee WC, Almeida S, Prudencio M, et al. Targeted manipulation of the sortilin-progranulin axis rescues progranulin haploinsufficiency. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(6):1467-1478. doi:10.1093/hmg/ddt534
61. Lemoine L, Leuzy A, Chiotis K, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau positron emission tomography imaging in tauopathies: The added hurdle of off-target binding. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2018;10:232-236. doi:10.1016/j.dadm.2018.01.007
62. Li C-SR, Yan P, Sinha R, Lee T-W. Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *NeuroImage*. 2008;41:1352-1363.
63. Llamas-Velasco S, García-Redondo A, Herrero-San Martín A, et al. Slowly progressive behavioral frontotemporal dementia with C9orf72 mutation. Case report and review of the literature. *Neurocase*. 2018;24(1):68-71. doi:10.1080/13554794.2018.1428353
64. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59(7):1077-1079.
65. Lowe VJ, Curran G, Fang P, et al. An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. *Acta neuropathologica communications*. 2016;4(1):58. doi:10.1186/s40478-016-0315-6
66. Luzzi S, Fabi K, Pesallaccia M, Silvestrini M, Provinciali L. Applause sign in Alzheimer's disease: relationships to cognitive profile and severity of illness. *Journal of Neurology*. 2013;260:172-175. doi:10.1007/s00415-012-6608-1
67. Luzzi S, Fabi K, Pesallaccia M, Silvestrini M, Provinciali L. Applause sign: is it really specific for Parkinsonian disorders? Evidence from cortical dementias. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2011;82:830-833. doi:10.1136/jnnp.2010.224394
68. Mahoney CJ, Beck J, Rohrer JD, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(3):736-750.
69. Maiovis P, Ioannidis P, Gerasimou G, Gotzamani-Psarrakou A, Karacostas D. Cognitive Reserve Hypothesis in Frontotemporal Dementia: Evidence from a Brain SPECT Study in a Series of Greek Frontotemporal Dementia Patients. *Neuro-degenerative diseases*. 2018;18(2-3):69-73. doi:10.1159/000486621
70. Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathol*. 2017;27(6):723-736. doi:10.1111/bpa.12486
71. Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *NeuroImage*. 2007;37(2):579-88. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.019
72. Marquie M, Normandin MD, Vanderburg CR, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. *Annals of neurology*. 2015;78(5):787-800. doi:10.1002/ana.24517
73. Mendez MF, Shapira JS. Hypersexual behavior in frontotemporal dementia: a comparison with early-onset Alzheimer's disease. *Arch Sex Behav*. 2013;42(3):501-9. doi:10.1007/s10508-012-0042-4
74. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure & function*. 2010;214(5-6):655-667.
75. Mitchell AS, Chakraborty S. What does the mediodorsal thalamus do? *Front Syst Neurosci*. 2013;7doi:10.3389/fnsys.2013.00037. eCollection 2013.
76. Mochizuki A, Ueda Y, Komatsuzaki Y, Tsuchiya K, Arai T, Shoji S. Progressive supranuclear palsy presenting with primary progressive aphasia—Clinicopathological report of an autopsy case. *Acta Neuropathologica*. 2003;105:610-614.
77. Murley AG, Coyle-Gilchrist I, Rouse MA, et al. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(5):1555-1571. doi:10.1093/brain/awaa097

78. Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, et al. Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *NeuroImage*. 1999;10(2):193-9. doi:10.1006/nimg.1999.0451
79. Ogaki K, Li Y, Takanashi M, et al. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS. *Parkinsonism & related disorders*. 2013;19(1):15-20. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.06.019
80. Olszewska DA, Lonergan R, Fallon EM, Lynch T. Genetics of Frontotemporal Dementia. *Current neurology and neuroscience reports*. 2016;16(12):107. doi:10.1007/s11910-016-0707-9
81. Origone P, Geroldi A, Lamp M, et al. Role of MAPT in Pure Motor Neuron Disease: Report of a Recurrent Mutation in Italian Patients. *Neuro-degenerative diseases*. 2018;18(5-6):310-314. doi:10.1159/000497820
82. Palleis C, Brendel M, Finze A, et al. Cortical [(18) F]PI-2620 Binding Differentiates Corticobasal Syndrome Subtypes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2021;36(9):2104-2115. doi:10.1002/mds.28624
83. Palmisano C, Todisco M, Marotta G, et al. Gait initiation in progressive supranuclear palsy: brain metabolic correlates. *NeuroImage Clinical*. 2020;28:102408. doi:10.1016/j.nicl.2020.102408
84. Pardini M, Huey ED, Spina S, et al. FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome. *Neurology*. 2019;92(10):e1121. doi:10.1212/WNL.0000000000007038
85. Passant U, Elfgrén C, Englund E, Gustafson L. Psychiatric symptoms and their psychosocial consequences in frontotemporal dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2005;19 Suppl 1:S15-8. doi:10.1097/01.wad.0000183084.22562.5a
86. Peer M, Salomon R, Goldberg I, Blanke O, Arzy S. Brain system for mental orientation in space, time, and person. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(35):11072-7. doi:10.1073/pnas.1504242112
87. Pengo M, Alberici A, Libri I, et al. Sex influences clinical phenotype in frontotemporal dementia. *Neurol Sci*. 2022;43(9):5281-5287. doi:10.1007/s10072-022-06185-7
88. Perry DC, Brown JA, Possin KL, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140(12):3329-3345. doi:10.1093/brain/awx254
89. Popuri K, Dowds E, Beg MF, et al. Gray matter changes in asymptomatic C9orf72 and GRN mutation carriers. *NeuroImage Clinical*. 2018;18:591-598. doi:10.1016/j.nicl.2018.02.017
90. Prado LdGR, Bicalho ICS, Magalhães D, Caramelli P, Teixeira AL, Souza LCd. C9ORF72 and the FTD-ALS spectrum: a systematic review of neuroimaging studies. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9:413-421.
91. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58(11):1615-21. doi:10.1212/wnl.58.11.1615
92. Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Imaging Neuroinflammation: Quantification of Astrocytosis in a Multitracer PET Approach. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2018;1750:231-251. doi:10.1007/978-1-4939-7704-8_16
93. Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF, et al. Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 3):922-36. doi:10.1093/brain/awv404
94. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):253-62. doi:10.1016/s1474-4422(14)70324-2
95. Rösler TW, Tayanian Marvian A, Brendel M, et al. Four-repeat tauopathies. *Progress in neurobiology*. 2019;180:101644. doi:10.1016/j.pneurobio.2019.101644
96. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Dopaminergic degeneration induces early posterior cortical thinning in Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*. 2019;124:29-35. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.11.001>

97. Samra K, Macdougall A, Peakman G, et al. Neuropsychiatric symptoms in genetic frontotemporal dementia: developing a new module for Clinical Rating Scales. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2023;jnnp-2022-330152. doi:10.1136/jnnp-2022-330152
98. Schönecker S, Brendel M, Palleis C, et al. PET Imaging of Astrogliosis and Tau Facilitates Diagnosis of Parkinsonian Syndromes. Original Research. 2019;11(249)doi:10.3389/fnagi.2019.00249
99. Schonecker S, Neuhofer C, Otto M, et al. Atrophy in the Thalamus But Not Cerebellum Is Specific for C9orf72 FTD and ALS Patients - An Atlas-Based Volumetric MRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:45. doi:10.3389/fnagi.2018.00045
100. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(5):476-86. doi:10.1136/jnnp.2010.212225
101. Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2008;65(2):249-55. doi:10.1001/archneurol.2007.38
102. Sellami L, Bocchetta M, Masellis M, et al. Distinct Neuroanatomical Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in the Three Main Forms of Genetic Frontotemporal Dementia in the GENFI Cohort. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2018;65(1):147-163. doi:10.3233/jad-180053
103. Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, et al. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology*. 2012;79(10):1002-11. doi:10.1212/WNL.0b013e318268452e
104. Sintini I, Kaufman K, Botha H, et al. Neuroimaging correlates of gait abnormalities in progressive supranuclear palsy. *NeuroImage Clinical*. 2021;32:102850. doi:10.1016/j.nicl.2021.102850
105. Siuda J, Fujioka S, Wszolek ZK. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(9):957-64. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.06.004
106. Snowden JS, Adams J, Harris J, et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2015;16(7-8):497-505. doi:10.3109/21678421.2015.1074700
107. Tan RH, Devenney E, Dobson-Stone C, et al. Cerebellar integrity in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PloS one*. 2014;9(8):e105632. doi:10.1371/journal.pone.0105632
108. Tian Q, Chastan N, Bair WN, Resnick SM, Ferrucci L, Studenski SA. The brain map of gait variability in aging, cognitive impairment and dementia-A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt A):149-162. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.01.020
109. Tong J, Rathitharan G, Meyer JH, et al. Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency disorders. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140(9):2460-2474. doi:10.1093/brain/awx172
110. Vermeiren C, Motte P, Viot D, et al. The tau positron-emission tomography tracer AV-1451 binds with similar affinities to tau fibrils and monoamine oxidases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(2):273-281. doi:10.1002/mds.27271
111. Weintraub S, Mesulam M. With or without FUS, it is the anatomy that dictates the dementia phenotype. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 11):2906-8. doi:10.1093/brain/awp286
112. Whitwell JL, Josephs KA. Neuroimaging in frontotemporal lobar degeneration-predicting molecular pathology. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(3):131-142. doi:10.1038/nrneuro.2012.7
113. Whitwell JL, Lowe VJ, Tosakulwong N, et al. [(18) F]AV-1451 tau positron emission tomography in progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2017;32(1):124-133. doi:10.1002/mds.26834
114. Wilke C, Pomper JK, Biskup S, Puskas C, Berg D, Synofzik M. Atypical parkinsonism in C9orf72 expansions: a case report and systematic review of 45 cases from the literature. *J Neurol*. 2016;263(3):558-74. doi:10.1007/s00415-016-8021-7
115. Williams DR, Holton JL, Strand C, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 6):1566-76. doi:10.1093/brain/awm104

116. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al. Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cognitive Flexibility but Impairs Response Inhibition in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2004;61:697-700.
117. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(2):126-33. doi:10.4088/JCP.10m06382oli
118. Wu LJC, Sitburana O, Davidson A, Jankovic J. Applause Sign in Parkinsonian Disorders and Huntington's Disease. *Movement Disorders*. 2008;23(16):2307-2311. doi:10.1002/mds.22090
119. Zimmer ER, Leuzy A, Benedet AL, Breitner J, Gauthier S, Rosa-Neto P. Tracking neuroinflammation in Alzheimer's disease: the role of positron emission tomography imaging. *Journal of neuroinflammation*. 2014;11:120. doi:10.1186/1742-2094-11-120

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Assoziation der Summenscores verschiedener motorischer Phänotypen mit der zerebralen Atrophie unter Verwendung linearer Regressionsmodelle.....	7
Abbildung 2: Darstellung der berechneten Summenscores sowie des Gesamtlateralitätsindex im Vergleich zu EYO.....	8
Abbildung 3: Assoziation der Summenscores behavioraler und neuropsychiatrischer Phänotypen mit der zerebralen Atrophie unter Verwendung linearer Regressionsmodelle.	13
Abbildung 4: Darstellung der berechneten Summenscores im Vergleich zu EYO.....	14
Abbildung 5: Volumina der thalamischen Subregionen.	19
Abbildung 6: Receiver operating characteristic (ROC) Kurve der binär logistischen Regressionsmodelle zur Differenzierung zwischen c9orf72-Mutationsträgern und sporadischen FTD-Patienten.	20
Abbildung 7: Anteil der Probanden mit einem positivem Applaus-Zeichen pro Gruppe.	24
Abbildung 8: Volumina von Patienten mit einem positiven Applaus-Zeichen im Vergleich zu Probanden mit einem negativen Applaus-Zeichen.....	25
Abbildung 9: [¹⁸ F]-THK-5351 Tau-Traceraufnahme bei PSP-RS Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen.	28
Abbildung 10: Vergleich der regionalen Kartierung von Tau-Ablagerungen sowie quantitativer SUVR-Werte im Mittelhirn zwischen PSP-Patienten und gesunden Kontrollen.	29
Abbildung 11: Tau-Traceraufnahme bei einem Patienten mit PSP-PNFA.	30
Abbildung 12: [¹⁸ F]-THK-5351 Traceraufnahme bei unterschiedlichen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen.	33
Abbildung 13: Korrelation der [¹⁸ F]-THK-5351-Traceraufnahme mit dem UMSARS-P/C.	34
Abbildung 14: Hauptkomponenten der [¹⁸ F]-PI-2620 SUVR z-Scores.....	38
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Korrelation zwischen der regionalen Traceraufnahme und der klinischen Symptomatik.	38

6. Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AUC	area under the curve
bvFTD	Verhaltensvariante der FTD
c9orf72	chromosome 9 open reading frame 72
CBS	kortikobasales Syndrom
EYO	estimated years to symptom onset
FTD	Frontotemporale Demenz
FTD-CDR-SOB	FTD-Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes
FUS	RNA-binding protein fused in sarcoma
GENFI	Genetic Frontotemporal Dementia Initiative
GLME	generalisiertes linear gemischtes Effektmodell
GRN	Progranulin
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
MAPT	microtubule associated protein tau
MAO-B	Monoaminoxidase B
MNI	Montreal Neurological Institute
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie mit vorwiegend cerebellärer Symptomatik
MSA-P	Multisystematrophie mit vorwiegen eines Parkinson-Syndroms
PET	Positronenemissionstomographie
PPA	primär progrediente Aphasie
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
PSP-RS	progressive supranukleäre Blickparese mit Richardson-Syndrom
PSP-PNFA	progressive supranukleäre Blickparese mit progredienter nicht flüssiger Aphasie
PSPRS	progressive supranukleäre Blickparese Rating Scale
ROC	Receiver Operating Characteristic
SEADL	Schwab and England Activities of Daily Living Scale
SPM12	Statistical Parametric Mapping Toolbox
SUVR	Standard-uptake-value ratio

TCT	three clap test
TDP-43	TAR DNA-binding protein 43
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VOI	volume of interest

7. Verzeichnis der relevanten Originalarbeiten

1. Brendel M*, Schönecker S*, Höglinger G, Lindner S, Havla J, Blautzik J et al. (2018) **[18F]-THK-5351 PET correlates with topology and symptom severity in progressive supranuclear palsy.** Front Aging Neurosci. 9:440; DOI: 10.3389/fnagi.2017.00440
2. Schönecker S, Neuhofer C, Otto M, Ludolph A, Kassubek J, Landwehrmeyer B et al. (2018) **Atrophy in the thalamus but not cerebellum is specific for c9orf72 FTD and ALS patients – An atlas-based volumetric MRI study.** Front Aging Neurosci. 10:45; DOI: 10.3389/fnagi.2018.00045
3. Schönecker S, Hell F, Bötzel K, Wlasich E, Ackl. N, Süßmair C et al. (2019) **The applause sign in frontotemporal lobar degeneration and related conditions.** J Neurol. 266:330- 338; DOI: 10.1007/s00415-018-9134-y
4. Schönecker S*, Brendel M, Palleis C, Beyer L, Höglinger GU, Schuh E et al. (2019) **PET imaging of astrogliosis and tau facilitates diagnosis of parkinsonian syndromes.** Front Aging Neurosci. 11:249; DOI: 10.3389/fnagi.2019.00249
5. Schönecker S, Martinez-Murcia FJ, Rauchmann BS, Franzmeier N, Prix C, Wlasich E. et al. (2022) **Frequency and longitudinal course of motor signs in genetic frontotemporal dementia. Neurology.** Neurology. 99:e1032-e1044; DOI: 10.1007/s00415-022-11068-0
6. Schönecker S, Palleis C, Franzmeier N, Katzdobler S, Ferschmann C, Schuster S et al. (2023) **Symptomatology in 4-repeat tauopathies is associated with data-driven topology of [18F]-PI-2620 tau-PET signal.** Neuroim. Neuroimage Clin. 38:103402; DOI: 10.1016/j.nicl.2023.103402
7. Schönecker S, Martinez-Murcia FJ, Denecke J, Franzmeier N, Danek A, Wagemann O. et al. (2024) **Frequency and longitudinal course of behavioural and neuropsychiatric symptoms in participants with genetic frontotemporal dementia.** Neurology.

8. 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, dass die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 28.04.2024

Sonja Schönecker

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die direkt oder indirekt am Gelingen dieser Habilitation beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Adrian Danek, der mich initial in seine Arbeitsgruppe aufgenommen hat, für die Möglichkeit mich unter seiner fachlichen und menschlichen Leitung zu entwickeln und erste Erfahrungen im Bereich der kognitiven Neurologie sowie dem Umgang mit wissenschaftlichen Daten zu gewinnen. Zudem möchte ich mich bei Prof. Dr. Johannes Levin, der die Arbeitsgruppe im Verlauf weitergeführt hat, für seine unermüdliche Unterstützung bei der Umsetzung von Forschungsprojekten und der Interpretation von Daten bedanken.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Marianne Dieterich, der ehemaligen Leiterin der Neurologischen Klinik, für die Begleitung meiner klinischen Laufbahn während meiner Ausbildung an Ihrer Klinik und insbesondere Herrn Prof. Dr. Günter Höglinger, dem aktuellen Leiter der Neurologischen Klinik, für die Annahme als Habilitandin und die unkomplizierte und rasche Unterstützung meiner Forschungsvorhaben.

Darüber hinaus gilt mein Dank den vielen Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe, die mit viel Aufwand und Mühe die Durchführung klinischer Studien überhaupt ermöglicht haben, sowie den zahlreichen Kooperationspartnern. Besonderer Dank gilt hier insbesondere Herrn Prof. Dr. Matthias Brendel, mit dem ich seit Beginn meiner Laufbahn an der Neurologischen Klinik, zahlreiche wissenschaftliche Projekte umsetzen durfte, für seine tatkräftige Unterstützung, den unkomplizierten Ablauf der Projekte und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meinen Eltern Simona und Volker, die immer an mich geglaubt und mich stets unterstützt haben, meinem Mann Stephan, der mich immer ermuntert hat weiterzumachen, auch wenn der Weg noch weit schien und unseren beiden Töchtern Kira und Fiona, die zwar nicht immer verstanden haben wozu die Arbeit gut ist, mich in meinen Pausen aber stets aufgeheitert haben.