

Aus der
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Rudolf Alexander Werner

**Analyse eines PET Biomarkers für Mikrogliaaktivierung
bei 4-Repeat Tauopathien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefanie Maria Theresia Seebald

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Brendel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Johannes Levin

Prof. Dr. Stefan Dresel

Prof. Dr. Harald Steiner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2025

I. Eidesstattliche Versicherung

Seebald, Stefanie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Analyse eines PET Biomarkers für Mikrogliaaktivierung bei 4-Repeat Tauopathien“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 22.05.2025

Stefanie Seebald

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Kumulative Dissertation gemäß § 4a der Promotionsordnung

II. Inhaltsverzeichnis

I. Eidesstattliche Versicherung	3
II. Inhaltsverzeichnis	4
III. Abkürzungsverzeichnis	5
IV. Publikationsliste	6
V. Eigenbeitrag zu den Veröffentlichungen.....	7
Beitrag zu Veröffentlichung I: „In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies“	7
Beitrag zu Veröffentlichung II: „Neuroinflammation Parallels 18F-PI-2620 Positron Emission Tomography Patterns in Primary 4-Repeat Tauopathies“	7
1. Einführung	9
1.1 Die 4-Repeat Tauopathien kortikobasale Degeneration und progressive supranukleäre Blickparese (CBD und PSP)	9
1.2 Das Protein Tau als Biomarker.....	11
1.3 Tau als Angriffspunkt für Therapeutika	12
1.4 Neuroinflammation bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.....	13
1.5 Die Rolle der Mikroglia bei neurodegenerativen Erkrankungen	13
1.6 Das 18kDa Translokator Protein (TSPO).....	14
1.7 TSPO als diagnostisches und therapeutisches Target	15
2. Zusammenfassung	16
3. Abstract.....	19
4. Veröffentlichung I	22
5. Veröffentlichung II	23
6. Literaturverzeichnis	24
7. Danksagung.....	29
8. Publikationen	30
9. Übereinstimmungserklärung	32

III. Abkürzungsverzeichnis

[¹⁸ F]	¹⁸ Fluor, Fluor-Isotop
3/4R-Tau/ Tauopathien	3/4-Repeat Tau/ Tauopathien
A β	Amyloid β
ActiGliA	Activity of Cerebral Networks, Amyloid and Microglia in Alzheimer's Disease
ATP	Adenosintriphosphat
CBD, CBS	kortikobasale Degeneration, kortikobasales Syndrom
DVR	distribution volume ratios
EPI	Echo-Planar-Imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
kDa	Kilodalton
MAPT-Gen	Mikrotubulus-assoziiertes Protein-Tau-Gen
MDS-Kriterien	Movement Disorder Society Kriterien
mPTP	mitochondrial permeability transition pore
MRT	Magnetresonanztomographie
MTBR	microtubule binding domain repeats
n	number
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p.i.	post injectionem
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
PSP-RS	PSP Richardson Syndrom
ROI	region of interest
sTREM2	soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2
SUV, SUVR	standardized uptake value, standardized uptake value ratio: standardisierter Aufnahmewert im Verhältnis zur pathologiefreien Pseudo-Referenzzone
TSPO	18kDa Translokator Protein
ZNS	Zentralnervensystem

IV. Publikationsliste

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst zwei bereits publizierte Manuskripte:

Palleis C., Sauerbeck J., Beyer L., **Harris S.**, Schmitt J., Morenas-Rodriguez E., Finze A., Nitschmann A., Ruch-Rubinstein F., Eckenweber F., Biechele G., Blume T., Shi Y., Weidinger E., Prix C., Bötzl K., Danek A., Rauchmann B.S., Stöcklein S., Lindner S., Unterrainer M., Albert N.L., Wetzel C., Rupprecht R., Rominger A., Bartenstein P., Herms J., Perneczky R., Haass C., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., 2021. **In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies.** Movement Disorders. 36(4): 883-894. doi: 10.1002/mds.28395.

Malpetti M.*, Roemer S.N.*, **Harris S.***, Gross M., Gnörich J., Stephens A., Dewenter A., Steward A., Biel D., Dehsarvi A., Wagner F., Müller A., Koglin N., Weidinger E., Palleis C., Katzdobler S., Rupprecht R., Perneczky R., Rauchmann B.S., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., Franzmeier N., 2024. **Neuroinflammation Parallels 18F-PI-2620 Positron Emission Tomography Patterns in Primary 4-Repeat Tauopathies.** Movement Disorders. 39(9): 1480-1492. doi: 10.1002/mds.29924.

* Maura Malpetti, Sebastian N. Roemer, and Stefanie Harris contributed equally to this work.

V. Eigenbeitrag zu den Veröffentlichungen

Beitrag zu Veröffentlichung I: „In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies“

Im Rahmen meiner Promotion war ich von Beginn an an der Activity of Cerebral Networks, Amyloid and Microglia in Alzheimer's Disease (ActiGliA)-Studie beteiligt. Gemeinsam mit dem Betreuer Prof. Dr. med. Brendel wurde ein Studienkonzept erstellt, welches selbstständig umgesetzt wurde. Zunächst fand zusammen mit den Kliniken für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie sowie dem Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD) der Ludwig-Maximilians-Universität München die Patientenrekrutierung statt, was einen regen interdisziplinären Austausch erforderlich machte. Des Weiteren gehörte das Datenbankmanagement zu meinem Aufgabenbereich, ebenso führte ich mittels der Software PMOD (Version 3.9, PMOD Technologies Ltd., Zürich, Schweiz) die zeitintensive Bildverarbeitung und Datenakquise durch. Die gewonnenen Ergebnisse wurden regelmäßig ausgewertet, interpretiert und meinem Betreuer vorgestellt, zudem war ich zu jeder Zeit in engem Austausch mit den Kolleginnen und Kollegen der mitwirkenden Kliniken.

Als Co-Autorin war ich somit nicht nur an der Durchführung des Forschungsprojekts, sondern auch an der Datengewinnung maßgeblich beteiligt. Nach dem Verfassen des ersten Entwurfs durch die Erstautorin aus der neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München fand ein konstruktiver Austausch mit allen Mitwirkenden statt, der schließlich zu der finalen Version des aufgeführten Papers führte.

Beitrag zu Veröffentlichung II: „Neuroinflammation Parallels 18F-PI-2620 Positron Emission Tomography Patterns in Primary 4-Repeat Tauopathies“

Aus dem Hauptprojekt meiner Dissertation, das bereits die Analyse der Ausbreitungsmuster von Mikrogliaaktivierung bzw. TSPO-Expression im Gehirn von Patienten mit einer 4R-Tauopathie umfasste, wurde über mehrere Jahre eine erweiterte Fragestellung abgeleitet, sodass nach der interdisziplinären Zusammenarbeit und dem Zusammentragen der Forschungsergebnisse wegweisende Erkenntnisse gewonnen werden konnten. Auch dieses Paper ist im Rahmen der ActiGliA-Studie entstanden; mein Aufgabenbereich zeigt somit große Überschneidungen zu dem von Veröffentlichung I. Neben der Patientenrekrutierung fielen auch hier Datenbankmanagement, Bildverarbeitung mittels PMOD und Datenakquise in meinen Zuständigkeitsbereich. Zudem führte ich mit den von mir gewonnenen Daten selbstständig statistische Analysen und Auswertungen durch. Die Ergebnisse wurden eigenständig interpretiert und durch zahlreiche Diagramme veranschaulicht. Die daraus hervorgehenden Ergebnisse lieferten die Idee und den Grundstock für dieses Paper. Sämtliche TSPO-PET-Daten dieser Veröffentlichung gehen auf die durch mich durchgeführte Datenakquise und Auswertung zurück. Ebenso konnte ich durch meine Analysen bereits einen

Zusammenhang zwischen den Ausbreitungsmustern von Neuroinflammation und Tau-Ablagerungen belegen. Dank des regen interdisziplinären Austauschs mit allen beteiligten Forschenden konnten die vielversprechenden Ergebnisse zusammengetragen, diskutiert und schließlich hochrangig veröffentlicht werden.

1. Einführung

1.1 Die 4-Repeat Tauopathien kortikobasale Degeneration und progressive supranukleäre Blickparese (CBD und PSP)

Als Tauopathien werden eine Reihe von neurodegenerativen Erkrankungen bezeichnet, deren gemeinsames pathologisches Merkmal die intrazerebrale Aggregation des Proteins Tau ist [1]. Dieses Protein wird durch das Mikrotubulus-assozierte Protein-Tau (MAPT)-Gen codiert [1] und ist das wichtigste axonale Mikrotubulus-assozierte Protein des zentralen Nervensystems von Säugetieren [2]. Je nach Anzahl der sogenannten microtubule binding domain repeats (MTBR) handelt es sich um eine 3- oder 4-Repeat Isoform [3]. So liegt bei Morbus Pick eine 3R-Tauopathie und bei Morbus Alzheimer und der chronisch traumatischen Enzephalopathie (CTE) eine gemischte 3- und 4R-Tauopathie vor [4]. Bei der kortikobasalen Degeneration und der progressiven supranukleären Blickparese bestehen die Tau-Filamente hauptsächlich aus 4R-Tau-Isoformen, sodass man hier von einer 4R-Tauopathie spricht [5]. Histopathologisch lassen sich die 4R-Tauopathien unter anderem anhand der astrozytären Morphologie und Pathologie, der Lokalisation der Gehirnatrophie sowie der bevorzugten Lokalisation der histopathologischen Merkmale voneinander unterscheiden [6]. Neuere Hinweise lassen vermuten, dass die Verbreitung des Proteins Tau prionenartig geschieht, indem es nach und nach in weiteren Zellen Fehlfaltung und eine intrazelluläre Aggregation bewirkt [7].

Der klassische klinische Phänotyp der progressiven supranukleären Blickparese, das Richardson Syndrom (PSP-RS), das erstmals 1964 durch Steele, Richardson und Olszewski beschrieben wurde [8], tritt mit einer Prävalenz von etwa 5-7 Fällen pro 100.000 Personen recht selten auf [9]. Die Prävalenz steigt jedoch nach dem 65. Lebensjahr deutlich an und ist dann im Vergleich zu den 40- bis 64-Jährigen mehr als doppelt so hoch [9]. Die Spitzprävalenz wird im Alter von 70-74 Jahren erreicht [9]. Das mittlere Alter bei Auftreten von Symptomen bei Patienten mit einer post mortem gesicherten kortikobasalen Degeneration wird mit 63,7 Jahren angegeben, wobei das Altersspektrum von 45 bis 77,2 Jahren reicht [10]. Im Durchschnitt vergehen 35,5 Monate nach Symptombeginn bis zur ersten neurologischen Vorstellung [11]. Die Prävalenz beträgt lediglich 1 zu 100.000 [12]. Auch bei der PSP vergehen nach Symptombeginn drei bis vier Jahre bis zur Diagnosestellung. Zu diesem Zeitpunkt sind die Symptome bereits deutlich ausgeprägt [13]. Zu den klinischen Symptomen der progressiven supranukleären Blickparese und der kortikobasalen Degeneration gehören neben diversen motorischen Merkmalen, wie zum Beispiel Stürze aufgrund von posturaler Instabilität, Akinesie, Gangnamalien, Rigidität, Dystonie und Myoklonien auch abnormale Augenbewegungen sowie höhere kortikale Zeichen wie Apraxie, kortikale sensorische Defizite, kognitive Beeinträchtigungen und Verhaltensveränderungen [10, 14]. Typisch ist auch der asymmetrische Beginn eines Parkinsonismus, der nicht auf Levodopa anspricht [10].

Als kortikobasales Syndrom (CBS) werden einige dieser klinischen Merkmale definiert, nämlich eine Kombination aus Bewegungsstörungen und höheren kortikalen Zeichen [10, 14]. Allerdings können diese Merkmale nicht nur bei einem kortikobasalen Syndrom vorkommen, sondern auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel einem Morbus Alzheimer oder einer progressiven supranukleären Blickparese [10, 14]. Vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien können verschiedene Merkmale vieler Syndrome auftreten [15]. So wird bei vielen Patienten mit einer kortikobasalen Degeneration fälschlicherweise ein Morbus Parkinson, eine PSP, eine Multisystematrophie, ein Morbus Alzheimer oder eine andere neurodegenerative Erkrankung diagnostiziert [10, 11]. Patienten mit Verdacht auf eine progressive supranukleäre Blickparese werden nach den Movement Disorder Society (MDS) - PSP-Kriterien je nach Wahrscheinlichkeit einer PSP-Erkrankung in die Klassen „definite PSP“ (hierfür ist derzeit eine neuropathologische Untersuchung erforderlich), „probable PSP“ (wird bei Vorliegen von hochspezifischen klinischen Merkmalen für die PSP diagnostiziert), „possible PSP“ (bei Vorliegen klinischer Merkmale mit hoher Sensitivität) und „suggestive of PSP“ (bei Merkmalen, die noch nicht für die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen PSP ausreichen) eingeordnet [14]. Wie auch im Falle der kortikobasalen Degeneration ist es bei der progressiven supranukleären Blickparese oft sehr schwierig, die Erkrankung frühzeitig und zuverlässig zu diagnostizieren [14]. Jedoch ist die Diagnosestellung in frühen Krankheitsstadien essenziell für die Einschätzung der Prognose, die Zuordnung zu therapeutischen Studien und die Entwicklung neuer diagnostischer Möglichkeiten [14].

Zur Diagnose einer kortikobasalen Degeneration werden die Armstrong-Kriterien [10] herangezogen, deren Sensitivität in einer im Jahr 2020 veröffentlichten Publikation [5] jedoch lediglich mit 3% im dritten Erkrankungsjahr und 17% in Bezug auf die letzte Dokumentation angegeben wurde. Die Spezifität lag hingegen bei 100% und 99% [5]. Aufgrund der schwierigen klinischen Unterscheidung von PSP und CBD wurde in den Movement Disorder Society Kriterien 2017 die Kategorie „probable 4R-tauopathy“ eingeführt [14]. Somit soll die gemeinsame Diagnose dieser ähnlichen Erkrankungen ante mortem ermöglicht werden, zudem ergibt sich dadurch eine sehr gute Möglichkeit für die neurobiologische Untersuchung gemeinsamer pathologischer Mechanismen und für die Entwicklung und den Einsatz wirksamer Behandlungen [5, 14]. In einer Studie zur Bewertung dieser neuen Kategorie [5] zeigten sich jedoch lediglich eine Sensitivität und Spezifität von 10% und 99% im ersten Jahr und von 59% und 88% in Bezug auf die letzte Dokumentation. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die klinische Symptompräsentation allein meist nicht ausreicht, um die Mehrzahl der Fälle in frühen Stadien zu diagnostizieren, weshalb es dringend zuverlässiger in-vivo-Biomarker bedarf, um eine frühe und korrekte Differentialdiagnose zu ermöglichen [5, 8]. Zudem sind solche Biomarker essenziell, um die pharmakodynamischen Wirkungen neuer Therapien

nachzuweisen sowie um klinische Studien frühzeitig durchführen zu können [8]. Denn in frühen Erkrankungsstadien sind neue Therapien meist am wirksamsten [8]. PET Untersuchungen stellen eine sehr elegante Möglichkeit zur in-vivo-Darstellung von pathogenetischen Ursachen dar.

Trotz stetiger Bemühungen und zahlreicher klinischer Studien gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine zugelassenen kausalen Behandlungen, die den Krankheitsverlauf der 4R-Tauopathien günstig beeinflussen können, sodass den Patienten derzeit lediglich symptomatische und supportive Maßnahmen angeboten werden können [15]. Laut einer Studie zur kortikobasalen Degeneration [11] beträgt die mediane Überlebenszeit ab Beginn der Symptome 7,9 Jahre, wobei bei allen Patienten eine Bronchopneumonie zum Tode führte. Auch die progressive supranukleäre Blickparese ist eine tödliche Erkrankung, die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt lediglich 2,9 Jahre [8, 9].

1.2 Das Protein Tau als Biomarker

Als Biomarker für die Diagnose der Tauopathien könnte das Protein Tau selbst dienen [16], das bei diesen Pathologien hyperphosphoryliert wird [17] und sich schließlich je nach Erkrankung in Form verschiedener Filamente im Gehirn ablagert [18]. So konnten Brendel et al. [16] zeigen, dass ein Tau-PET mit dem neuen Liganden [¹⁸F]PI-2620, einem Tracer der zweiten Generation [19], Patienten mit PSP von gesunden Kontrollen unterscheiden kann. Die Anreicherung des Tracers war bei den Erkrankten in den subkortikalen PSP-Zielregionen signifikant erhöht, wobei sie im Globus pallidus internus im Vergleich zu den gesunden Kontrollen am stärksten ausgeprägt war. Sensitivität und Spezifität für die korrekte Diagnose im Vergleich zu den Kontrollgruppen lagen bei 85% und 77%. Auch eine japanische Studie [20] beobachtete bei Patienten mit 4R-Tauopathien (CBD, CBS, PSP) im Vergleich zu Patienten mit Morbus Alzheimer eine Anreicherung von [¹⁸F]PI-2620 im Globus pallidus. Bisher konnte die Tau-Bestimmung lediglich durch eine Liquorpunktion mit Messung der Konzentration des totalen oder hyperphosphorylierten Taus im Liquor oder post mortem durch eine neuropathologische Untersuchung des Hirngewebes erfolgen, was auch die einzige Möglichkeit darstellte, Informationen über die Tau-Verteilung bei verschiedenen Pathologien zu gewinnen [21, 22]. Die Entwicklung und der klinische Einsatz von Tau-PET Liganden stellen einen Durchbruch in der weiteren Erforschung der Tauopathien dar [22]. Durch solche Liganden ist es erstmals möglich, die intrazerebrale Tau-Verteilung bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in vivo zu lokalisieren und zu quantifizieren [21, 22], sogar schon in frühen Erkrankungsstadien [19]. Diese Erkenntnisse könnten zudem einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, die pathophysiologische Rolle der Tau-Aggregation bei der Erkrankungsgruppe der Tauopathien besser zu verstehen [22]. Die [¹⁸F]PI-2620-PET Bildgebung hat also ein großes Potential, eine zuverlässigere und frühzeitige Diagnose zu

ermöglichen und zwischen unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen, möglicherweise sogar zwischen verschiedenen Tauopathien [22], zu unterscheiden [16, 19]. Auch für therapeutische Studien, die die pathologische Form des Proteins Tau als Target nutzen, könnte eine zuverlässigere Diagnose durch einen solchen Biomarker von entscheidender Bedeutung sein [16].

Zusammenfassend kann man sagen, dass in den letzten Jahren aus diversen Studien vielversprechende Ergebnisse bezüglich des Potenzials der Tau Positronen-Emissions-Tomographie zur Erforschung der Tau-Pathologie hervorgegangen sind [22].

1.3 Tau als Angriffspunkt für Therapeutika

Auch die Untersuchung von Tau als therapeutisches Target ist Gegenstand der Forschung [23, 24]. Dies scheint besonders vor dem Hintergrund, dass das Ausmaß der Tau-Pathologie bei einer Alzheimer-Erkrankung eine positive Korrelation mit dem kognitiven Abbau zeigt, besonders interessant [23, 25]. In den letzten Jahren wurden immer mehr biologische Funktionen des Proteins Tau enthüllt, die als Angriffspunkt für therapeutische Ansätze dienen können [23, 26]. Einige therapeutische Strategien zielen auf die posttranslationalen Modifikationen des Proteins Tau ab, die teilweise an der pathologischen Aggregation beteiligt sind [23, 26]. So wurden beispielsweise Tau-Proteinkinase-Inhibitoren zur Regulierung der Tau-Phosphorylierung, Tau-Acetylierungs- [27] und Glykosylierungs-Inhibitoren entwickelt [23]. Des Weiteren sind Gentherapien, die durch eine Beeinflussung des Tau-Gens zur Tau-Reduktion führen sollen, bereits in klinischer Erprobung [26]. Sehr interessant und vielversprechend scheinen auch die Anti-Tau-Immuntherapien zu sein, die zu einer Beseitigung des fehlgefalteten Proteins führen sollen [23, 24, 26]. Es wurden bereits einige Tau-Epitope als Angriffspunkt für sowohl aktive als auch passive Immuntherapien identifiziert [23, 26]. In einigen Tau-positiven Mausmodellen führte eine Immunisierung zur effektiven Reduktion der Tau-Pathologie [28, 29, 30], und eine Immunisierung konnte sogar eine kognitive Beeinträchtigung verhindern bzw. abschwächen [26, 28]. Auf der Entwicklung einer effektiven Immuntherapie beruht große Hoffnung; es handelt sich hier um den am weitesten fortgeschrittenen Behandlungsansatz [26].

Zum jetzigen Zeitpunkt existiert noch keine zugelassene Therapie, die auf dem Tau-Protein basiert [26, 31]. Das Verständnis der Tau-Biologie und -Pathologie wird jedoch immer besser und die Ergebnisse der zahlreichen, darauf aufbauenden präklinischen und klinischen Studien werden mit Spannung erwartet [23, 24].

1.4 Neuroinflammation bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen

Als Neuroinflammation werden verschiedene Reaktionen des zentralen Nervensystems zusammengefasst, die das Gehirn zur Aufrechterhaltung der Homöostase durchführt [32]. Als Reaktion auf externe Faktoren, wie Infektionen, Verletzungen, neurotoxische Reize oder Ischämie, kommt es zu zahlreichen zellulären und molekularen Mechanismen, die darauf abzielen, das potenziell schädliche Ereignis zu erkennen sowie den Schaden zu minimieren bzw. zu reparieren [32, 33, 34]. Bei der akuten Neuroinflammation handelt es sich also um einen physiologischen Prozess, der das zentrale Nervensystem schützen soll [33]. Jedoch kann Neuroinflammation auch eine Rolle bei der Pathophysiologie bestimmter Erkrankungen spielen [34]. Wenn die Entzündung fortbesteht und chronisch wird, verursachen die ansonsten protektiven Reaktionen eine Schädigung des Gewebes [35]. So werden neuroinflammatorische Reaktionen neben akuten ZNS-Angriffen auch im Rahmen vieler neurodegenerativer Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, bei psychiatrischen Erkrankungen wie einer Depression oder einer Schizophrenie sowie bei Multiple Sklerose beobachtet [36, 37, 38]. Jedoch ist die genaue pathophysiologische Rolle der Neuroinflammation weiterhin ungeklärt: Es ist sowohl denkbar, dass die chronische Neuroinflammation mit anhaltender Mikrogliaaktivierung zur Entstehung der Erkrankungen beiträgt, als auch, dass sie eine Folge anderer pathologischer Prozesse darstellt [33]. Aufgrund der Erkenntnisse, dass Neuroinflammation eine Rolle bei der Pathophysiologie einiger neurodegenerativer und psychiatrischer Erkrankungen spielt, will man sich diese nun als diagnostisches und therapeutisches Target zunutze machen, und die Entwicklung neuer Methoden hierfür ist Gegenstand vieler Studien [32, 35].

1.5 Die Rolle der Mikroglia bei neurodegenerativen Erkrankungen

Mikroglia kommen im Gehirn und Rückenmark vor und machen etwa 10 bis 20 Prozent der gesamten Gliazellen aus [39]. Ihre Aufgabe besteht vor allem in der Immunabwehr des zentralen Nervensystems [39]. Als Folge verschiedener pathologischer Reaktionen innerhalb des ZNS wird meist zunächst die Mikroglia aktiviert, die morphologische Veränderungen vollzieht und zum Ort des Geschehens wandert, um phagozytisch aktiv zu werden, weitere Schäden zu verhindern sowie Entzündungsmediatoren freizusetzen [32, 38, 40, 41]. Die Mikrogliaaktivierung spielt somit eine wesentliche Rolle bei der Neuroinflammation [34]. Bei chronischer Neuroinflammation jedoch kann die Homöostase nicht aufrechterhalten werden, denn nach aktuellen Einschätzungen induzieren die beschädigten Neurone eine Mikrogliaaktivierung, die die Entzündung weiter verschlimmert. Entstehende neuronale Schäden verursachen wiederum eine unkontrollierte Entzündung und es entsteht ein Teufelskreis, der die Neurodegeneration fortschreiten lässt [38]. Einigen experimentellen Studien zufolge können extrazelluläre Ablagerungen, die durch neuronale Verletzungen

entstehen, eine Mikrogliaaktivierung veranlassen [38]. So ist zum Beispiel bekannt, dass extrazelluläre β -Amyloid-Ablagerungen, wie sie bei einem Morbus Alzheimer vorkommen, zu einer Mikrogliaaktivierung führen können [42]. Zudem konnten bei post-mortem-Analysen eine Proliferation von Mikroglia sowie morphologische Veränderungen dieser Zellen (Vergrößerung ihres Somas und Verkleinerung ihrer Fortsätze) bei Vorliegen von neurodegenerativen Erkrankungen gezeigt werden [33]. Auch weisen immer mehr Anzeichen darauf hin, dass eine Mikrogliaaktivierung die Verbreitung und Aggregation des Proteins Tau in den Neuronen fördert und eine signifikante Rolle im Prozess der Neurotoxizität spielt [43, 44]. Bei mikroglialer Depletion zeigte sich sowohl ein Rückgang der Tau-Pathologie als auch der Neurotoxizität [43], was für die Entwicklung kausaler Therapiemöglichkeiten besonders interessant erscheint [44]. Die kontinuierliche Forschung auf diesem Gebiet und die Identifizierung pathogenetischer Faktoren lassen hoffen, dass in den kommenden Jahren wirksame Medikamente gegen die Tauopathien entwickelt werden.

1.6 Das 18kDa Translokator Protein (TSPO)

Um Neuroinflammation *in vivo* zu bestimmen, hat sich das 18kDa Translokator Protein (TSPO), früher als peripherer Benzodiazepinrezeptor bezeichnet [45], als Target besonders geeignet erwiesen [33]. Das Protein besteht aus fünf Transmembrandomänen [33], die sich in der äußeren Mitochondrienmembran befinden [34]. In der Literatur wird der Einfluss von TSPO auf mehrere physiologische Prozesse wie Cholesterintransport („translocator protein“), Synthese von Steroidhormonen, mitochondriale Oxidation, Immunmodulation, Zellwachstum und -differenzierung sowie auf pathologische Prozesse bei neoplastischen Pathologien und neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben [34, 46]. TSPO scheint auch mit einem mitochondrialen Proteinkomplex, der „mitochondrial permeability transition pore“ (mPTP), zu interagieren, welcher für die Regulierung des mitochondrialen Membranpotentials zuständig ist [47]. Es ist wahrscheinlich, dass TSPO hierdurch auch Einfluss auf den Vorgang der Apoptose hat [47]. Andere Studien widerlegen jedoch den Einfluss auf Steroidsynthese und mPTP, sodass die genaue Funktion des Proteins weiterhin unklar ist [48]. Präklinische Daten weisen aber darauf hin, dass Mikroglia von TSPO-Knockout-Mäusen signifikant weniger ATP produzieren und einen geringeren Sauerstoffverbrauch aufweisen als der Wildtyp, was auf eine Verminderung der Stoffwechselaktivität der Mikroglia zurückführbar sein könnte [49]. Die TSPO-Expression von ruhender Mikroglia ist eher gering ausgeprägt, doch bei neuroinflammatorischen Ereignissen wird sie deutlich hochreguliert [41, 50]. Aus diesem Grund gilt TSPO als Biomarker für proinflammatorische Prozesse [50] und die gesteigerte Expression ist bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen zu beobachten [41]. Auch bei Alzheimer-Patienten konnte eine Überexpression dieses Proteins in bestimmten Gehirnregionen gezeigt werden [51]. Bezüglich der pathophysiologischen Rolle von TSPO

wurden Hinweise sowohl auf eine Schutzwirkung als auch auf eine verschlimmernde Wirkung der Pathologie in Bezug auf die Menge an Phospho-Tau sowie Gedächtnisverlust beobachtet [33]. Demnach ist es denkbar, dass das Protein TSPO eine duale Wirkung besitzt, abhängig vom Grad der Aktivierung/Überexpression oder dem Stadium der Pathologie [33]. Obwohl viel über das Vorhandensein einer entzündlichen Reaktion im Zusammenhang mit der Aggregation des Proteins Tau berichtet wurde, ist auch die Verbindung zwischen TSPO und Tauopathien noch nicht vollständig verstanden [33].

1.7 TSPO als diagnostisches und therapeutisches Target

Obwohl die genauen physiologischen Funktionen von TSPO und dessen pathophysiologische Rolle bei entzündlichen Prozessen noch immer nicht vollständig geklärt werden konnten [33, 45], hat sich das Protein als besonders relevantes diagnostisches Target erwiesen [34]. Durch den Nachweis des 18kDa Translokator Proteins mittels spezifischer Tracer kann eine Mikrogliaaktivierung im Gehirn erfasst werden, und TSPO hat sich zum Target der ersten Wahl entwickelt, um Neuroinflammation bei neurodegenerativen Erkrankungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie nachweisen zu können [34]. Die quantitative Bestimmung der TSPO-Spiegel in vivo mittels PET ermöglicht gegenüber anderen Untersuchungsmöglichkeiten eine dynamische Beurteilung der Mikroglia bei Entzündungen [52]. Zudem gibt es aktuell kein anderes bildgebendes Verfahren, das einen derart sensitiven Nachweis aktiver Mikroglia ermöglicht [53].

TSPO könnte auch ein Angriffspunkt für therapeutische Maßnahmen werden. So konnte bereits gezeigt werden, dass TSPO-Liganden Entzündungen nach Verletzungen oder in bestimmten Krankheitszuständen in vivo beeinflussen und somit neuroprotektiv wirken [45]. Auch experimentelle Modelle belegten eine positive Wirkung von TSPO-Liganden auf neurodegenerative Erkrankungen und Angststörungen [54]. Weitere Studien sind jedoch essenziell, um die Rolle von TSPO bei physiologischen und pathophysiologischen Prozessen besser zu verstehen und somit die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zu fördern [33].

2. Zusammenfassung

Die 4R-Tauopathien PSP und CBD stellen eine diagnostische Herausforderung dar; eine Diagnose erfolgt anhand der Klinik, allerdings meist erst bei deutlich ausgeprägten Symptomen und wenig zuverlässig [13, 14]. Ziel unserer Studie war daher die Bewertung des TSPO-PETs mit dem Tracer [¹⁸F]GE-180 als in-vivo-Biomarker für Neuroinflammation bei Patienten mit einem kortikobasalen Syndrom bzw. einer progressiven supranukleären Blickparese, um eine zuverlässigere und frühzeitige Diagnose zu ermöglichen. Zudem wurde untersucht, ob die Höhe des [¹⁸F]GE-180 Uptakes mit Parametern der Krankheitsprogression in Zusammenhang steht.

Zunächst wurde die Spezifität des TSPO-Liganden [¹⁸F]GE-180, einem Tracer der dritten Generation, für eine mit 4R-Tau zusammenhängende Mikrogliaaktivierung durch eine pharmakologische mikrogliale Depletion in einem 4R-Tau Mausmodell bewiesen. In die folgenden Untersuchungen schlossen wir 30 Patienten mit CBS, 14 Patienten mit PSP-Richardson Syndrom sowie 13 β-Amyloid negative Kontrollen ein. Die Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des rs6971 Polymorphismus sowie der Dauer und der Schwere der Erkrankung. Bei elf Patienten wurden dynamische Scans (0-90 Minuten p.i.) durchgeführt, um das passende Zeitfenster für die Aufnahmen zu ermitteln, bei den restlichen Patienten und Kontrollen erfolgte auf Basis der daraus resultierenden Ergebnisse ein statischer 60- bis 80-Minuten p.i. Scan. Die Ermittlung der Tracer-Aufnahme erfolgte VOI-basiert in sieben subkortikalen und zwölf kortikalen Zielregionen, ausgewählt nach früheren histologischen Untersuchungen, anhand von SUVR und DVR-Werten.

Wir konnten zeigen, dass die mittels [¹⁸F]GE-180 TSPO-PET messbare TSPO-Expression bei Patienten mit einer 4R-Tauopathie im Vergleich zu Kontrollen in den meisten subkortikalen Regionen (Putamen, Globus pallidus internus und externus, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra, Mittelhirn) signifikant erhöht ist, wobei die höchste Differenz zu Kontrollen im Globus pallidus internus besteht. Passend zur Klinik ist sie bei CBS-Patienten gegenüber Kontrollen zudem in kortikalen Regionen des Frontallappens, inklusive motorischer Areale erhöht. Das erhöhte TSPO-Signal entspricht somit der erwarteten Lokalisation und zeigt bei einem CBS in den subkortikalen Regionen analog zur klinischen Symptomatik ein asymmetrisches Auftreten, kontralateral zur Seite des klinischen Phänotyps. Besonders stark ist diese Lateralisierung im Globus pallidus internus und externus ausgeprägt. Somit konnten wir beweisen, dass das [¹⁸F]GE-180 TSPO-PET eine mit 4R-Tau assoziierte Mikrogliaaktivierung mit hoher Sensitivität nachweisen kann. Ein Zusammenhang zwischen TSPO-Markierung und Blut-Hirn-Schrankenstörung wurde durch die Bestimmung des Liquor/Serum Albumin-Quotienten ausgeschlossen.

Nach unseren Berechnungen bestehen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Höhe des PET-Signals in den Zielregionen und der Ausprägung der Klinik, gemessen anhand von Diagnose-Scores. Trotzdem beobachteten wir bei PSP-Patienten höhere TSPO-PET Signale in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien, während dies bei CBS-Patienten in frühen Erkrankungsstadien der Fall war.

Bei geeigneten Personen wurde das sTREM2 (soluble triggering receptor on myeloid cells 2), ein wichtiger Biomarker der Neuroinflammation, im Liquor bestimmt. Die Höhe des sTREM2-Werts zeigte keinen Unterschied zwischen CBS-Patienten und Kontrollen, auch eine Korrelation mit der Erkrankungsschwere konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings konnten bei TSPO-positiven Patienten höhere sTREM2-Werte bei niedrigem TSPO-Signal beobachtet werden, ebenso verhielt es sich umgekehrt. Bei CBS-Patienten zeigte sich bei geringerer TSPO-Markierung sogar ein sTREM2-Peak.

Zusammenfassend konnten wir in unserer bis dato einzigartigen Studie zeigen, dass die im Erkrankungsspektrum der 4R-Tauopathien auftretende Neuroinflammation mittels 18kDa Translokator Protein PET dargestellt werden kann. Die Untersuchung kann somit eine frühzeitige und zugleich zuverlässige Diagnosestellung unterstützen. Die Erkenntnisse über die Mikrogliaaktivierung können zudem als Grundlage für therapeutische Targets dienen.

Mit Hilfe des TSPO-PETs als Biomarker für die 4-Repeat Tauopathien CBD und PSP wurden nun die räumlichen Ausbreitungsmuster von Mikrogliaaktivierung als Zeichen der Neuroinflammation und von Tau-Ablagerungen im Gehirn untersucht und verglichen. Das Bestreben der Arbeit lag darin, die jeweiligen Verbreitungsmuster insbesondere in funktionell miteinander vernetzten Hirnregionen zu beleuchten und zu analysieren, ob die Mikrogliaaktivierung mit der Tau-Ausbreitung in diesen funktionell verbundenen Regionen übereinstimmt.

Bei insgesamt 31 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein kortikobasales Syndrom (CBS, n=20) oder klinisch diagnostiziertem PSP Richardson-Syndrom (PSP-RS, n=11) führten wir ein [¹⁸F]GE-180 TSPO- und ein [¹⁸F]PI-2620 Tau-PET durch. Die Beurteilung der funktionellen Konnektivität erfolgte anhand von Ruhezustands-fMRI-Daten (EPI-Sequenz) von 69 gesunden, altersangepassten Kontrollpersonen, auf die 232 kortikale und subkortikale Tau-PET ROIs übertragen wurden. Mit Hilfe eines Konnektivitätstemplates wurden die Verbindungen eines Tau-Epizentrums, definiert als 5% der subkortikalen ROIs mit den höchsten Baseline-Tau-PET-Z-Scores, analysiert. Die Bewertung der Tau- und TSPO-PET SUVR-Daten erfolgte anhand von ROI-weisen PET-Z-Scores, die sowohl von den erkrankten Probanden als auch von den Kontrollen gebildet wurden. Z-Scores über einem Schwellenwert von 1,645 wurden als abnormal betrachtet.

Durch unsere Analysen konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit einer 4R-Tauopathie in Hirnregionen, die funktionell miteinander vernetzt sind, ein hohes regionales TSPO-PET-Signal mit einem erhöhten regionalen Tau-PET-Signal einhergeht. Die Mikrogliaaktivierung zeigt sogar ähnliche Ausbreitungsmuster wie das Protein Tau und ist ebenso wie die Tau-Ablagerungen vor allem in Regionen, die funktionell eng mit den Tau-Epizentren verbunden sind, stark ausgeprägt. Auch die Ähnlichkeit zwischen dem Konnektivitätsmuster des Tau-Epizentrums und dem Ausbreitungsmuster im Tau- und TSPO-PET konnten wir belegen. Dabei zeigen stark vernetzte Epizentren eine stärkere globale Verbreitung sowohl im Tau- als auch im TSPO-PET. Außerdem ist ein hohes Tau-PET-Signal im Epizentrum mit einem stärker ausgeprägten Tau-PET-Signal in funktionell verbundenen Hirnregionen assoziiert, ebenso verhält es sich mit dem TSPO-PET-Signal. Ob die Entzündung der Tau-Aggregation vorausgeht oder die Protein-Ablagerungen bereits im Frühstadium eine Inflammationsreaktion hervorrufen, ist noch unklar.

Zusammenfassend konnten wir belegen, dass sich sowohl Tau-Ablagerungen als auch Neuroinflammation ausgehend von den lokalen Epizentren in funktionell vernetzte Hirnregionen verbreiten, wo die mittels PET nachweisbare Mikrogliaaktivierung den Tau-Signalen entspricht. Eine Kausalität dieser beiden pathophysiologischen Prozesse ist aufgrund der ähnlichen Ausbreitungsmuster sehr wahrscheinlich. Da eine höhere globale Vernetzung und ein starkes Tau- bzw. TSPO-Signal im Epizentrum mit einer stärkeren globalen Verbreitung von Tau bzw. Mikrogliaaktivierung einhergehen, scheint eine individuelle Vorhersage über die Progression dieser Pathologie somit möglich zu sein. Zudem können unsere Erkenntnisse aufgrund der Variabilität unserer Kohorte und der ähnlichen Pathophysiologie der 4R-Tauopathien auch auf andere Erkrankungen aus diesem Formenkreis übertragen werden.

3. Abstract

The 4R-tauopathies PSP and CBD pose a diagnostic challenge; diagnosis is usually based on clinical findings but is often made only when symptoms are significantly pronounced and less reliable [13, 14]. The goal of our study was to evaluate TSPO-PET using the tracer [¹⁸F]GE-180 as an in-vivo-biomarker for neuroinflammation in patients with corticobasal syndrome or progressive supranuclear palsy, aiming to enable a more reliable and earlier diagnosis. Additionally, we examined whether the level of [¹⁸F]GE-180 uptake correlates with parameters of disease progression.

Initially, the specificity of the TSPO ligand [¹⁸F]GE-180, a third-generation tracer, for microglial activation associated with 4R-tau was demonstrated through pharmacological microglial depletion in a 4R-tau mouse model. Subsequent study included 30 patients with CBS, 14 patients with PSP-Richardson syndrome, and 13 β -amyloid negative controls. The patients showed no significant differences in age, sex, rs6971 polymorphism or disease duration and severity. Dynamic scans (0–90 minutes post-injection) were performed on eleven patients to determine the optimal time window for imaging. Based on these results, a static 60–80 minute post-injection scan was conducted on the remaining patients and controls. Tracer uptake was measured in seven subcortical and twelve cortical target regions, selected based on previous histological studies, using SUV_r and DVR values.

We demonstrated that TSPO expression, measurable by [¹⁸F]GE-180 TSPO-PET, is significantly elevated in most subcortical regions (putamen, globus pallidus internus and externus, subthalamic nucleus, substantia nigra, midbrain) in patients with 4R-tauopathy compared to controls, with the highest difference observed in the globus pallidus internus. In line with clinical presentation, CBS patients also show increased TSPO expression in cortical regions of the frontal lobe, including motor areas, compared to controls. This increased TSPO signal aligns with the expected localization and exhibits an asymmetric pattern in subcortical regions in CBS patients, contralateral to the side of clinical presentation. This laterality is particularly evident in the globus pallidus internus and externus. Thus, we demonstrated that [¹⁸F]GE-180 TSPO-PET can detect microglial activation associated with 4R-tau with high sensitivity. A link between TSPO labeling and blood-brain barrier disruption was ruled out by determining the cerebrospinal fluid/serum albumin ratio.

According to our calculations, there was no significant correlation between the PET signal in the target regions and the severity of the clinical presentation, as measured by diagnostic scores. Nevertheless, we observed higher TSPO-PET signals in advanced stages of PSP, while in CBS patients, these signals were present in earlier stages. In suitable subjects, the sTREM2 (soluble triggering receptor on myeloid cells 2), a key biomarker for neuroinflammation, was measured in the cerebrospinal fluid. No difference in sTREM2 levels was observed between CBS patients and controls, and no correlation with disease severity

was found. However, TSPO-positive patients with lower TSPO signals showed higher sTREM2 levels, and the reverse was true. In CBS patients, an sTREM2 peak was even observed alongside with lower TSPO labeling.

In summary, our unique study demonstrated that neuroinflammation occurring in the spectrum of 4R tauopathies can be visualized using 18kDa translocator protein PET. This approach may aid in early and reliable diagnosis. Additionally, the insights into microglial activation may serve as potential therapeutic targets.

Using TSPO-PET as a biomarker for 4-repeat tauopathies CBS and PSP we investigated and compared the spatial patterns of microglial activation, a marker of neuroinflammation, and tau deposition in the brain. The aim was to shed light on the respective propagation patterns, particularly in functionally interconnected brain regions, and to analyze whether microglial activation matches tau spread in these functionally connected areas. In total, 31 patients with suspected corticobasal syndrome (CBS, n=20) or clinically diagnosed PSP-Richardson syndrome (PSP-RS, n=11) underwent [¹⁸F]GE-180 TSPO- and [¹⁸F]PI-2620 tau-PET scans. Functional connectivity was assessed using resting-state fMRI data (EPI sequence) from 69 age-matched healthy controls, to which 232 cortical and subcortical tau-PET ROIs were applied. Connectivity of a tau epicenter, defined as the top 5% of subcortical ROIs with the highest baseline tau-PET-z-scores, was analyzed using a connectivity template. Tau- and TSPO-PET SUVr data were evaluated using ROI-based PET-z-scores for both patients and controls. Z-scores above a threshold of 1.645 were considered abnormal.

Our analyses revealed that in patients with 4R-tauopathy, high regional TSPO-PET signals in brain regions that are functionally interconnected are associated with increased regional tau-PET signals. Microglial activation follows similar spread patterns to tau protein and is strongly expressed in regions functionally closely linked to tau epicenters. We also demonstrated a resemblance between the connectivity pattern of the tau epicenter and the spread pattern observed in tau- and TSPO-PET. Strongly connected epicenters show greater global spread in both tau- and TSPO-PET. Furthermore, a high tau-PET signal in the epicenter is associated with a stronger tau-PET signal in functionally connected brain regions, and a similar pattern is observed for the TSPO-PET signal. It remains unclear whether inflammation precedes tau aggregation or if protein deposition triggers an early inflammatory response.

In summary, we demonstrated that both tau deposition and neuroinflammation spread from local epicenters into functionally connected brain regions, where PET-detectable microglial activation corresponds with tau signals. A causal relationship between these two pathophysiological processes is highly probable due to their similar spread patterns. Since greater global connectivity and strong tau or TSPO signals in the epicenter are associated with a more extensive global spread of tau and microglial activation, it may be possible to predict

the progression of this pathology on an individual basis. Additionally, due to the variability within our cohort and the similar pathophysiology of 4R-tauopathies, our findings may be transferable to other diseases within the spectrum.

4. Veröffentlichung I

Palleis C., Sauerbeck J., Beyer L., **Harris S.**, Schmitt J., Morenas-Rodriguez E., Finze A., Nitschmann A., Ruch-Rubinstein F., Eckenweber F., Biechele G., Blume T., Shi Y., Weidinger E., Prix C., Bötzl K., Danek A., Rauchmann B.S., Stöcklein S., Lindner S., Unterrainer M., Albert N.L., Wetzel C., Rupprecht R., Rominger A., Bartenstein P., Herms J., Perneczky R., Haass C., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., 2021. **In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies.** Movement Disorders. 36(4): 883-894.
doi: 10.1002/mds.28395. PMID: 33245166.

5. Veröffentlichung II

Malpetti M.*, Roemer S.N.* **Harris S.***, Gross M., Gnörich J., Stephens A., Dewenter A., Steward A., Biel D., Dehsarvi A., Wagner F., Müller A., Koglin N., Weidinger E., Palleis C., Katzdobler S., Rupprecht R., Perneczky R., Rauchmann B.S., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., Franzmeier N., 2024. **Neuroinflammation Parallels 18F-PI-2620 Positron Emission Tomography Patterns in Primary 4-Repeat Tauopathies**. Movement Disorders. 39(9): 1480-1492. doi: 10.1002/mds.29924. PMID: 39022835.

* Maura Malpetti, Sebastian N. Roemer, and Stefanie Harris contributed equally to this work.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Bruch J., Xu H., Rösler T.W., De Andrade A., Kuhn P.-H., Lichtenthaler S.F., Arzberger T., Winklhofer K.F., Müller U., Höglinder G.U., 2017. PERK activation mitigates tau pathology in vitro and in vivo. *EMBO Molecular Medicine*. 9(3):371-384. doi:10.15252/emmm.201606664.
- [2] Gamache, J.E., Kemper L., Steuer E., Leinonen-Wright K., Choquette J.M., Hlynialuk C., Benzow K., Vossel K.A., Xia W., Koob M.D., Ashe K.H., 2020. Developmental Pathogenicity of 4-Repeat Human Tau Is Lost with the P301L Mutation in Genetically Matched Tau-Transgenic Mice. *The Journal of Neuroscience*. 40(1):220-236. doi:10.1523/JNEUROSCI.1256-19.2019.
- [3] Goedert M., Spillantini M.G., Jakes R., Rutherford D., Crowther R.A., 1989. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron*. 3(4):519-526. doi:10.1016/0896-6273(89)90210-9.
- [4] Goedert M., Eisenberg D.S., Crowther R.A., 2017. Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*. 40:189-210. doi:10.1146/annurev-neuro-072116-031153.
- [5] Respondek G., Grimm M.-J., Piot I., Arzberger T., Compta Y., Englund E., Ferguson L.W., Gelpi E., Roeber S., Giese A., Grossman M., Irwin D.J., Meissner W.G., Nilsson C., Pantelyat A., Rajput A., van Swieten J.C., Troakes C., Höglinder G.U., MDS-Endorsed PSP Study Group, 2020. Validation of the Movement Disorder Society criteria for the diagnosis of four-repeat tauopathies. *Movement Disorders*. 35(1):171-176. doi:10.1002/mds.27872.
- [6] Höglinder G.U., 2018. Is it Useful to Classify Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration as Different Disorders? No. *Movement Disorders Clinical Practice*. 5(2):141-144. doi:10.1002/mdc3.12582.
- [7] Rauch J.N., Luna G., Guzman E., Audouard M., Challis C., Sibih Y.E., Leshuk C., Hernandez I., Wegmann S., Hyman B.T., Gradinariu V., Kammann M., Kosik K.S., 2020. LRP1 is a master regulator of tau uptake and spread. *Nature*. 580(7803):381-385. doi:10.1038/s41586-020-2156-5.
- [8] Boxer, A.L., Yu J.-T., Golbe L.I., Litvan I., Lang A.E., Höglinder G.U., 2017. New diagnostics and therapeutics for progressive supranuclear palsy. *The Lancet Neurology*. 16(7):552-563. doi:10.1016/S1474-4422(17)30157-6.
- [9] Coyle-Gilchrist I.T.S., Dick K.M., Patterson K., Vázquez Rodríguez P., Wehmann E., Wilcox A., Lansdall C.J., Dawson K.E., Wiggins J., Mead S., Brayne C., Rowe J.B., 2016. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 86(18):1736-1743. doi:10.1212/WNL.0000000000002638.
- [10] Armstrong M.J., Litvan I., Lang A.E., Bak T.H., Bhatia K.P., Borroni B., Boxer A.L., Dickson D.W., Grossman M., Hallett M., Josephs K.A., Kertesz A., Lee S.E., Miller B.L., Reich S.G., Riley D.E., Tolosa E., Tröster A.I., Vidailhet M., Weiner W.J., 2013. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 80(5):496-503. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1.
- [11] Wenning G.K., Litvan I., Jankovic J., Granata R., Mangone C.A., McKee A., Poewe W., Jellinger K., Ray Chaudhuri K., D'Olhaberriague L., Pearce R.K., 1998. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 64(2):184-189. doi:10.1136/jnnp.64.2.184.

- [12] Levin J., Kurz A., Arzberger T., Giese A., Höglinder G.U., 2016. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Ärzteblatt International*. 113(5): 61–69. doi:10.3238/ärztebl.2016.0061.
- [13] Respondek G., Roeber S., Kretzschmar H., Troakes C., Al-Sarraj S., Gelpi E., Gaig C., Zheng Chiu W., van Swieten J.C., Oertel W.H., Höglinder G.U., 2013. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*. 28(4):504-509. doi:10.1002/mds.25327.
- [14] Höglinder G.U., Respondek G., Stamelou M., Kurz C., Josephs K.A., Lang A.E., Mollenhauer B., Müller U., Nilsson C., Whitwell J.L., Arzberger T., Englund E., Gelpi E., Giese A., Irwin D.J., Meissner W.G., Pantelyat A., Rajput A., van Swieten J.C., Troakes C., Antonini A., Bhatia K.P., Bordelon Y., Compta Y., Corvol J.-C., Colosimo C., Dickson D.W., Dodel R., Ferguson L., Grossman M., Kassubek J., Krismer F., Levin J., Lorenzl S., Morris H.R., Nestor P., Oertel W.H., Poewe W., Rabinovici G., Rowe J.B., Schellenberg G.D., Seppi K., van Eimeren T., Wenning G.K., Boxer A.L., Golbe L.I., Litvan I., Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group, 2017. Clinical diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Movement Disorders*. 32(6):853–864. doi:10.1002/mds.26987.
- [15] VandeVrede L., Ljubenkov P.A., Rojas J.C., Welch A.E., Boxer A.L., 2020. Four-Repeat Tauopathies: Current Management and Future Treatments. *Neurotherapeutics*. 17(4):1563-1581. doi:10.1007/s13311-020-00888-5.
- [16] Brendel M., Barthel H., van Eimeren T., Marek K., Beyer L., Song M., Palleis C., Gehmeyr M., Fietzek U., Respondek G., Sauerbeck J., Nitschmann A., Zach C., Hammes J., Barte M.T., Onur O., Jessen F., Saur D., Schroeter M.L., Rumpf J.J., Rullmann M., Schildan A., Patt M., Neumaier B., Barret O., Madonia J., Russel D.S., Stephens A., Roeber S., Herms J., Bötzel K., Classen J., Bartenstein P., Villemagne V., Levin J., Höglinder G.U., Drzezga A., Seibyl J., Sabri O., 2020. Assessment of ¹⁸F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurology*. 77(11):1408-1419. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2526.
- [17] Forman M.S., Zhukareva V., Bergeron C., Chin S.S.M., Grossmann M., Clark C., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q., 2002. Signature tau neuropathology in gray and white matter of corticobasal degeneration. *The American Journal of Pathology*. 160(6):2045-2053. doi:10.1016/S0002-9440(10)61154-6.
- [18] Arima K., 2006. Ultrastructural characteristics of tau filaments in tauopathies: immuno-electron microscopic demonstration of tau filaments in tauopathies. *Neuropathology*. 26(5): 475-483. doi:10.1111/j.1440-1789.2006.00669.x.
- [19] Leuzy A., Chiotis K., Lemoine L., Gillberg P.G., Almkvist O., Rodriguez-Vieitez E., Nordberg A., 2019. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies – still a challenge. *Molecular Psychiatry*. 24(8):1112–1134. doi:10.1038/s41380-018-0342-8.
- [20] Tezuka T., Takahata K., Seki M., Tabuchi H., Momota Y., Shiraiwa M., Suzuki N., Morimoto A., Nakahara T., Iwabuchi Y., Miura E., Yamamoto Y., Sano Y., Funaki K., Yamagata B., Ueda R., oshizaki TI, Mashima K., Shibata M., Oyama M., Okada K., Kubota M., Okita H., Takao M., Jinzaki M., Nakahara J., Mimura M., Itu D., 2021. Evaluation of [¹⁸F]PI-2620, a second-generation selective tau tracer, for assessing four-repeat tauopathies. *Brain Communications*. 3(4):fcab190. doi:10.1093/braincomms/fcab190.

- [21] Schöll M., Lockhart S.N., Schonhaut D.R., O’Neil J.P., Janabi M., Ossenkoppele R., Baker S.L., Vogel J.W., Faria J., Schwimmer H.D., Rabinovici G.D., Jagust W.J., 2016. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*. 89(5):971-982. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.028.
- [22] Saint-Aubert L., Lemoine L., Chiotis K., Leuzy A., Rodriguez-Vieitez E., Nordberg A., 2017. Tau PET imaging: present and future directions. *Molecular Neurodegeneration*. 12:19. doi:10.1186/s13024-017-0162-3.
- [23] Medina M., 2018. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 19(4):1160. doi: 10.3390/ijms19041160.
- [24] Gallardo G., Holtzman D.M., 2017. Antibody Therapeutics Targeting A β and Tau. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 7(10):a024331. doi: 10.1101/cshperspect.a024331.
- [25] Malpetti M., Kievit R.A., Passamonti L., Jones P.S., Tsvetanov K.A., Rittman T., Mak E., Nicastro N., Bevan-Jones W.R., Su L., Hong Y.T., Fryer T.D., Aigbirhio F.I., O’Brien J.T., Rowe J.B., 2020. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer’s disease. *Brain*. 143(5):1588-1602. doi: 10.1093/brain/awaa088.
- [26] Jadhav S., Avila J., Schöll M., Kovacs G.G., Kövari E., Skrabana R., Evans L.D., Kontsekova E., Malawska B., de Silva R., Buee L., Zilka N., 2019. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta Neuropathol Commun.* 7(1):22. doi: 10.1186/s40478-019-0664-z.
- [27] Medina M., Hernández F., Avila J., 2016. New Features about Tau Function and Dysfunction. *Biomolecules*. 6(2):21. doi: 10.3390/biom6020021.
- [28] Boutajangout A., Quartermain D., Sigurdsson E.M., 2010. Immunotherapy targeting pathological tau prevents cognitive decline in a new tangle mouse model. *J Neurosci.* 30(49):16559-66. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4363-10.2010.
- [29] Asuni A.A., Boutajangout A., Quartermain D., Sigurdsson E.M., 2007. Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J Neurosci.* 27(34):9115-29. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2361-07.2007.
- [30] Bi M., Ittner A., Ke Y.D., Götz J., Ittner L.M., 2011. Tau-targeted immunization impedes progression of neurofibrillary histopathology in aged P301L tau transgenic mice. *PLoS One*. 6(12):e26860. doi: 10.1371/journal.pone.0026860.
- [31] Suzuki N., Hatta T., Ito M., Kusakabe K.I., 2024. Anti-amyloid- β Antibodies and Anti-tau Therapies for Alzheimer’s Disease: Recent Advances and Perspectives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 72(7):602-609. doi: 10.1248/cpb.c24-00069.
- [32] Albrecht D.S., Granziera C., Hooker J.M., Loggia M.L., 2016. In Vivo Imaging of Human Neuroinflammation. *ACS Chemical Neuroscience*. 7(4):470-483. doi:10.1021/acschemneuro.6b00056.
- [33] Tournier B.B., Tsartsalis S., Ceyzériat K., Garibotto V., Millet P., 2020. In Vivo TSPO Signal and Neuroinflammation in Alzheimer’s Disease. *Cells*. 9(9):1941. doi:10.3390/cells9091941.
- [34] Alam M.M., Lee J., Lee S.-Y., 2017. Recent Progress in the Development of TSPO PET Ligands for Neuroinflammation Imaging in Neurological Diseases. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 51(4):283-296. doi:10.1007/s13139-017-0475-8.

- [35] Narayanaswami V., Dahl K., Bernard-Gauthier V., Josephson L., Cumming P., Vasdev N., 2018. Emerging PET Radiotracers and Targets for Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases: Outlook Beyond TSPO. *Molecular Imaging*. 17:1-25. doi:10.1177/1536012118792317.
- [36] Graeber M.B., Li W., Rodriguez M.L., 2011. Role of microglia in CNS inflammation. *FEBS Letters*. 585(23):3798-3805. doi:10.1016/j.febslet.2011.08.033.
- [37] Turkheimer F.E., Rizzo G., Bloomfield P.S., Howes O., Zanotti-Fregonara P., Bertoldo A., Veronese M., 2015. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography. *Biochemical Society Transactions*. 43(4):586–592. doi:10.1042/BST20150058.
- [38] Gao H.-M., Hong J.-S., 2008. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends in Immunology*. 29(8):357-365. doi:10.1016/j.it.2008.05.002.
- [39] Fu R., Shen Q., Xu P., Luo J.J., Tang Y., 2014. Phagocytosis of microglia in the central nervous system diseases. *Molecular Neurobiology*. 49(3):1422-1434. doi:10.1007/s12035-013-8620-6.
- [40] Russo M.V., McGavern D.B., 2015. Immune Surveillance of the CNS following Infection and Injury. *Trends in Immunology*. 36(10):637-650. doi:10.1016/j.it.2015.08.002.
- [41] Rupprecht R., Papadopoulos V., Rammes G., Baghai T.C., Fan J., Akula N., Groyer G., Adams D., Schumacher M., 2010. Translocator protein (18kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*. 9(12):971-988. doi:10.1038/nrd3295.
- [42] Craft J.M., Watterson D.M., Van Eldik L.J., 2006. Human amyloid beta-induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration. *Glia*. 53(5):484–490. doi:10.1002/glia.20306.
- [43] Asai H., Ikezu S., Tsunoda S., Medalla M., Luebke J., Haydar T., Wolozin B., Butovsky O., Kügler S., Ikezu T., 2015. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nature Neuroscience*. 18(11):1584-1593. doi:10.1038/nn.4132.
- [44] Bhaskar K., Konerth M., Kokiko-Cochran O.N., Cardona A., Ransohoff R.M., Lamb B.T., 2010. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. *Neuron*. 68(1):19-31. doi:10.1016/j.neuron.2010.08.023.
- [45] Betlazar C., Middleton R.J., Banati R., Liu G.-J., 2020. The Translocator Protein (TSPO) in Mitochondrial Bioenergetics and Immune Processes. *Cells*. 9(2):512. doi:10.3390/cells9020512.
- [46] Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R., Knudsen T.B., Lacapère J.-J., Lindemann P., Norenberg M.D., Nutt D., Weizmann A., Zhang M.-R., Gavish M., 2006. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends in Pharmacological Sciences*. 27(8):402-409. doi:10.1016/j.tips.2006.06.005.
- [47] Veenman L., Gavish M., 2012. The role of 18 kDa mitochondrial translocator protein (TSPO) in programmed cell death, and effects of steroids on TSPO expression. *Current Molecular Medicine*. 12(4):398–412. doi:10.2174/1566524011207040398.

- [48] Selvaraj V., Stocco D.M., 2015. The changing landscape in translocator protein (TSPO) function. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 26(7):341-348. doi:10.1016/j.tem.2015.02.007.
- [49] Banati R.B., Middleton R.J., Chan R., Hatty C.R., Kam W.W.-Y., Quin C., Graeber M.B., Parmar A., Zahra D., Callaghan P., Fok S., Howell N.R., Gregoire M., Szabo A., Pham T., Davis E., Liu G.-J., 2014. Positron emission tomography and functional characterization of a complete PBR/TSPO knockout. *Nature Communications*. 5:5452. doi:10.1038/ncomms6452.
- [50] Pannell M., Economopoulos V., Wilson T.C., Kersemans V., Isenegger P.G., Larkin J.R., Smart S., Gilchrist S., Gouverneur V., Sibson N.R., 2020. Imaging of translocator protein upregulation is selective for pro-inflammatory polarized astrocytes and microglia. *Glia*. 68(2): 280-297. doi:10.1002/glia.23716.
- [51] Bradburn S., Murgatroyd C., Ray N., 2019. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 50:1–8. doi:10.1016/j.arr.2019.01.002.
- [52] Guilarte T.R., 2019. TSPO in diverse CNS pathologies and psychiatric disease: A critical review and a way forward. *Pharmacology & Therapeutics*. 194:44-58. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.09.003.
- [53] Cherry S.R., Gambhir S.S., 2001. Use of positron emission tomography in animal research. *ILAR Journal*. 42(3):219-232. doi:10.1093/ilar.42.3.219.
- [54] Lee Y., Park Y., Nam H., Lee J-W., Yu S.-W., 2020. Translocator protein (TSPO): the new story of the old protein in neuroinflammation. *BMP Reports*. 53(1):20-27. doi:10.5483/BMBRep.2020.53.1.273.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Brendel, für die Aufnahme als Doktorandin in dieses großartige Projekt und die stets äußerst geduldige und hervorragende Betreuung. Die Zusammenarbeit war zu jeder Zeit konstruktiv.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem gesamten Team der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München sowie allen Mitwirkenden der ActiGliA-Studie bedanken, denn nur durch die reibungslose Zusammenarbeit konnten die vorgestellten, weitreichenden Studienergebnisse gewonnen werden. Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein danke ich für die Ermöglichung dieses Projekts.

Ebenso möchte ich meinem Mann Martin und meiner Mama danken, die mich von der ersten Minute des Studiums an stets unterstützten, mir immer wieder Mut zusprachen und zu jeder Zeit Rückhalt gaben. Ganz herzlichen Dank dafür.

8. Publikationen

Palleis C., Sauerbeck J., Beyer L., **Harris S.**, Schmitt J., Morenas-Rodriguez E., Finze A., Nitschmann A., Ruch-Rubinstein F., Eckenweber F., Biechele G., Blume T., Shi Y., Weidinger E., Prix C., Bötzl K., Danek A., Rauchmann B.S., Stöcklein S., Lindner S., Unterrainer M., Albert N.L., Wetzel C., Rupprecht R., Rominger A., Bartenstein P., Herms J., Perneczky R., Haass C., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., 2020. In Vivo Assessment of Neuroinflammation in 4-Repeat Tauopathies. *Movement Disorders*. 36(4):883-894. doi: 10.1002/mds.28395.

Vettermann F.J., **Harris S.**, Schmitt J., Unterrainer M., Lindner S., Rauchmann B.S., Palleis C., Weidinger E., Beyer L., Eckenweber F., Schuster S., Biechele G., Ferschmann C., Milenkovic V.M., Wetzel C.H., Rupprecht R., Janowitz D., Buerger K., Perneczky R., Höglinder G.U., Levin J., Haass C., Tonn J.C., Niyazi M., Bartenstein P., Albert N.L., Brendel M., 2021. Impact of TSPO Receptor Polymorphism on [¹⁸F]GE-180 Binding in Healthy Brain and Pseudo-Reference Regions of Neurooncological and Neurodegenerative Disorders. *Life-Basel*. 11(6):484. doi:10.3390/life11060484.

Schmitt J., Palleis C., Sauerbeck J., Unterrainer M., **Harris S.**, Prix C., Weidinger E., Katzdobler S., Wagemann O., Danek A., Beyer L., Rauchmann B.S., Rominger A., Simons M., Bartenstein P., Perneczky R., Haass C., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., 2021. Dual-Phase β -Amyloid PET Captures Neuronal Injury and Amyloidosis in Corticobasal Syndrome. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 13:661284. doi:10.3389/fnagi.2021.661284.

Schuster S., Beyer L., Palleis C., **Harris S.**, Schmitt J., Weidinger E., Prix C., Bötzl K., Danek A., Racuhmann B.S., Stöcklein S., Lindner S., Unterrainer M., Albert N.L., Mittlmeier L.M., Wetzel C., Rupprecht R., Rominger A., Bartenstein P., Perneczky R., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., Dekorsy F.J., 2022. Impact of Partial Volume Correction on [¹⁸F]GE-180 PET Quantification in Subcortical Brain Regions of Patients with Corticobasal Syndrome. *Brain Sciences*. 12(2):204. doi: 10.3390/brainsci12020204.

Finze A., Biechele G., Rauchmann B.S., Franzmeier N., Palleis C., Katzdobler S., Weidinger E., Guersel S., Schuster S., **Harris S.**, Schmitt J., Beyer L., Gnörich J., Lindner S., Albert N.L., Wetzel C.H., Rupprecht R., Rominger A., Danek A., Burow L., Kurz C., Tato M., Utecht J., Papazov B., Zaganjori M., Trappmann L.K., Goldhardt O., Grimmer T., Haeckert J., Janowitz D., Buerger K., Keeser D., Stoecklein S., Dietrich O., Morenas-Rodriguez E., Barthel H., Sabri O., Bartenstein P., Simons M., Haass C., Höglinder G.U., Levin J., Perneczky R., Brendel M., 2023. Individual regional associations between A β -, tau- and neurodegeneration (ATN) with microglial activation in patients with primary and secondary tauopathies. *Molecular Psychiatry*. 28(10):4438-4450. doi: 10.1038/s41380-023-02188-8.

Palleis C., Franzmeier N., Weidinger E., Bernhardt A.M., Katzdobler S., Wall S., Ferschmann C., **Harris S.**, Schmitt J., Schuster S., Gnörich J., Finze A., Biechele G., Lindner S., Albert N.L., Bartenstein P., Sabri O., Barthel H., Rupprecht R., Nuscher B., Stephens A.W., Rauchmann B.S., Perneczky R., Haass C., Brendel M., Levin J., Höglinder G.U., 2023. Association of Neurofilament Light Chain, [¹⁸F]PI-2620 Tau-PET, TSPO-PET, and Clinical Progression in Patients With β -Amyloid-Negative CBS. *Neurology*. 102(1):e207901. doi: 10.1212/WNL.0000000000207901.

Biechele G., Rauchmann B.S., Janowitz D., Buerger K., Franzmeier N., Weidinger E., Guersel S., Schuster S., Finze A., **Harris S.**, Schmitt J., Beyer L., Lindner S., Unterrainer M., Eckenweber F., Albert N.L., Wetzel C., Rupprecht R., Rominger A., Palleis C., Katzdobler S., Danek A., Burow L., Kurz C., Zaganjori M., Trappmann L.K., Goldhardt O., Grimmer T., Haeckert J., Keeser D., Stöcklein S., Morenas-Rodríguez E., Bartenstein P., Levin J., Höglinder G., Simons M., Haass C., Perneczky R., Brendel M., 2024. Associations between

sex, body mass index, and the individual microglial response in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 21(1):30. doi: 10.1186/s12974-024-03020-y.

Malpetti M.*, Roemer S.N.* **Harris S.***, Gross M., Gnörich J., Stephens A., Dewenter A., Steward A., Biel D., Dehsarvi A., Wagner F., Müller A., Koglin N., Weidinger E., Palleis C., Katzdobler S., Rupprecht R., Perneczky R., Rauchmann B.S., Levin J., Höglinder G.U., Brendel M., Franzmeier N., 2024. Neuroinflammation Parallels 18F-PI-2620 Positron Emission Tomography Patterns in Primary 4-Repeat Tauopathies. *Movement Disorders*. 39(9):1480-1492. doi: 10.1002/mds.29924.

9. Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Seebald, Stefanie

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Analyse eines PET Biomarkers für Mikrogliaaktivierung
bei 4-Repeat Tauopathien**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 22.05.2025

Ort, Datum

Stefanie Seebald

Unterschrift Stefanie Seebald