

Aus dem Institut für Neuropathologie
(Prof. Dr. med. W. Brück)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Selektive neuronale Vulnerabilität neurodegenerativer
Erkrankungen am Beispiel des Thalamus**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Joachim Mathes

aus

Kassel

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. med. W. J. Schulz-Schaeffer

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. N. Focke

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 05.03.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Selektive neuronale Vulnerabilität neurodegenerativer Erkrankungen am Beispiel des Thalamus“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Neurodegenerative Erkrankungen.....	1
1.2 α -Synuklein-Aggregationserkrankungen.....	2
1.2.1 Multisystematrophie (MSA)	2
1.2.1.1 Erkrankung und Klinik	2
1.2.1.2 Epidemiologie	3
1.2.1.3 Neuropathologische Grundlagen.....	3
1.2.2 Morbus Parkinson.....	4
1.2.2.1 Erkrankung und Klinik	4
1.2.2.2 Epidemiologie	5
1.2.2.3 Neuropathologische Grundlagen.....	5
1.2.3 Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)	6
1.2.3.1 Erkrankung und Klinik	6
1.2.3.2 Epidemiologie	7
1.2.3.3 Neuropathologische Grundlagen.....	8
1.3 Tau-Aggregationserkrankungen mit und ohne β -Amyloidablagerungen	8
1.3.1 Morbus Alzheimer	9
1.3.1.1 Erkrankung und Klinik	9
1.3.1.2 Epidemiologie	10
1.3.1.3 Neuropathologische Grundlagen.....	10
1.3.2 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP).....	13
1.3.2.1 Erkrankung und Klinik	13
1.3.2.2 Epidemiologie	13
1.3.2.3 Neuropathologische Grundlagen.....	14
1.3.3 Frontotemporale Demenzen (FTD)	15

1.3.3.1 Erkrankung und Klinik	15
1.3.3.2 Epidemiologie	15
1.3.3.3 Neuropathologische Grundlagen.....	16
1.4 Thalamus	17
1.4.1 Nomenklaturen.....	18
1.4.2 Thalamuskernkerne	19
1.4.2.1 Anteriore Kerngruppe	19
1.4.2.2 Mediale Kerngruppe	20
1.4.2.3 Mittellinienkerne	21
1.4.2.4 Intralaminäre Kerngruppe	21
1.4.2.5 Ventrale Kerngruppe	22
1.4.2.6 Pulvinäre Kerngruppe	24
1.4.2.7 Ncl. subthalamicus	25
1.4.2.8 Corpora geniculata.....	25
1.4.2.9 Ncl. habenularis	26
1.4.2.10 Ncl. reticularis	26
1.4.3 Betroffenheit des Thalamus bei neurodegenerativen Erkrankungen.....	26
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	27
2 Material und Methoden	28
2.1 Patientenkollektiv und untersuchtes Hirngewebe	28
2.2 Entnahme und Aufbereitung der Hirngewebebeobproben.....	30
2.3 Entparaffinierung (Glasobjektträger und Nitrozellulosemembranen)	31
2.4 Eingesetzte Färbeverfahren	32
2.4.1 Hämatoxylin-Eosin (H/E)-Färbung.....	32
2.4.2 Luxol-Fast-Blue (LFB)-Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reagenz-Färbung	33
2.4.3 Immunhistologie.....	33

2.4.3.1 AT8	34
2.4.3.2 RD3/RD4.....	35
2.4.3.3 Polyclonal-goat-anti-mouse Immunglobulin/AP	35
2.4.4 PET (paraffin-embedded tissue)-Blot	35
2.4.5 Färbekontrollen	37
2.5 Auswertung der Gewebeschnitte	37
2.5.1 Auswertung der H/E- und LFB-PAS-Färbungen	38
2.5.2 Auswertung der immunhistologischen Färbungen	39
2.5.3 Auswertung der PET-Blot-Färbungen.....	39
2.6 Mittelwertbildung	40
2.7 Auf- bzw. Abrunden der Daten	41
2.8 Klinische Daten.....	41
3 Ergebnisse	42
3.1 Klinische Auswertung.....	42
3.1.1 Patientenkollektiv.....	42
3.1.2 Neuropathologische Erkrankungen und untersuchte Patientenfälle	42
3.1.3 Personenbezogene Daten	42
3.1.3.1 Klinische Daten und Symptome der MSA-Gruppe	43
3.1.3.2 Klinische Daten und Symptome der M. Parkinson-Gruppe.....	43
3.1.3.3 Klinische Daten und Symptome der DLB-Gruppe.....	43
3.1.3.4 Klinische Daten und Symptome der M. Alzheimer-Gruppe	44
3.1.3.5 Klinische Daten und Symptome der PSP-Gruppe	44
3.1.3.6 Klinische Daten und Symptome der FTD-Gruppe.....	45
3.2 Neuropathologische Auswertung	45
3.2.1 Gesamtergebnis histopathologischer Veränderungen (H/E-Färbung)	46
3.2.1.1 Matrix.....	46

3.2.1.2 Gliose	49
3.2.1.3 Nervenzellverlust	51
3.2.2 Gesamtergebnis pathologischer Ablagerungen (Immunhistologie)	53
3.2.2.1 Tangles/Neuriten (AT8)	53
3.2.2.2 Tau-Reaktivität (RD3/RD4).....	54
3.2.3 Gesamtergebnis pathologischer Ablagerungen (PET-Blot).....	56
3.2.3.1 α -Synuklein-Ablagerungen (4B12).....	56
3.2.3.2 Tau-Ablagerungen (AT8).....	59
3.2.3.3 3-repeat-Tau-Ablagerungen (RD3)	62
3.2.3.4 4-repeat-Tau-Ablagerungen (RD4)	64
3.2.3.5 β -Amyloidablagerungen (β A4).....	66
4. Diskussion	70
4.1 Der Thalamus	70
4.2 Auswertung der Patientendaten.....	70
4.2.1 MSA-Gruppe	71
4.2.2 M. Parkinson-Gruppe	71
4.2.3 DLB-Gruppe	71
4.2.4 M. Alzheimer-Gruppe	72
4.2.5 PSP-Gruppe.....	72
4.2.6 FTD-Gruppe	73
4.3 Auswertung der Thalamusproben und eingesetzte Färbeverfahren.....	74
4.3.1 MSA-Gruppe	76
4.3.2 M. Parkinson-Gruppe	79
4.3.3 DLB-Gruppe	82
4.3.4 M. Alzheimer-Gruppe	85
4.3.5 PSP-Gruppe.....	89

4.3.6 FTD-Gruppe	94
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	98
5.1 Zusammenfassung	98
5.2 Ausblick	100
6. Anhang	101
6.1 Immunhistologische Bilder.....	101
6.2 PET-Blot-Bilder	104
6.3 Personenbezogene Daten und Krankheitssymptome des Patientenkollektivs	106
7. Literaturverzeichnis	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Thalamus und Basalganglien	17
Abbildung 2: Thalamusschnittebenen (Koronarebene) und Kernnomenklatur	46
Abbildung 3: Matrixschädigungen in der MSA-Gruppe	46
Abbildung 4: Matrixschädigungen in der M. Parkinson-Gruppe	47
Abbildung 5: Matrixschädigungen in der DLB-Gruppe	47
Abbildung 6: Matrixschädigungen in der M. Alzheimer-Gruppe	48
Abbildung 7: Matrixschädigungen in der PSP-Gruppe	48
Abbildung 8: Matrixschädigungen in der FTD-Gruppe	48
Abbildung 9: Gliose in der MSA-Gruppe	49
Abbildung 10: Gliose in der M. Parkinson-Gruppe	49
Abbildung 11: Gliose in der DLB-Gruppe	50
Abbildung 12: Gliose in der M. Alzheimer-Gruppe	50
Abbildung 13: Gliose in der PSP-Gruppe	50
Abbildung 14: Gliose in der FTD-Gruppe	51
Abbildung 15: NZ-Verlust in der MSA-Gruppe	51
Abbildung 16: NZ-Verlust in der M. Parkinson-Gruppe	51
Abbildung 17: NZ-Verlust in der DLB-Gruppe	52
Abbildung 18: NZ-Verlust in der M. Alzheimer-Gruppe	52
Abbildung 19: NZ-Verlust in der PSP-Gruppe	52
Abbildung 20: NZ-Verlust in der FTD-Gruppe	53
Abbildung 21: Verteilung der α -Synuklein-Ablagerungen (4B12)	56
Abbildung 22: Verteilung der Tau-Ablagerungen (AT8)	59
Abbildung 23: Verteilung der 3-repeat-Tau-Ablagerungen (RD3)	62
Abbildung 24: Verteilung der 4-repeat-Tau-Ablagerungen (RD4)	64
Abbildung 25: Verteilung der β -Amyloidablagerungen (β A4)	66
Abbildung 26: Tangles und Neuriten in den Thalamuskernen bei einem M. Alzheimer-Fall (Immunhistologie, Antikörper AT8)	101
Abbildung 27: Tangles und Neuriten in den Thalamuskernen bei einem PSP-Fall (Immunhistologie, Antikörper AT8)	101
Abbildung 28: Hyperphosphorylierte Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei einem M. Alzheimer-Fall (Immunhistologie, Antikörper AT8)	102

Abbildung 29: RD3-positive Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 28 (Immunhistologie, Antikörper RD3)..... 102

Abbildung 30: RD4-positive Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 28 (Immunhistologie, Antikörper RD4)..... 103

Abbildung 31: β -Amyloid-Aggregate in den Thalamuskernen bei einem M. Alzheimer-Fall (PET-Blot, Antikörper β A4) 104

Abbildung 32: Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 31 (PET-Blot, Antikörper AT8) 105

Abbildung 33: α -Synuklein-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 31 (PET-Blot, Antikörper 4B12) 105

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv	28
Tabelle 2: Eingesetzte Substanzen.....	28
Tabelle 3: Eingesetzte Lösungen, Puffer und Säuren (Standardprotokolle)	29
Tabelle 4: Eingesetzte Materialien und Geräte	30
Tabelle 5: Eingesetzte Primärantikörper (Immunhistologie)	34
Tabelle 6: Eingesetzter Sekundärantikörper (Immunhistologie).....	34
Tabelle 7: Eingesetzte Primärantikörper (PET-Blot)	36
Tabelle 8: Eingesetzter Sekundärantikörper (PET-Blot)	36
Tabelle 9: Betroffenheitsgrade (Matrix, Gliose, NZ-Verluste).....	38
Tabelle 10: Schädigungskriterien (Matrixveränderungen, Gliose, NZ-Verluste).....	38
Tabelle 11: Intensität der pathologischen Ablagerungen (Immunhistologie).....	39
Tabelle 12: Pathologische Ablagerungen (Immunhistologie).....	39
Tabelle 13: Intensität der pathologischen Ablagerungen (PET-Blot)	40
Tabelle 14: Pathologische Ablagerungen (PET-Blot)	40
Tabelle 15: Patientenfälle	42
Tabelle 16: Übersicht personenbezogener Daten der MSA-Gruppe.....	106
Tabelle 17: Übersicht klinischer Symptome der MSA-Gruppe	106
Tabelle 18: Übersicht personenbezogener Daten der M. Parkinson-Gruppe	107
Tabelle 19: Übersicht klinischer Symptome der M. Parkinson-Gruppe	107
Tabelle 20: Übersicht personenbezogener Daten der DLB-Gruppe	108
Tabelle 21: Übersicht klinischer Symptome der DLB-Gruppe	108
Tabelle 22: Übersicht personenbezogener Daten der M. Alzheimer-Gruppe	109
Tabelle 23: Übersicht klinischer Symptome der M. Alzheimer-Gruppe.....	109
Tabelle 24: Übersicht personenbezogener Daten der PSP-Gruppe	110
Tabelle 25: Übersicht klinischer Symptome der PSP-Gruppe.....	110
Tabelle 26: Übersicht personenbezogener Daten der FTD-Gruppe	111
Tabelle 27: Übersicht klinischer Symptome der FTD-Gruppe	111

Schemataverzeichnis

Schema 1: Dehydrierungsschritte.....	31
Schema 2: Entparaffinierungsschritte	32
Schema 3: Hämatoxylin-Eosin (H/E)-Färbung.....	33
Schema 4: Luxol-Fast-Blue (LFB)-Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reagenz-Färbung.....	33
Schema 5: Immunhistologische Färbung (AT8)	34
Schema 6: Immunhistologische Färbung (RD3/RD4).....	35
Schema 7: Sekundäantikörper (Polyclonal-goat-anti-mouse Immunglobulin/AP).....	35
Schema 8: PET-Blot-Färbung (AT8, RD3, RD4, 4B12, β A4)	37

Abkürzungsverzeichnis

AD	Nucleus anterior dorsalis
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
Alz.	Alzheimer
AM	Nucleus anterior medialis
AP	alkalische Phosphatase
APOE	Apolipoprotein E
Aqua bidest.	Aqua bidestillata, doppelt destilliertes Wasser
Aqua dest.	Aqua destillata, destilliertes Wasser
ARAS	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
AV	Nucleus anterior ventralis
BCIP	Brom-4-chlor-3-indoxylphosphat
Brij 35	Polyalkylenglycoether
BSE	bovine spongiforme Enzephalopathie
bvFTD	behaviorale Variante der FTD
CA	cornu ammonis, Ammonshorn
CaCl ₂	Calciumchlorid
CBD	<i>corticobasale degeneration</i> , kortikobasale Degeneration
Cem	Nucleus centralis medialis
CERAD	<i>consortium to establish a registry for alzheimer`s disease</i>
CG	Corpora geniculata
CGL	Corpus geniculatum laterale
CGM	Corpus geniculatum mediale
CHMP2B	<i>charged multivesicular body protein 2B</i>
CJD	<i>Creutzfeldt-Jakob-disease</i> , Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung
CL	Nucleus centralis lateralis
CLU	<i>clusterin</i>
CM	Nucleus centre median
C9orf72	<i>chromosome 9 open reading frame 72</i>
CR1	<i>complement receptor 1</i> , Komplement-Rezeptor 1
CS	Colliculus superior
DJ-1 (Gen)	assoziiert mit autosomal-rezessiv vererbtem M. Parkinson
DLB	<i>dementia with lewy bodies</i> , Demenz mit Lewy-Körperchen
DMF	Dimethylformamid
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
E	Einwohner

EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EPS	extrapyramidal-motorische Störungen
FFI	<i>fatal familial insomnia</i> , tödliche familiäre Schlafkrankheit
FTD	frontotemporale Demenzen
FTLD	frontotemporale Lobärdegeneration
FTD-U	FTD-Ubiquitin
FTD-U-MND	FTD-U-Motorneuronenerkrankung
FUS	fused in sarcoma
fvFTD	frontale Variante der FTD
GCI	<i>glial cytoplasmatic inclusions</i> , gliale zytoplasmatische Einschlüsse
GdnSCN	Guanidinthiocyanat
GNI	<i>glial nuclear inclusions</i> , gliale nukleäre Einschlüsse
GPi	Globus pallidus internus
GPM	Globus pallidus pars medialis
H	Stunde
H	Nucleus habenularis
H ₂ O	Wasser
HCl	Chlorwasserstoff
H/E-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HKV	HerzKreislaufversagen
HI	Nucleus habenularis pars lateralis
Hm	Nucleus habenularis pars medialis
HOPS	hirnorganisches Psychosyndrom
Immunhistochemie	immunhistochemische Färbung
IPD	<i>idiopathic parkinson`s disease</i> , idiopathische Parkinson-Erkrankung
K ₂ HPO ₄	Dikaliumhydrogenphosphat
LD	Nucleus lateralis dorsalis
L-DOPA	Levodopamin, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LFB-PAS-Färbung	Luxol-Fast-Blue-Perjodsäure-Schiff-Reagenz-Färbung
Li	Nucleus limitans
LJ	Lebensjahr
LP	Nucleus lateralis posterior
LRRK2	<i>leucine-rich repeat kinase 2</i>
M.	Morbus
MD	Nucleus mediodorsalis
MDmc	magnozellularer Teil des Nucleus mediodorsalis
MDmf	multiformer Teil des Nucleus mediodorsalis
MDpc	parvozellularer Teil des Nucleus mediodorsalis

MgCl ₂	Magnesiumchlorid
min.	Minuten
M	Mol
MND	<i>motor-neuron-disease</i> , Motorneuronenerkrankung
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (Neurotoxin, das die Symptome des M. Parkinson auslöst)
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie mit führender zerebellärer Symptomatik
MSA-P	Multisystematrophie mit führender Parkinsonsymptomatik
MV	Nucleus medialis ventralis
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ HPO ₄	Dinatriumhydrogenphosphat
NaNO ₂	Natriumnitrit
NaOH	Natriumhydroxid
Nb	nicht bekannt
n.b.	nicht beurteilbar
NBT	Nitroblautetrazoliumchlorid
Ncl.	Nucleus, Kern
NCI	<i>neuronal cytoplasmic inclusions</i> , neuronale zytoplasmatische Einschlüsse
NNI	<i>neuronal nuclear inclusions</i> , neuronale nukleäre Einschlüsse
NTM	Puffer bestehend aus Natriumchlorid, Tris-HCL und Magnesiumchlorid
nvCJD	neue Variante der Creutzfeldt-Jakob Erkrankung
NZ	Nervenzellen
P-AK	Primärantikörper
PAGF	<i>pure akinesia with gait freezing</i> , rein akinetisches Syndrom mit "Einfrieren" des Ganges oder der Sprache
PARK	Gen-Loci, die bei vorliegender Mutation ursächlich für familiar vererbte Formen des M. Parkinson sind
PBS	<i>phosphate buffered saline</i> , Phosphatpuffer
Pc	Nucleus paracentralis
PD	<i>parkinson`s disease</i> , Parkinson`sche Erkrankung
PET	<i>paraffin-embedded tissue</i> , in Paraffin eingebettetes Gewebe
Pf	Nucleus parafascicularis
PHF	<i>paired helical filaments</i> , paarig helikale Filamente
PICALM	<i>phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein</i>
PINK1	<i>PTEN-induced putative kinase 1</i>

PLa	Nucleus pulvinaris anterior
PLi	Nucleus pulvinaris inferior
PLl	Nucleus pulvinaris lateralis
PLm	Nucleus pulvinaris medialis
PPA	primär progressive Aphasie
PrP ^{Sc}	Prionprotein-Scrapie
PSEN	Präsenilin
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
PSP-P	PSP-Parkinson-Syndrom
PSP-RS	PSP-Richardson-Syndrom
Pv	Nucleus paraventricularis
R	Nucleus reticularis
REM	<i>rapid eye movement</i>
RNA	<i>ribonucleic acid</i> , Ribonukleinsäure
S-AK	Sekundärantikörper
SD	semantische Demenz
SD.	Standardabweichung
Sg	Nucleus suprageniculatus
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SNpr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
TBS	<i>tris buffered saline</i> , Trispuffer
TBST	Trispuffer mit Zugabe von Tween 20
TDP-43	<i>transactive response DNA binding protein 43 kDa</i>
TOMM40	<i>translocase of outer mitochondrial membrane 40</i>
U	Ubiquitin
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VA	Nucleus ventralis anterior
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
VAmc	Nucleus ventralis anterior pars magnocellularis
VCP	<i>valosin-containing protein</i>
VLa	Nucleus ventralis lateralis anterior
VLp	Nucleus ventralis lateralis posterior
VM	Nucleus ventralis medialis
Vmb	Nucleus ventralis medialis basalis
VPi	Nucleus ventralis posterior inferior
VPl	Nucleus ventralis posterior lateralis
VPm	Nucleus ventralis posterior medialis
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Neurodegenerative Erkrankungen

Steigende Lebenserwartung und demografischer Wandel bedingen eine Zunahme neurodegenerativer Erkrankungen. Dabei handelt es sich überwiegend um sporadisch auftretende Erkrankungen, die sich vornehmlich im höheren Lebensalter manifestieren und neben einzelnen Neuronensystemen das gesamte zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen können. Kennzeichnend ist ein progressiver Erkrankungsverlauf, der über den schrittweisen Verlust spezifischer Neurone und ihrer Verbindungen, zytoskelettale Veränderungen sowie zytoplasmatische, interstitielle oder intranukleäre Ablagerungen zur Ausprägung charakteristischer morphologischer Veränderungen und Symptome führt. Die Erkrankungen treten meist schleichend zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr (LJ) auf und führen bei den Betroffenen unter allmählichem Verlust körperlicher Fähigkeiten zu massiven Einschränkungen in der Bewältigung alltäglicher Verrichtungen bis hin zur Pflegebedürftigkeit. Neben kardiovaskulären Ereignissen und dem Ausfall lebensnotwendiger Zerebralfunktionen versterben Betroffene meist infolge von Sekundärinfektionen. Nach Schätzungen wird die Zahl der 60- bis 80-Jährigen in Europa bis zum Jahr 2030 um 50 %, die der über 80-Jährigen um 200 % steigen. Die aufgrund dieser Entwicklung zu erwartende Altersstruktur in der Bevölkerung bedingt ein deutlich gesteigertes Risiko für das Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen (Jellinger 2005).

Die in vorliegender Arbeit untersuchten neurodegenerativen Erkrankungen werden gemäß molekularbiologischen Kriterien in Synukleinopathien [Multisystematrophie (MSA), Morbus (M.) Parkinson, Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)], (primäre) Tauopathien ohne β -Amyloidablagerungen [Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Frontotemporale Demenzen (FTD)] und (sekundäre) Tauopathien mit β -Amyloidablagerungen [M. Alzheimer] unterteilt (Jellinger 2005). Obwohl diese Begriffe allgemeine Verwendung finden, sind sie nach unserer Auffassung kritisch zu bewerten, da sie eine Reduktion vorgenannter Erkrankungen, deren pathogenetisch auslösende Faktoren noch nicht abschließend geklärt sind, auf einzelne Proteine implizieren, die sich sowohl in pathologischer als auch physiologischer Form nachweisen lassen. Um der Erkenntnis Rechnung zu tragen, dass die Pathomechanismen der Erkrankungen in einer Proteinaggregation begründet liegen, die mit dem Nachweis von α -Synuklein bzw. Tau assoziiert sind, ohne diese bei noch ausstehendem Beweis als pathogenetisch auslösende Faktoren zu postulieren, ist eine Unterteilung in α -Synuklein- bzw. Tau-Aggregationserkrankungen sinnvoller (Wrede 2011).

1.2 α -Synuklein-Aggregationserkrankungen

α -Synuklein-Aggregationserkrankungen bezeichnen eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen (MSA, M. Parkinson, DLB), die durch pathologische Ablagerungen fibrillärer Aggregate des fehlgefalteten, unlöslichen Proteins α -Synuklein in Synapsen sowie als Lewy-Bodies in Nervenzellen (NZ) und Neuriten bzw. als Zytoplasmaeinschlüsse (Papp-Lantos-Körperchen) in Oligodendroglia und Neuronen charakterisiert sind. Kennzeichnend ist ein progressiver Verlust motorischer, kognitiver und autonomer Funktionen in Abhängigkeit von der Läsionsverteilung. Aufgrund überlappender klinischer Symptome gestaltet sich die Abgrenzung der Erkrankungen häufig schwierig (Martí et al. 2003, Jellinger 2005). Die Pathomechanismen der Erkrankungen sind noch nicht abschließend geklärt. Die klinischen Symptome bei M. Parkinson deuten wie bei der DLB (Kramer und Schulz-Schaeffer 2007, Schulz-Schaeffer 2010) auf einen in den Präsynapsen lokalisierten degenerativen Prozess hin, der in einem Neurotransmitterdefizit mündet (Schulz-Schaeffer 2014), während der MSA eine gliale Pathologie in Form zytoplasmatischer Einschlüsse in Oligodendrozyten zugrunde liegt (Papp et al. 1989).

1.2.1 Multisystematrophie (MSA)

1.2.1.1 Erkrankung und Klinik

MSA ist eine progrediente degenerative Erkrankung unklarer Genese, die sowohl das zentrale als auch das autonome Nervensystem betrifft (Gilman et al. 1999). Die Krankheitsbezeichnung geht zurück auf Graham und Oppenheimer, die diese im Jahr 1969 als Oberbegriff für die bis dato auf Grundlage der vorherrschenden Klinik getroffene Differenzierung in striatonigrale Degeneration, sporadische olivopontozerebelläre Ataxie und Shy-Drager-Syndrom vorschlugen (Graham und Oppenheimer 1969). Kennzeichnend ist eine zerebelläre Ataxie, ein auf Levo-Dopamin (L-DOPA) nur unzureichend bis nicht ansprechender Parkinsonismus, ein autonomes Versagen mit Blasenfunktionsstörungen und eine spinale Dysfunktion (Gilman et al. 1999). Entgegen der nicht mehr verwendeten vorgenannten Differenzierung werden die Patienten heute gemäß vorherrschender Symptomatik dem MSA-P- bzw. MSA-C-Typ zugeordnet. Dabei liegt dem MSA-P-Typ eine Dominanz der Parkinsonsymptomatik (Bradykinese, Rigor, Tremor, posturale Instabilität, schlechtes Ansprechen auf L-DOPA) und dem MSA-C-Typ eine Dominanz der zerebellären Symptomatik (Dysarthrie, zerebelläre Okulomotorikstörung, Extremitäten-, Gangataxie) zugrunde (Gilman et al. 1999, Quinn 2005). Die Einteilung ist jedoch nicht abschließend, da es zu Überschneidungen der Symptomausprägung kommen kann (Quinn 2005,

Yabe et al. 2006). Diese äußern sich durch unspezifische Symptome, die sich als Störungen des Urogenitaltraktes (Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion) oder der Orthostase bemerkbar machen (Gilman et al. 2008, Kirchoff et al. 2003). Zudem finden sich bei einem Teil der Patienten Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung. Kognitive Beeinträchtigungen sind ein Ausschlusskriterium für die MSA-Diagnose (Gilman et al. 2008), obwohl diese bereits im frühen Krankheitsverlauf manifest werden können (Brown et al. 2010).

1.2.1.2 Epidemiologie

Unter Beachtung interregionaler Differenzen ist die Prävalenz der MSA mit 1,94-4,4/100.000 Einwohner (E) (Chrysostome et al. 2004, Schrag et al. 1999) und die Inzidenz mit 0,5-3,0/100.000 E/Jahr zu beziffern (Bjornsdottir et al. 2013, Bower et al. 1997). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 53 (Wenning et al. 1994) bzw. 58 Jahren (Köllensperger et al. 2010), wobei Männer (2,75/100.000 E) häufiger betroffen sind als Frauen (1,19/100.000 E) (Chrysostome et al. 2004). Charakteristisch für die rasch fortschreitende Erkrankung ist, dass über 40 % der Betroffenen nach ca. fünf Jahren derart erhebliche körperliche Einschränkungen aufweisen, dass sie auf einen Rollstuhl angewiesen sind (Wenning et al. 1994). Der Tod tritt ca. sechs bis neun Jahre nach Symptombeginn (Wenning et al. 1997, Ben-Shlomo et al. 1997, Klockgether et al. 1998, Gilman et al. 1999, Watanabe et al. 2002), meist infolge von Herz-Kreislaufversagen oder Sekundärinfektionen ein (Papapetrooulos et al. 2007). Problematisch gestaltet sich die Abgrenzung der MSA-P von der idiopathischen Parkinsonerkrankung (IPD) (Quinn 2005). Etwa 10 % der Patienten mit diagnostiziertem M. Parkinson sind von MSA betroffen (Quinn 1989).

1.2.1.3 Neuropathologische Grundlagen

Kennzeichnend für die MSA ist eine neuronale Multisystemdegeneration, die sich in ausgewählten zerebralen Arealen manifestiert. Betroffen sind vor allem (v.a.) Nucleus (Ncl.) caudatus, inferiore Oliven, Substantia nigra, Putamen, pontine Kerne, intermediolaterale Myelonstränge und zerebrale Purkinjezellen. Zudem finden sich neuronale Schäden im Thalamus, Ncl. vestibularis, dem dorsalen Vagus Kern, dem kortikospinalen Trakt und den Vorderhornzellen des Rückenmarks (Papp und Lantos 1994). Neben neuronaler Degeneration und Gliose lassen sich Ablagerungen von unlöslichem aggregiertem α -Synuklein in Oligodendrozyten (glial cytoplasmatic inclusion, GCI) (Tu et al. 1998, Wakabayashi et al. 1998, Papp und Lantos 1994) als gliale nukleäre (GNI), neuronale zytoplasmatische (NCI) und neuronale nukleäre Einschlüsse (NNI) sowie in dystrophen Neuriten nachweisen (Kato und Nakamura 1990, Arima et al. 1992, Papp und Lantos 1992,

Murayama et al. 1992). Ob die α -Synuklein-Aggregation durch andere Faktoren bedingt wird oder ob es sich dabei um den primären Auslöser der MSA handelt, ist noch nicht abschließend geklärt. Beeinträchtigungen der oligodendrozytären Fähigkeit zum Abbau von α -Synuklein, das sie normalerweise in geringem Maße produzieren, könnte zudem die abnorme subzelluläre Aggregation bei MSA fördern (Tu et al. 1998, Wenning et al. 2003).

1.2.2 Morbus Parkinson

1.2.2.1 Erkrankung und Klinik

M. Parkinson ist eine progredient verlaufende Erkrankung des Nervensystems (Dickson 2012), die v.a. extrapyramidal-motorische Areale betrifft. Die Bezeichnung geht zurück auf den Arzt James Parkinson, der die Kardinalsymptome in seinem 1817 veröffentlichten „An Essay on the Shaking Palsy“ (Parkinson 2002) erstmals als Ausdruck einer Erkrankung beschrieb. Als Zeichen der Schädigung kommt es zu motorischen und nicht-motorischen Symptomen (Gelb et al. 1999, Jankovic 2008), die ab einem Verlust von ca. 50 % der neuronalen Zellen auftreten (Bernheimer et al. 1973, Fearnley und Lees 1991, Ross et al. 2004) und deren Ursache wahrscheinlich in einem Neurotransmitterdefizit als Folge degenerativer Prozesse in den Präsynapsen begründet ist (Schulz-Schaeffer 2010). Der Krankheitsbeginn ist meist schleichend und auf eine Körperseite beschränkt (Gibb und Lees 1988). Charakteristisch ist eine Symptomtrias, bestehend aus Rigor, Ruhetremor und Bradykinese. Hinzu treten eine posturale Instabilität und eine L-DOPA-Responsivität (Calne et al. 1992). Das Gangbild ist geprägt durch langsame Bewegungen mit reduzierter Beinamplitude und einem asymmetrischen Armschwung. Im Verlauf kommt es gehäuft zu Stürzen, einem kurzzeitigen Einfrieren der Bewegung (Freezing) und Startschwierigkeiten (Stolze et al. 2001). Zudem manifestieren sich Blasen- und Sexualfunktionsstörungen, gastrointestinale und kardiovaskuläre Beschwerden (Gelb et al. 1999) sowie Sprachstörungen (Goetz et al. 2008). Das charakteristische Salbengesicht, fettig glänzende Haut, ist Folge einer autonomen Regulationsstörung, die zu gesteigerter Talgproduktion führt (Fischer et al. 2001). Als Veränderung des Schriftbildes tritt eine Mikrographie auf (Jankovic 2008). Nach einer Erkrankungsdauer von zehn Jahren leiden bis zu 75 % der Patienten an einer Demenzerkrankung (Aarsland und Kurz 2010) und bis zu 90 % unter mindestens einem psychiatrischen Symptom wie Angst (49 %), Apathie (54 %) oder Halluzinationen (44 %) (Aarsland et al. 2007).

1.2.2.2 Epidemiologie

M. Parkinson ist nach M. Alzheimer weltweit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (Nussbaum und Ellis 2003, Deng et al. 2013). Die Prävalenz in der Bevölkerung industrialisierter Länder beträgt 0,3 %, die der über 60-Jährigen >1 %, die der 85-Jährigen bis 4 % (De Lau und Breteler 2006). Die Inzidenz wird mit 8-18/100.000 E/Jahr angegeben. Selten tritt die Erkrankung vor dem 50. LJ auf. Ab dem 60. LJ kommt es zu einem steilen Inzidenzanstieg (De Lau und Breteler 2006), wobei das Maximum zwischen dem 70.-79. LJ liegt (Twelves et al. 2003). Hinsichtlich des geschlechtsbezogenen Erkrankungsrisikos ist die Studienlage unklar. Während einige Erhebungen ein erhöhtes Risiko beim männlichen Geschlecht postulieren (Errea et al. 1999, Benito-Leon et al. 2003, Mayeux et al. 1995), welches gemäß den Ergebnissen einer vergleichenden Arbeit unabhängig von der geographischen Lage auftritt (Pringsheim et al. 2014), können andere keine Unterschiede ausmachen (De Rijk et al. 1997). Ein neuroprotektiver Effekt der Östrogene wurde in diesem Zusammenhang untersucht, ist jedoch nicht abschließend geklärt (Saunders-Pullman 2003). Zudem beeinflusst die ethnische Herkunft das Erkrankungsrisiko, wobei eine gesteigerte Prävalenz bei Angehörigen der weißen gegenüber der asiatischen und schwarzen Bevölkerung zu bestehen scheint (Lang und Lozano 1998, Errea et al. 1999, Yamawaki et al. 2009). Genetische (Xiromerisiou et al. 2010), nutritive und toxische Faktoren (Pestizide) haben zudem Einfluss auf das Erkrankungsrisiko (Fall et al. 1999). Haustiere und eine Tuberkulose vor dem 20. LJ sollen einen protektiven Effekt haben. Nikotinabusus und Kopfverletzungen beeinflussen das Risiko nicht (Kuopio et al. 1999).

1.2.2.3 Neuropathologische Grundlagen

Zur neuropathologischen Diagnose des M. Parkinson wird die fortschreitende Degeneration neuronaler Zellen des dopaminerg-striatonigralen Systems herangezogen. Der Verlauf bis zum klinischen Vollbild lässt sich in sechs Stadien unterteilen, wobei neben der Pars compacta der Substantia nigra zudem viszeromotorische Neurone des dorsalen Glossopharyngeus- und Vagusareals, Teile der bulbären Raphekerne, der Formatio reticularis, des Locus coeruleus, der magnozellular-cholinergen Kerngebiete des basalen Vorderhirns, der Hirnrinde sowie Teile des neokortikalen Assoziationskortex betroffen sind (Braak et al. 2002, Braak et al. 2003). Kennzeichnendes Merkmal sind die nach dem Neurologen Fritz Lewy benannten Lewy-Bodies, welche dieser erstmals 1912 in Verbindung mit der Grunderkrankung beschrieb (Lewy 1912, Lewy 1913, Holdorff 2006). Dabei handelt es sich um runde, zytoplasmatisch neuronale Einschlusskörperchen mit dichtem eosinophilen Kern, der von einem Halo umgeben ist. Ausgangspunkt ist die Veränderung des membrange-

bundenen hydrophilen Proteins α -Synuklein, das die Funktionsfähigkeit ausgereifter Synapsen stabilisiert und in den synaptischen Boutons von NZ vorkommt. Der erste Nachweis des Proteins wurde 1988 durch Maroteaux geführt (Maroteaux et al. 1988). Man vermutet einen Verlust der Bindungsfähigkeit, z.B. infolge mutativer Prozesse, der eine Freisetzung des α -Synukleins im Zytosol bedingt, wo das gelöst vorliegende Protein zur Selbstaggregation neigt (Schulz und Dichgans 1999, Duda et al. 2000). Infolge des Verlustes hydrophiler Eigenschaften der Aggregate und Insuffizienz zelleigener Enzymabbaumechanismen kommt es zu einer Ansammlung in den NZ unter Bildung von Einschlusskörperchen (Sandmann-Keil und Braak 2005). Funktionsverlust und NZ-Untergang sind die Folge. In den Zelleibern entwickeln sich die Einschlüsse dann zu Lewy-Bodies, in den Neuronenzellfortsätzen zu Lewy-Neuriten. Zwar wird Ihr Nachweis im Bereich bestimmter Prädilektionsstellen für die pathologische Sicherung der klinischen Verdachtsdiagnose als zwingend erforderlich gesehen (Sandmann-Keil und Braak 2005), jedoch sind sie nicht parkinsonspezifisch, da sie sich auch bei DLB (McKeith et al. 1996), M. Alzheimer (Lippa et al. 1998), MSA (Wakabayashi et al. 1998) sowie bei asymptomatischen Personen mit zunehmendem Alter (Schulz-Schaeffer 2010) nachweisen lassen. Im Gegensatz zur DLB, bei der der Pathomechanismus mit der Ablagerung von α -Synuklein-Aggregaten an den präsynaptischen Dendritterminalen zu erklären ist (Kramer und Schulz-Schaeffer 2007) und welche sich auch bei Parkinson-Patienten finden (Schulz-Schaeffer 2010), steht die abschließende Klärung der auslösenden Faktoren noch aus. Die klinischen Symptome lassen jedoch auch bei M. Parkinson eine synaptische Dysfunktion als pathophysiologischen Mechanismus vermuten (Schulz-Schaeffer 2014). Zudem werden exogen-toxische (Tanner und Aston 2000) und genetische Faktoren (Maher et al. 2002), mitochondriale Dysfunktion (Thomas und Beal 2007), inflammatorische (Teismann und Schulz 2004) sowie mutative Prozesse diskutiert. Mutationen im Gen für α -Synuklein [PARK1 (Genlokus 1)] und LRRK2 [leucine-rich repeat kinase 2 (PARK8)] führen zu autosomal-dominant vererbtem, spät auftretendem, solche im Gen für Parkin (PARK2), PINK1 [PTEN-induced putative kinase 1 (PARK6)] und DJ-1 (PARK7) zu autosomal-rezessiv vererbtem, früh auftretendem M. Parkinson (Thomas und Beal 2007).

1.2.3 Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)

1.2.3.1 Erkrankung und Klinik

DLB ist eine progredient verlaufende degenerative Demenzerkrankung (Weisman und McKeith 2007). Der Name geht zurück auf den Neurologen Fritz Lewy, der 1912 die nach

ihm benannten rundlichen intra- und extraneuronal eosinophilen Einschlusskörperchen (Lewy-Bodies) in den Mittelhirnen von Parkinson-Patienten beschrieb (Lewy 1912). Aufgrund pathophysiologischer Überschneidungen zum M. Parkinson ist unklar, ob die DLB als Verlaufsform eines idiopathischen Parkinson-Syndroms, als eigene oder beide Erkrankungen als gemeinsame Entität zusammenzufassen sind (McGeer und McGeer 2008, McKeith et al. 2005). Charakteristisch sind ein progredienter dementieller Prozess mit Vigilanzfluktuationen, der vor oder mit Einsetzen eines akinetisch rigiden Parkinsonsyndroms auftritt sowie wiederkehrende visuelle Halluzinationen (McKeith et al. 2005, Weintraub und Hurtig 2007). Entsprechend steht eine dementielle Komponente bereits zu Beginn der Erkrankung im Vordergrund (McKeith et al. 1996, Weinrich et al. 2011). Gemäß der Ein-Jahres-Regel lässt sich anhand des Zeitpunktes der dementiellen Entwicklung zwischen DLB (Demenz innerhalb eines Jahres, in dem sich extrapyramidal-motorische Symptome manifestieren) und einer Parkinson-Demenz (Demenzbeginn größer ein Jahr nach Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome) differenzieren (McKeith et al. 1996). Weitere Merkmale sind REM (rapid eye movement)-Schlaf-Störungen und eine Sensitivität gegenüber Neuroleptika. Rezidivierende Stürze, Bewusstseinsverluste, autonome Dysfunktion (Inkontinenz), akustische Halluzinationen mit Wahnvorstellungen und Depression können im Verlauf der Erkrankung auftreten (McKeith et al. 2005).

1.2.3.2 Epidemiologie

Die DLB ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste Demenzausprägung im fortgeschrittenen Alter. Schätzungen zufolge leiden 15-35 % der Demenzerkrankten an DLB (Geser et al. 2005), wobei die Prävalenz in der Bevölkerung mit bis zu 5 %, die Inzidenz mit 0,1 %/Jahr angegeben wird (Zaccai et al. 2005). Problematisch ist, dass viele der DLB-Erkrankungen zu Lebzeiten nicht richtig diagnostiziert werden. Datenauswertungen ergaben eine um bis zu 50 % geringere Prävalenz der mittels der Konsensuskriterien erhobenen klinischen Daten im Vergleich zu neuropathologischen Untersuchungen (Geser et al. 2005). Die Erkrankung tritt zwischen dem 60. und 90. LJ auf (Weisman und McKeith 2007). Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt sechs Jahre (Cercy und Bylsma 1997). Das Geschlecht und die ethnische Herkunft scheinen für das Erkrankungsrisiko von untergeordneter Rolle zu sein (Weisman und McKeith 2007). Meist tritt die Erkrankung sporadisch auf, kann aber auch familiär vererbt werden (Bruni et al. 2014).

1.2.3.3 Neuropathologische Grundlagen

Neuropathologische Grundlage der DLB ist eine degenerationsbedingte Ablagerung von α -Synuklein-Aggregaten (90 %) an den präsynaptischen Dendritterminalen. Das daraus resultierende Zurückdrängen der Dendritfortsätze bei annäherndem Erhalt der Präsynapsen bedingt eine synaptische Dysfunktion, die zu einem Neurotransmitterdefizit mit nachfolgender Neurodegeneration führt (Kramer und Schulz-Schaeffer 2007, Schulz-Schaeffer 2010). Charakteristisch sind die in monoaminergen und cholinergen Neuronen der Substantia nigra, des Locus coeruleus und des Ncl. basalis Meynert nachweisbaren und als Lewy-Bodies bezeichneten zytoplasmatischen Einschlüsse (siehe 1.2.2.3, Seite 5). Im Gegensatz zum M. Parkinson sind die neokortikalen Lewy-Bodies bei DLB schwerer mittels Routinefärbung nachzuweisen, da sie kleiner sind und keinen Halo aufweisen (Weisman und McKeith 2007, Kosaka et al. 1984). Sie finden sich in großer anatomischer Breite vom Hirnstamm bis zum Kortex (Weisman und McKeith 2007). Dabei werden sie von Lewy-Neuriten, insbesondere im CA 2- und -3-Sektor (cornu ammonis) des Hippocampus begleitet (Pollanen et al. 1993, Ince et al. 1998). Zudem ist häufig (35-90 %) eine bislang nicht vollständig geklärte, alzheimertypische Pathologie (Weisman und McKeith 2007) in Form diffuser seniler Plaques und neurofibrillärer Tangles, insbesondere im limbischen System nachweisbar (Perry EK et al. 1990). Diese fand auch in den pathologischen Diagnosekriterien Berücksichtigung (McKeith et al. 2005). Bevor der Pathomechanismus der DLB durch die Arbeit von Kramer und Schulz-Schaeffer (2007) weiter untersucht wurde, war aufgrund des infolge der neurodegenerativen Prozesse auftretenden Defizits der Neurotransmitter Dopamin und Acetylcholin (Minoshima et al. 2002) eine Korrelation zwischen dem histopathologischen Dichtegrad der Lewy-Bodies, dem Zelltod, dem klinischen Verlauf und der Symptomatik angenommen und untersucht wurden, der sich jedoch studentech-nisch nicht bestätigte (Gómez-Isla et al. 1999, Gómez-Tortosa et al. 1999, Mattila et al. 2000, Weisman und McKeith 2007). Der Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und das Auftreten von Lewy-Bodies in den verbleibenden Neuronen (Schulz-Schaeffer 2010) des Neokortex, des limbischen Kortex und des Hirnstamms (Weisman und McKeith 2007) stellen ein Charakteristikum der DLB dar. Sie kennzeichnen das Endstadium der Erkrankung (Schulz-Schaeffer 2010).

1.3 Tau-Aggregationserkrankungen mit und ohne β -Amyloidablagerungen

Tau-Aggregationserkrankungen bezeichnen eine heterogene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch intrazelluläre Ablagerungen unlöslicher Eiweißfibrillen aus hyperphosphoryliertem Mikrotubulus-assoziiertem Tau-Protein in Nerven- und Gliazellen

charakterisiert ist (Goedert 2004, Jellinger 2005). Mikrotubuli sind Bestandteile des Zytoskeletts von Neuronen, die am Neuritenwachstum sowie am axonalen Transport von Stoffen und Molekülen zwischen Zellkörper und Synapse beteiligt sind. Normalerweise bindet Tau-Protein an Mikrotubuli und trägt zu deren Stabilität bei. Im Gehirn gesunder Erwachsener werden durch alternatives RNA (ribonucleic acid)-Spleißen sechs Tau-Isoformen von einem Gen auf Chromosom 17 (17q21) transkribiert und hergestellt. Aus diesen ergeben sich je drei Isoformen mit drei [3R-(repeat)-Tau] bzw. vier (4R-Tau) Mikrotubuli-bindenden Domänen (Goedert et al. 1989, Goedert et al. 1992, Goedert 2004). Bei vorgenannten neurodegenerativen Erkrankungen verbleibt das Tau-Protein jedoch in der Zelle, wo es akkumuliert und zur Ausbildung unlöslicher filamentöser Ablagerungen führt (Goedert 2004). Die Erkrankungen treten sporadisch oder autosomal-dominant vererbt auf (Jellinger 2005). Im Gegensatz zu PSP und FTD lassen sich beim M. Alzheimer neben Ablagerungen hyperphosphoryliertem Tau-Proteins in NZ und -fortsätzen zudem β -Amyloidablagerungen im Gewebe und in Hirngefäßen nachweisen. Entsprechend werden PSP und FTD den „primären“ Tau-Aggregationserkrankungen ohne β -Amyloidablagerungen zugeordnet, während M. Alzheimer als „sekundäre“ Tau-Aggregationserkrankung mit β -Amyloidablagerungen bezeichnet wird (Jellinger 2005).

1.3.1 Morbus Alzheimer

1.3.1.1 Erkrankung und Klinik

M. Alzheimer ist eine langsam, jedoch stetig und unaufhaltsam verlaufende Degeneration des ZNS (Thal und Braak 2005). Die erste Beschreibung geht zurück auf den Psychiater Alois Alzheimer. Dieser beschrieb im Jahr 1907 auffällige Neurofibrillendegenerationen und Plaquestrukturen, die er im Gehirn einer an Demenz erkrankten Frau nachwies (Alzheimer 1907). Mit steigendem Lebensalter nimmt die Zahl der Erkrankungen zu. Man unterscheidet senile sporadische Formen, die ca. 90 % aller Alzheimer-Fälle ausmachen und meist erst nach dem 65. LJ klinisch manifest werden, von präsenilen familiären Formen, die meist vor dem 65. LJ klinisch manifest werden (Thal und Braak 2005, Harvey et al. 2003) und weniger als 1 % der Erkrankungsfälle markieren (Blennow et al. 2006). Die Anfangsstadien sind durch eine progressive Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und der Orientierung sowie uncharakteristische Symptome (Kopfschmerzen, Unruhe, Angst) gekennzeichnet (Rubin et al. 1987, Galton und Hodges 1999, Perry et al. 2000, Di Paola et al. 2007). Im Verlauf schließen sich Verhaltensauffälligkeiten (Affektminderung, emotionaler Rückzug) (Di Paola et al. 2007), allgemeine kognitive Symptome (verminderte Ur-

teils-, Entscheidungsfähigkeit) (Blennow et al. 2006) sowie Schwierigkeiten des abstrakten Denkens an (Rubin et al. 1987). Aphasie, Apraxie, Agnosie (Blennow et al. 2006) sowie eine zunehmende Verschlechterung des Langzeitgedächtnisses (Di Paola et al. 2007) kennzeichnen den fortgeschrittenen Verlauf.

1.3.1.2 Epidemiologie

Infolge des demografischen Wandels steigt die Zahl dementieller Erkrankungen. Die Alzheimer-Demenz ist mit einem geschätzten Anteil von 75 % die häufigste Ursache aller Demenzen (Qiu et al. 2009), wobei die Prävalenz in der Altersgruppe 65-69 Jahre mit 0,6 % und in der Altersgruppe ≥ 90 Jahre mit 22,2 % angegeben wird (Lobo et al. 2000). Die Inzidenz beträgt in der Altersgruppe 65-69 Jahre 2,8/1000 E/Jahr, in der Altersgruppe ≥ 90 Jahre 56,1/1000 E/Jahr (Kukull et al. 2002). Die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung beträgt 4,5 (Helmer et al. 2001) bis 8,3 Jahre (Brookmeyer et al. 2002). Die Erkrankung tritt in familiärer und sporadischer Form auf (Blennow 2006). Steigendes Lebensalter stellt den wichtigsten Risikofaktor dar. (Yaari und Corey-Bloom 2007). Frauen haben gegenüber Männern ein erhöhtes Risiko zu erkranken (Launer et al. 1999, Andersen et al. 1999). Zudem sind u.a. die ethnische Herkunft (Tang et al. 2001, Perkins et al. 1997, Hendrie et al. 1995), kardiovaskuläre Erkrankungen (Breteler 2000), Diabetes mellitus (Mayeux 2003), Rauchen (Merchant et al. 1999), Trisomie 21 (Zigman et al. 2008), erlittene Kopfverletzungen (Guo et al. 2000) und das Bildungsniveau (Stern et al. 1994) mit dem Erkrankungsrisiko assoziiert.

1.3.1.3 Neuropathologische Grundlagen

M. Alzheimer ist eine genetisch heterogene Erkrankung, die sowohl in sporadischer als auch familiärer Form auftritt (siehe 1.3.1.1, Seite 9). Hinsichtlich des sporadischen Auftretens konnte 1993 das Apolipoprotein E (APOE) $\epsilon 4$ -Allel als Risikofaktor identifiziert werden (Corder et al. 1993, Poirier et al. 1993, Roses und Saunders 1994). Heterozygote, die das APOE $\epsilon 4$ -Allel aufweisen, haben ein dreifach gesteigertes Risiko zu erkranken, Homozygote ein 15-faches (Blennow et al. 2006). Zudem senkt sich mit Vorhandensein einer jeden Allel-Kopie das Erkrankungsalter um ca. zehn Jahre (Corder et al. 1993). Weitere mit der Erkrankung in Verbindung stehende Risikogene sind CLU (clusterin), PICALM (phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein), CR1 (complement receptor 1) (Harold et al. 2009, Lambert et al. 2009, Carrasquillo et al. 2010) und TOMM40 (translocase of outer mitochondrial membrane 40) (Cruchaga et al. 2011). Als ursächlich für das Auftreten familiärer Formen der Erkrankung konnten Genmutationen und -duplikationen

auf Chromosom 21 nahe dem Amyloidvorläuferprotein-Gen (APP) (Goldgaber et al. 1987, Kang et al. 1987, Tanzi et al. 1987, Goate et al. 1991), Präsenilin 1 (PSEN1) und Präsenilin 2 (PSEN2) (Levy-Lahad et al. 1995, Rogaev et al. 1995, Thinakaran et al. 1997) nachgewiesen werden. Neuropathologische Charakteristika des M. Alzheimer sind die Ablagerung extrazellulärer seniler β -Amyloidplaques und intraneuronaler fibrillärer Tangles (Braak und Braak 1991b). Weitere alzheimertypische Veränderungen sind das Auftreten einer granulovakuolären Degeneration sowie einer Amyloidangiopathie (Yaari und Corey-Bloom 2007). Gemäß der Amyloid-Kaskaden-Hypothese (Hardy und Higgins 1992, Selkoe 2001, Hardy und Selkoe 2002) führt die Ablagerung von β -Amyloid infolge einer sekretasenbedingten Aufspaltung des APP in β -Amyloidpeptide ($A\beta$ 1-40 und $A\beta$ 1-42) zu Neurodegeneration. Durch ein Missverhältnis zwischen leicht aggregierendem fibrillärem $A\beta$ 42 gegenüber langsam aggregierendem löslichem $A\beta$ 40 (Jarrett et al. 1993) kommt es zunächst zur extrazellulären Ablagerung sogenannter Oligomere an den Synapsen, die zu diffusen Plaques (unscharf begrenzte β -Amyloid-Ablagerungen ohne zentralen Kern) aggregieren (Selkoe 2001, Yaari und Corey-Bloom 2007). Diese finden sich bereits in frühen Phasen der Erkrankung (Selkoe 2001). Entsprechend ihrer Zusammensetzung unterscheidet man weiterhin kernhaltige nicht-neuritische Cored Plaques (scharf begrenzte $A\beta$ -Ablagerungen mit von einer Corona aus diffusen $A\beta$ -Ablagerungen umgebenem zentralen Amyloidkern ohne Nachweis dystropher Neuriten) von kernhaltigen neuritischen Cored Plaques (kernhaltige Plaques mit Nachweis dystropher Neuriten) (Thal und Braak 2005). Man nimmt an, dass es durch eine progrediente Einlagerung von $A\beta$ 40 und fibrillärem $A\beta$ 42 in diffusen Plaques zur Entstehung neuritischer Plaques kommt (Selkoe 2001). Inflammatorische Prozesse bedingen schließlich über Zwischenschritte eine Veränderung der Kinase-Phosphatase-Aktivität (Selkoe 2001, Hardy und Selkoe 2002), die zu einer Hyperphosphorylierung des Mikrotubuli-assoziierten Tau-Proteins mit Entstehung paarig helikaler Filamente (PHF) und Bildung nicht mehr abbaufähiger Aggregate in Perikaryen und Zellfortsätzen betroffener Neurone führt (Selkoe 2001, Thal und Braak 2005). Entsprechend der Lokalisation werden neurofibrilläre Tangles (Bündel in Zelleibern der NZ) von Neuropil Threads (Neuropilfäden in Zellfortsätzen) (Braak et al. 1986, Braak und Braak 1988) unterschieden. Infolge der mit der Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins einhergehenden Störung axonaler Transportmechanismen und des NZ-Metabolismus kommt es schließlich zum Absterben der NZ im Hippocampus und zerebralen Kortex mit progressivem Neurotransmittermangel und nachfolgender Demenzausbildung (Selkoe 2001, Hardy und Selkoe 2002). Zudem lassen sich neurovaskuläre Störungen, Zellzyklusanomalien, in-

flammatorische Prozesse, oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion als mitursächlich für die histopathologischen Veränderungen nennen (Blennow et al. 2006). Da geringe Mengen neuritischer Plaques und neurofibrillärer Tangles auch bei klinisch unauffälligen älteren Menschen sowie im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen zu finden sind, wurden verschiedene Kriterien für die pathologische Diagnose des M. Alzheimer definiert (Yaari und Corey-Bloom 2007). Mit Hilfe der CERAD (consortium to establish a registry for alzheimer`s disease)-Kriterien lässt sich anhand der Dichte neuritischer Plaques im Neokortex auf das Vorliegen eines M. Alzheimer schließen. Dabei erfolgt eine Bewertung in gering, mäßig oder hoch. Diese Dichtebewertung wird dann in einen altersbezogenen Plaquescore konvertiert und entsprechend dem Ergebnis als CERAD 0 (kein histologischer Hinweis) bis CERAD C (höchstwahrscheinliches Vorliegen eines M. Alzheimer) bewertet (Mirra et al. 1991). Die im Verlauf zu beobachtende Ausbreitung der Alzheimer-Pathologie auf umliegende zerebrale Regionen ermöglicht eine pathologische Bewertung des Krankheitsprozesses, welche mittels der Stadieneinteilung der Pathologie neurofibrillärer Tangles von Braak und Braak (1991b) sowie Braak et al. (2006a) vorgenommen werden kann. Die sechs Stadien umfassende Einteilung erstreckt sich von ersten neurofibrillären Veränderungen im transentorhinalen (Stadium I) und entorhinalen Kortex (Stadium II) über Läsionen tieferer entorhinaler und temporal neokortikaler Schichten mit Entstehung erster neuritischer Plaques (Stadium III), eine Ausbreitung in neokortikale Assoziationsfelder (Stadium IV), frontale, superior-laterale und Hinterhauptregionen (Stadium V) bis hin zur stärksten Ausprägung neurofibrillärer Veränderungen mit Erreichen neokortikaler Primärgebiete und des Allokortex (Stadium VI). Darüber hinaus finden sich bei Patienten, die an einer sporadischen oder familiären Form des M. Alzheimer erkrankt sind bzw. bei Down-Syndrom-Patienten mit M. Alzheimer in >50 % der Fälle Lewy-Bodies in der Amygdala (Hamilton 2000, Trojanowski 2002). Patienten, die an der Lewy-Body-Variante des M. Alzheimer leiden, haben einen rascheren kognitiven Abbau im Vergleich zu Patienten, die an M. Alzheimer leiden (Olichney et al. 1998). Man vermutet direkte bzw. indirekte synergistische Effekte der Proteinaggregate untereinander, die zu einem Überlappen der klinischen und pathologischen Merkmale von Tau- und α -Synuklein-Aggregationserkrankungen führen (Lee et al. 2004).

1.3.2 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

1.3.2.1 Erkrankung und Klinik

PSP ist eine progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung (Nath et al. 2001). Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahr 1964 durch John Steele, Clifford Richardson und Jerzy Olszewski, weswegen die Erkrankung auch als Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom bezeichnet wird (Steele et al. 1964). Klinisch imponiert sie durch einen ab dem 40. LJ auftretenden axial-rigiden Parkinsonismus, posturale Instabilität mit Gangunsicherheit und Stürzen, Bradykinese, Dysarthrie, kognitive und Verhaltensauffälligkeiten, subkortikale Demenz, schlechtes oder fehlendes Ansprechen auf L-DOPA, Pseudobulbärparalyse sowie eine charakteristische supranukleäre vertikale Blickparese (Litvan et al. 1996a, Litvan 2001), die sich meist drei bis vier Jahre nach Auftreten der ersten Symptome manifestiert (Litvan et al. 1996b). Hinzu treten eine Dysphagie, Sprachstörungen, eine Augenlidapraxie und Frontallappensymptome (Nath et al. 2003). Die Kombination aus reduzierter Blinzelrate, dystonen Gesichtszügen und Blickabnormalität verleiht den Betroffenen einen starren Gesichtsausdruck (Litvan 2004). Die Erkrankung nimmt einen teils heterogenen Verlauf (Williams und Lees 2009), der neben dem klassischen PSP-Richardson-Syndrom (PSP-RS) weitere Unterformen impliziert. So entwickelt ein Teil der Patienten ein PSP-Parkinson-Syndrom (PSP-P), das durch asymmetrische Parkinson-Symptome und ein anfängliches Ansprechen auf L-DOPA gekennzeichnet ist (Williams et al. 2005, Williams und Lees 2010). Hinzu treten PSP-Varianten wie das rein akinetische Syndrom mit gait freezing (PAGF) mit „Einfrieren“ des Ganges oder der Sprache, bei fehlendem Nachweis von Rigidität, Tremor, L-DOPA-Responsivität oder Demenz in den ersten fünf Jahren (Williams et al. 2007). Aufgrund teils überlappender Symptome mit dementiellen und parkinsonoiden Erkrankungen gestaltet sich die Diagnose der PSP insbesondere in der Initialphase schwierig (Litvan 2004).

1.3.2.2 Epidemiologie

Die PSP gehört mit einer Prävalenz von 6,4 Fällen/100.000 E (Schrag et al. 1999, Nath et al. 2001) und einer Inzidenz von 1,1 Fällen/100.000 E/Jahr (Bower et al. 1997) zu den häufigsten Vertretern atypischer Parkinson-Syndrome (Litvan 2003). Zwischen den Altersgruppen 50-59 Jahre und 80-99 Jahre kommt es zu einem Inzidenzanstieg von 1,7 auf 14,7 Fälle/100.000 E/Jahr (Bower et al. 1997). Die Krankheit manifestiert sich zwischen dem 55. und 70. LJ (Litvan et al. 1996a) und weist eine im Mittel fünf bis sechs Jahre dauernde Lebenserwartung nach Diagnosestellung auf (Litvan et al. 1996b). In einigen Fällen kann

diese bis 16 Jahre betragen (Litvan 2001), wobei eine Pneumonie infolge progredienter Schluckstörungen die häufigste Todesursache darstellt (Litvan et al. 1996b). Das Auftreten von Symptomen vor dem 40. LJ und eine Krankheitsdauer >20 Jahre schließen die Diagnose einer PSP aus (Litvan et al. 1996a). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, die Erkrankung wird bei Ihnen jedoch später diagnostiziert. Zudem versterben sie nach Diagnosestellung früher an der Erkrankung als Frauen (Litvan 2003). Der auslösende Pathomechanismus der PSP ist noch nicht geklärt, man nimmt jedoch an, dass genetische Faktoren, oxidative Schäden, inflammatorische Prozesse, traumatische Hirnschäden (Litvan 2003, Litvan 2004) und umweltbedingte Einflüsse wie beispielsweise die Aufnahme alkaloider Toxine, die in Kräutertees und Früchten vorkommen und über eine Affinität zum Dopaminrezeptor die Dopaminwiederaufnahme hemmen, mitursächlich für die Entstehung der Erkrankung sind (Caparros-Lefebvre et al. 2002, Storch et al. 2002). Zudem scheint die ethnische Herkunft für das Erkrankungsrisiko von Bedeutung zu sein (Hou et al. 2006). Die Erkrankung tritt überwiegend sporadisch auf (Litvan 2003, Dickson et al. 2007), kann jedoch auch autosomal-dominant vererbt werden (Rojo et al. 1999).

1.3.2.3 Neuropathologische Grundlagen

Neuropathologische Grundlage der PSP ist ein NZ-Verlust und eine Gliose in spezifischen Arealen der Basalganglien, des Dienzephalons und des Hirnstammes (Dickson et al. 2007) infolge der Ablagerung aus aggregiertem 4R-Tau-Protein bestehender neurofibrillärer Tangles und Neuropiler Threads in dopaminergen, cholinergen und GABA-erg efferenten Neuronen (Kasashima und Oda 2003, Litvan 2004). Die Veränderungen betreffen insbesondere das Pallidum, Ncl. subthalamicus, Substantia nigra, Pons, Striatum, den okkulo-motorischen Komplex, Medulla, Ncl. dentatus und den präfrontalen Kortex (Litvan et al. 1996c, Litvan 2004). Das Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau wird auf Chromosom 17 kodiert (Andreadis et al. 1992) und ist essentiell für die Stabilität der Mikrotubuli (Goedert 2004). Über Zwischenschritte, die im Rahmen alternativen Spleißens erfolgen, entstehen 3R- bzw. 4R-Tau-Proteine, wobei jedes Repeat einer Mikrotubulus-Bindungsstelle entspricht (Goedert et al. 1989, Spillantini und Goedert 1998). Entgegen dem physiologisch ausgeglichenen Verhältnis zwischen 3R- und 4R-Tau-Proteinen bei gesunden Menschen (Litvan 2003, Goedert 2004) liegt dieses bei PSP-Patienten auf Seiten des 4R-Tau-Proteins (Chambers et al. 1999). Im Rahmen eines noch nicht abschließend geklärten Hyperphosphorylierungsprozesses verliert das Tau-Protein seine Fähigkeit an Mikrotubuli zu binden (Spillantini und Goedert 1998). Es kommt zur Aggregation des Tau-Proteins, das proteolytisch nicht mehr abgebaut werden kann (Rademakers et al. 2004). Störungen axonaler

Transportmechanismen und des NZ-Metabolismus bedingen schließlich eine Neurodegeneration (Goedert 2004). Neben der neuronalen findet sich bei PSP zudem eine ausgeprägte gliale Tau-Pathologie in Astrozyten (tufts) und Oligodendrozyten (coiled bodies) (Komori 1999). Weiterhin konnte eine Assoziation einer polymorphen Dinukleotid-Repeat-Sequenz zwischen Exon 9 und 10 des Tau-Gens, die eine Überexpression des A0-Allels und des A0/A0-Genotyps bedingt (Conrad et al. 1997) sowie eine Assoziation mit dem Haplotyp H1, der die Bildung des 4R-Tau-Proteins fördert, mit der PSP nachgewiesen werden (Baker et al. 1999).

1.3.3 Frontotemporale Demenzen (FTD)

1.3.3.1 Erkrankung und Klinik

FTD sind progressiv verlaufende, degenerative Erkrankungen mit überwiegend präsenilem Beginn, die infolge zerebraler Abbauprozesse zu kognitiven Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten führen (Neary et al. 1998, Rosso et al. 2003b). Die Erstbeschreibung geht zurück auf Arnold Pick (Pick 1892, Pick 1904). Der histopathologische Nachweis (Pick-Körper, -Zellen) erfolgte durch Alois Alzheimer (Alzheimer 1911). Die klinisch zu unterscheidenden drei Haupttypen, frontale Variante der FTD (fvFTD), primär progressive Aphasie (PPA) und semantische Demenz (SD), werden unter der Bezeichnung frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) zusammengefasst (Neary et al. 1998). Gemäß der Konsensuskriterien sind FTD durch einen schleichenden, progredienten Verlauf mit früh einsetzendem Verlust sozialer Kompetenzen, der Selbstkontrolle und Einsichtsfähigkeit, emotionaler Abstumpfung, Verhaltensauffälligkeiten (Vernachlässigung der Körperhygiene, starrsinniges, unflexibles Verhalten, leichte Ablenkbarkeit, Hyperoralität, Veränderungen der Ess- und Trinkgewohnheiten, Stereotypien), Sprachauffälligkeiten (Echolalie, Perseveration, Mutismus) und körperliche Symptome (Primitivreflexe, Inkontinenz, Akinese, Rigidität, Tremor, Blutdruckschwankungen) gekennzeichnet (TLaMG 1994, Neary et al. 1998). Aufgrund klinischer Überschneidungen sind die FTD häufig nur schwer von anderen psychiatrischen Erkrankungsbildern abzugrenzen (Woolley et al. 2011).

1.3.3.2 Epidemiologie

FTD sind nach M. Alzheimer und DLB die dritthäufigste Ursache kortikaler Demenzen (Neary et al. 1998). Sie machen 20 % der degenerativen Demenzen mit präsenilem Beginn aus (Snowden et al. 2001). Die Prävalenz der Erkrankungen wird in der Altersgruppe 45-64 Jahre auf 15 Fälle/100.000 E geschätzt (Ratnavalli et al. 2002). Dem gegenüber bezif-

fert eine in den Niederlanden durchgeführte Erhebung die Prävalenz der FTD auf 1,1 Fälle/100.000 E mit einer maximalen Prävalenz von 9,4 Fällen/100.000 E in der Altersgruppe 60-69 Jahre (Rosso et al. 2003a). Die Inzidenz der Erkrankungen liegt in der Altersgruppe 40-49 Jahre bei 2,2 Fällen/100.000 E/Jahr, in der Altersgruppe 50-59 Jahre bei 3,3 Fällen/100.000 E/Jahr und in der Altersgruppe 60-69 Jahre bei 8,9 Fällen/100.000 E/Jahr (Knopman et al. 2004). Im Mittel erkranken Betroffene mit 58 Jahren. Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig betroffen (Rosso et al. 2003a, Hodges et al. 2003). Die Überlebensdauer nach Diagnosestellung beträgt sechs Jahre (Hodges et al. 2003). Die FTD treten überwiegend sporadisch auf (Rosso et al. 2003b), können jedoch auch autosomal-dominant vererbt werden (Sha et al. 2012), wobei sich Alter und Beginn der Erkrankungen zwischen beiden Formen nicht wesentlich voneinander unterscheiden (Piguet et al. 2004). Zudem können sie überlappend mit Motorneurerkrankungen wie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) auftreten (Strong et al. 2009). Die Datenlage zu Risikofaktoren ist überschaubar. 20-40 % der Betroffenen weisen eine familiäre Vorbelastung auf (McKhann et al. 2001). Neben genetischen Faktoren (siehe 1.3.3.3, Seite 16) scheint ein Zusammenhang mit Schädel-Hirn-Traumata (SHT) und Schilddrüsenerkrankungen zu bestehen. Nikotin- oder Alkoholabusus sowie die Exposition gegenüber Chemikalien, Pestiziden und Insektiziden scheinen keinen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko zu haben (Rosso et al. 2003b).

1.3.3.3 Neuropathologische Grundlagen

Die pathophysiologischen Grundlagen der FTD sind noch nicht abschließend geklärt (Arvanitakis 2010). Charakteristisch ist eine fokale Atrophie des präfrontalen und anterior-temporalen Neokortex (Neary et al. 2005), der weißen Substanz, der Basalganglien (Hodges und Miller 2001), der Amygdala und des Hippocampus (Dickson 1998), die von spongiformen Veränderungen (Mikrovakuolen), NZ-Verlusten und Gliose in den äußeren kortikalen Schichten begleitet werden. Die FTD-typischen Symptome resultieren dabei aus einer bilateralen Verteilung der pathologischen Befunde in den Frontotemporallappen (TLaMG 1994). In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden neuronalen Läsion sowie den Proteineinschlüssen lassen sich histopathologisch zwei Hauptgruppen voneinander abgrenzen: FTD mit Tau-Pathologie (FTD-Tau) und FTD mit Ubiquitin-(U)-positiven, Tau-negativen Einschlüssen (FTD-U) (Mackenzie et al. 2006). Kennzeichnend für die FTD-Tau, die 45 % der Fälle ausmachen (Mackenzie et al. 2006, Forman et al. 2006), sind Mikrovakuolen, neurofibrilläre Tangles oder Pick-like bodies in Neuronen und Gliazellen der zerebralen kortikalen weißen Substanz (Neary et al. 2005, Hodges und Miller 2001), wohingegen die FTD-U durch Mikrovakuolen, (ubiquitinierte) runde, intraneuronale Ein-

schlüsse und dystrophe Neuriten im frontotemporalen Neokortex (Schicht II) sowie dem Gyrus dentatus gekennzeichnet sind (Neary et al. 2005). Da bei den FTD-U in der überwiegenden Zahl der Fälle TDP-43 (transactive response DNA binding protein 43 kDa), ein nukleäres Protein mit regulativer Funktion im Rahmen der Transkription und des alternativen Spleißens, in den Einschlüssen nachweisbar ist (Neumann et al. 2006, Arai et al. 2006), werden diese als FTD-TDP bezeichnet (Mackenzie et al. 2009). FTD-TDP markieren ca. 50 % der Fälle (Ferrari et al. 2014). Ca. 5% der FTD-U sind TDP-43-negativ (Mackenzie et al. 2008), wobei die zytoplasmatischen Einschlüsse das Protein FUS (fused in sarcoma), das sowohl an RNA und DNA (deoxyribonucleic acid) bindet und auf Chromosom 16 lokalisiert ist, aufweisen (Neumann et al. 2009). Die FTD-U treten häufig überlappend mit Motorneuronerkrankungen (FTD-U-MND) wie der ALS auf (Neumann et al. 2006). 1994 wurde eine autosomal-dominant vererbte Form der FTD mit Parkinsonismus des Chromosoms 17q21-22 nachgewiesen (Wilhelmsen et al. 1994). Mutationen des Mikrotubuli-assoziierten Protein Tau-Gens (Poorkaj et al. 1998), des Progranulin-Gens (Baker et al. 2006) und der Hexanukleotid-Repeat-Expansion im Gen C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72) (DeJesus-Hernandez et al. 2011, Renton et al. 2011) konnten als ursächlich für ca. 80 % der familiären FTD-Fälle identifiziert werden (Riedl et al. 2014). Weitere krankheitsassoziierte Mutationen sind die des Presenilin 1-Gens (Dermaut et al. 2004), des CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B)-Gens, einem Bestandteil des endosomal sekretorischen Komplexes (Holm et al. 2009) und des auf Chromosom 9p21.1-p12 lokalisierten VCP (valosin-containing protein)-Gens, das mit dem Auftreten einer Einschlusskörpermyopathie und M. Paget assoziiert ist (Watts et al. 2004).

1.4 Thalamus

Der menschliche Thalamus ist ein im Diencephalon lokalisierter Kernkomplex, der sich aus Hypothalamus, Epithalamus, ventralem und dorsalem Thalamus zusammensetzt. Er liegt medial der Capsula interna und grenzt an den dritten Ventrikel sowie den Seitenventrikel. Die Thalamusstruktur weist in rostrokaudaler Ebene eine Länge von 30 mm, eine Höhe von 20 mm und eine Breite von 20 mm auf. Schätzungen zufolge beträgt die Zahl der thalamischen Neurone über zehn Millionen pro Hemisphäre. Die affer- und efferenten Bahnen

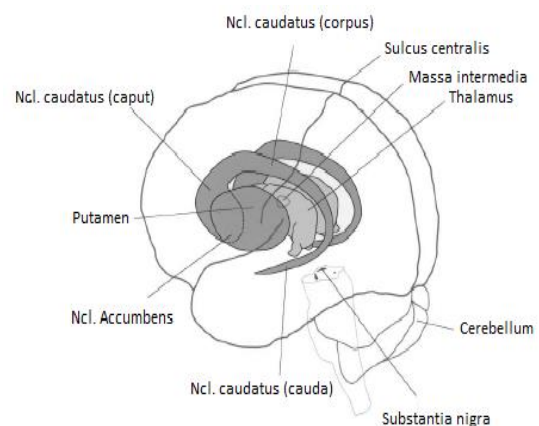


Abbildung 1: Thalamus und Basalganglien
(modifiziert nach Herrero et al. 2002, Seite 395)

sind dabei kontralateral organisiert. In seiner Funktion als Relaisstation (Herrero et al. 2002) ist er in die Verarbeitung sensorischer, motorischer und höherer kognitiver Funktionen (Morel et al. 1997) wie Bewußtsein (Smythies 1997), Aufmerksamkeit (Büchel et al. 1998), Sprache und Gedächtnis (Johnson und Ojemann 2000) involviert. Dabei projizieren thalamische Kerne auf solitäre bzw. eng umschriebene kortikale Areale. Mehrere kortikale Areale erhalten Afferenzen aus einem Thalamuskern und senden wiederum Informationen an verschiedene Thalamuskern (Herrero et al. 2002). Insgesamt werden sämtliche neokortikalen Bereiche durch thalamische Impulse beeinflusst (Halliday et al. 2005). Aufgrund der Tatsache, dass nahezu alle sensiblen und sensorischen Bahnen in Richtung des zu ihrem Ausgangspunkt kontralateralen Thalamus projizieren, von wo aus sie zur Großhirnrinde weiter verschaltet werden, wird der Thalamus auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet (Bogen 1995).

1.4.1 Nomenklaturen

Der menschliche Thalamus lässt sich in verschiedene Kerne und Gruppen unterteilen, wobei sich die Bezeichnungen aus ihrer geographischen Lage innerhalb der Thalamusstruktur herleiten lassen (Herrero et al. 2002). Obwohl bereits 1963 propagiert wurde, eine Vereinheitlichung der Nomenklatur der thalamischen Strukturen zu erzielen (Dewulf 1971), sind bis heute verschiedene Einteilungen bekannt, die sich neben dem zugrunde liegenden histopathologischen Verfahren, mitunter sowohl beträchtlich in der Zahl der zu differenzierenden Kerne als auch deren Zuordnung voneinander unterscheiden. Nachfolgend genannte Einteilungen sollen exemplarisch für die Vielzahl existierender Nomenklaturen stehen, erheben jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Mittels der durch Nisslfärbungen am Primaten-Thalamus erarbeiteten Olszewski-Nomenklatur lassen sich insgesamt 50 Kerngruppen morphologisch voneinander abgrenzen (Olszewski 1952). Dem gegenüber steht die mit Hilfe von Myelinscheidenfärbungen menschlicher Thalamuspräparate erstellte Hassler-Nomenklatur, die insgesamt 121 Kerngruppen auf Grundlage zyto- und myeloarchitektonischer Kriterien unterscheidet (Hassler 1959, Schaltenbrand und Wahren 1977). Ergänzend sei auf die Morel-Einteilung hingewiesen, welche unter Zuhilfenahme kalziumbindender Proteine als neurochemische Marker eine Unterteilung funktionsgewichteter Kerngruppen in den Ebenen koronar, sagittal und transversal ermöglicht (Morel et al. 1997). Gleich der unterschiedlichen Kerngruppen-Nomenklaturen, wird auch die Unterteilung der einzelnen Thalamuskern nicht einheitlich vorgenommen. So lassen sich nach Guillery Kerne „erster“ und „höherer Ordnung“ in Abhängigkeit ihrer Afferenzen unterscheiden, die sie über aufsteigende Bahnen und aus dem zerebralen Kortex erhalten

(Guillery 1995). Dem gegenüber teilen Macchi et al. (1996) die einzelnen Kerne gemäß ihrer thalamokortikalen Projektionen in die Klassen I-IV ein. Eine Schwierigkeit, die sich aus der Koexistenz diverser Thalamus-Nomenklaturen ergibt, ist die Übertragbarkeit auf sich in Größe und Morphologie voneinander unterscheidende Gehirne (Morel et al. 1997). Unter Nutzung von Acetylcholinesterase-Färbungen und Tracerverfahren gelang Jones ein Korrelat zwischen Primaten- und Menschenthalamus herzustellen, das in Kooperation mit Hirai weiter herausgearbeitet wurde und die Übertragbarkeit von an Primaten gewonnenen Erkenntnissen über die Funktion der Thalamuskern und deren Projektionswege auf den Menschen ermöglicht (Hirai und Jones 1989). Die daraus resultierende Einteilung umfasst insgesamt 54 voneinander abgrenzbare Thalamuskern, die in verschiedenen Kerngruppen zusammengefasst werden. Aufgrund der mittels konventioneller Färbemethoden qualitativ guten Reproduzierbarkeit histologischer Präparate bei im Vergleich zu anderen Nomenklaturen noch überschaubarer Anzahl zu differenzierender Thalamusstrukturen orientieren sich alle Kern- und Kerngruppenbezeichnungen vorliegender Arbeit an dieser Einteilung.

1.4.2 Thalamuskern

Die Thalamuskern lassen sich verschiedenen Kerngruppen zuordnen, welche sich in ihrer anatomischen Lage und Funktion voneinander unterscheiden (siehe Abbildung 2, Seite 46).

1.4.2.1 Anteriore Kerngruppe

Die anteriore Kerngruppe ist im kranialen Thalamusbereich lokalisiert. Sie wird durch die Lamina medullaris interna von den umgebenden Strukturen abgegrenzt. Zu ihr gehören der Ncl. anterior ventralis (AV), der den größten Kern der Gruppe darstellt, der Ncl. anterior dorsalis (AD) und der Ncl. anterior medialis (AM) (Hirai und Jones 1989). Die Funktionen, die durch dieses Kernareal beeinflusst werden, sind vielfältig. Als Teil der hippocampalen Regelachse ist sie maßgeblich an der Verarbeitung episodischer Gedächtnisprozesse beteiligt. Darüber hinaus unterhalten die Kerne Beziehungen zu den Corpora mamillaria, Teilen des limbischen Systems und dem retrosplenialen Kortex. Die Hauptafferenzen stammen aus dem Subiculum, Presubiculum, Parasubiculum und der Ammonshornregion, wobei sie die anteriore Kerngruppe direkt über die postkommisurale Fornix bzw. indirekt über das Vicq d'Azyr-Bündel erreichen. Weitere wichtige Afferenzen entstammen dem anterioren bzw. posterioren cingulären Kortex, dem retrosplenialen Kortex sowie dem Lobus parietalis inferior. Die Efferenzen der anterioren Kerngruppe verlaufen auf direktem Wege über das cinguläre Bündel bzw. auf indirektem Wege über den retrosplenialen Kortex an den Hippocampus (Child und Benarroch 2013, Aggleton et al. 2010). Als einziger der drei

Kerne besitzt AM umfangreiche Wechselbeziehungen zum anterior-cingulären und orbitofrontalen Kortex. Zudem ist er eine wichtige Schaltstelle in der Verarbeitung emotionaler und exekutiver Funktionen. Dem gegenüber kennzeichnen AV Verbindungen mit dem Subiculum und dem retrosplenialen Kortex. Zusammen mit dem Ncl. mamillaris medialis nimmt er direkten Einfluss auf Verschaltungsabläufe innerhalb des hippocampalen Kreislaufs. Das Zusammenspiel von AD, Ncl. mamillaris lateralis, Postsubiculum und retrosplenialen Kortex vermittelt Signale, welche die Navigation innerhalb eines Raumes durch Beeinflussung der Kopfhaltung ermöglichen (Child und Benarroch 2013). Aus der anterioren Kerngruppe ist v.a. AV im Rahmen von Prionerkrankungen wie der fatal familial Insomnia (FFI) betroffen (Manetto et al. 1992). Zudem ist AD einer der am stärksten geschädigten Kerne bei M. Alzheimer (Xuereb et al. 1991). Aufgrund ihrer Verbindungen wird diese Kerngruppe den limbischen Thalamuskernen zugeordnet, zu denen auch Ncl. lateralis dorsalis (LD) gehört (Schmahmann 2003). LD erhält Afferenzen aus intermediären und tiefen Schichten des Colliculus superior (CS) sowie visuelle und weitere sensorische Informationen aus Kernen der prätektalen Region, die er wiederum an zahlreiche kortikale Regionen, v.a. den Hippocampus, weiterleitet (Mizumori und Williams 1993).

1.4.2.2 Mediale Kerngruppe

Ncl. mediodorsalis (MD) repräsentiert als Teil der medialen Kerngruppe einen der wichtigsten Thalamusbereiche (Watanabe und Funahashi 2012). Er unterhält eine Vielzahl an Verbindungen mit dem präfrontalen Kortex und ist direkt am Verarbeitungsprozess kognitiver Funktionen beteiligt (Baxter 2013, Kievit und Kuypers 1977). MD-Neurone nehmen eine wichtige Rolle bei der Umsetzung motorischer und visueller Reize in Bezug auf Gedächtnisprozesse ein (Watanabe und Funahashi 2012). Zudem haben sie Einfluss auf Exekutiv- und Entscheidungsfunktionen. Die Bedeutsamkeit dieser Kernregion zeigt sich darin, dass sie bei einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen (M. Parkinson, M. Alzheimer, Schizophrenie) betroffen ist (Mitchell und Chakraborty 2013). Gemäß anatomischen und funktionellen Eigenschaften lässt sich MD in drei Unterbereiche gliedern, wobei jede Sektion spezifische Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen unterhält. Der magnozellige Teil (MDmc) ist durch wechselseitige Verbindungen mit dem orbitofrontalen Kortex (Kievit und Kuypers 1977, Giguere und Goldman-Rakic 1988) und der Amygdala (Porrino et al. 1981) in emotionale und motivationale Prozesse involviert. Den parvocellulären Teil (MDpc) kennzeichnen gegenseitige Verbindungen mit dem lateralen Anteil des präfrontalen Kortex (Goldman-Rakic und Porrino 1985, Ray und Price 1993). Indem er Eingänge von der Substantia nigra pars reticulata (SNpr) (Tanibuchi et al. 2009) und dem

CS (Lynch et al. 1994) empfängt, wird ihm eine wichtige Rolle für die Modulation des Arbeitsgedächtnisses zugeschrieben. Der multiforme Anteil (MDmf) steht in enger Verbindung zum vorderen Augenzentrum (Kievit und Kuypers 1977, Goldman-Rakic und Porrino 1985) und ist mit den intralaminären Kernen an der Kontrolle des okulomotorischen Systems beteiligt (Watanabe und Funahashi 2012).

1.4.2.3 Mittellinienkerne

Die Kerne der Mittellinie werden auch als paraventriculäre Region bezeichnet (Herrero et al. 2002). Zusammen mit den intralaminären Kernen sind sie in kognitive, sensorische und motorische Funktionsabläufe involviert. Zudem scheinen sie eine Rolle in der Bewusstseinsbildung zu spielen, wobei noch nicht abschließend geklärt ist, ob die Kerngruppen, die häufig auch als nicht-spezifische Thalamuskern bezeichnet werden, in getrennten Regelkreisläufen oder zusammen agieren (Sadikot und Rymar 2009). Sie erhalten Afferenzen aus dem Hirnstamm (Krout et al. 2002) und entsenden Efferenzen zu spezifischen Arealen des zerebralen Kortex (Van der Werf et al. 2002, Hsu und Price 2007) und des Striatums (Van der Werf et al. 2002, Berendse und Groenewegen 1990). In ihrer Funktion tragen sie zur Synchronisation von Erregungsabläufen innerhalb des zerebralen Kortex bei und spielen eine regulierende Rolle in Regelkreisläufen der Basalganglien (Benarroch 2008, Smith et al. 2004). Ncl. medialis ventralis (MV) kennzeichnen Verbindungen zum Hippocampus, dem parahippocampalen Kortex und assoziativen kortikalen Arealen, die deklarative Gedächtnisprozesse implizieren (Van der Werf et al. 2002, Benarroch 2008). Ncl. paraventricularis (Pv) unterhält enge reziproke Beziehungen mit dem medialen präfrontalen Kortex, Ncl. accumbens und der Amygdala. Er ist in die Wahrnehmung von viszerosensiblen Stimuli und von Stressreaktionen involviert (Spencer et al. 2004, Benarroch 2008). Zudem scheint er als Relaisstation zwischen ventralem Striatopallidum und dorsalem Striatum bei der Entwicklung compulsiven Suchtverhaltens zu fungieren (Matzeu et al. 2014, Pierce und Vanderschuren 2010, Moga et al. 1995).

1.4.2.4 Intralaminäre Kerngruppe

Die intralaminäre Kerngruppe umfasst die dem rostralen (anterioren) Anteil zugehörigen Ncl. centralis medialis (Cem), Ncl. paracentralis (Pc) und Ncl. centralis lateralis (CL) sowie die dem kaudalen (posterioren) Anteil zugehörigen Ncl. centre médian (CM) und Ncl. parafascicularis (Pf) (Van der Werf et al. 2002). Sie verfügt über ein breites Netzwerk an Verbindungen und ist im Rahmen des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) in Aufmerksamkeits-, Erregungs- und Bewusstseinsprozesse involviert (Herrero et

al. 2002, Yeo et al. 2013). Über den CS erhalten die intralaminären Kerne Impulse aus primär visuell und auditorischen Arealen (Harting et al. 1992, Gaese und Johnen 2000, Van der Werf et al. 2002). Ihre Projektionen erreichen v.a. das Striatum, das sie mit subkortikal exzitatorischen Impulsen versorgen (Parent et al. 1983, Fisher und Reynolds 2014). Im Zusammenspiel mit Kortex und Mittelhirn üben sie Einfluss auf von den Basalganglien vermittelte Lernprozesse. Zudem sind sie im Rahmen subkortikaler Impulsschleifen an der Entstehung und Ausführung charakteristischer Verhaltensweisen beteiligt (Fisher und Reynolds 2014). CL erhält Afferenzen aus dem motorischen und dem parietalen Kortex, Cem und Pc aus dem präfrontalen und dem medialen limbischen Kortex (Künzle und Akert 1977, Akert und Hartmann-von Monakow 1980). Hinzu treten subkortikale Eingänge aus Rückenmark, Hirnstamm und Zerebellum (Saalman 2014). Zudem erreichen subkortikale Eingänge aus dem Zerebellum das Striatum (Ichinohe et al. 2000). Die anterioren intralaminären Kerne projizieren in Richtung frontaler und parietaler Kortex. Hauptprojektionen von CL und Pc sind laterale kortikale Areale, während Cem hauptsächlich auf mediale und basale kortikale Areale projiziert. Der parietale Kortex wird vornehmlich durch CL erreicht (Macchi et al. 1984, Saalman 2014). Die posteriore Gruppe erhält vorwiegend motorische Afferenzen, wobei CM Eingänge aus dem motorischen Kortex und Pf aus dem prämotorischen Kortex bezieht (Akert und Hartmann-von Monakow 1980). Zudem erreichen CM Projektionen aus dem Globus pallidus (Nauta und Mehler 1966). CM projiziert v.a. zum motorischen Kortex, Pf Richtung Gyrus cinguli und Sulcus rhinalis (Royce und Mourey 1985, Saalman 2014). Es bestehen ausgeprägte Verbindungen zum Striatum, wobei CM auf sensomotorische Areale, Pf auf kognitive und limbische Areale des Striatums projiziert (Saalman 2014). Ncl. suprageniculatus (Sg) fungiert als Relaiskern in der Vermittlung von Schmerz- und Temperaturempfindungen (Craig et al. 1994) sowie von viszeralen Informationen (Herrero et al. 2002), die ihn, ausgehend von Zellen der Lamina I und V des Hinterhorns, über den Tractus spinothalamicus erreichen (Ralston und Ralston 1992). Ncl. limitans (Li) ist mit zahlreichen Kortexarealen, der Insula und dem Pallidum verbunden. Als subkortikal somatosensorisches Areal ist er in die Vermittlung von Schmerzimpulsen involviert (Morys et al. 1989).

1.4.2.5 Ventrale Kerngruppe

Die ventral anteriore Kerngruppe wird auch als motorischer Thalamus bezeichnet. Sie ist durch spezifische subkortikale Eingänge aus den Basalganglien [SNpr, Globus pallidus internus (GPI)] und dem Zerebellum sowie kortikale Eingänge aus primär motorischen und prämotorischen Arealen charakterisiert (Ilinsky und Kultas-Ilinsky 2002). Weitere wichti-

ge Afferenzen entstammen dem Ncl. reticularis (Paré et al. 1987), dem CS (Sommer 2003), dem Ncl. pedunculopontinus (Steriade et al. 1988) und dem somatosensorischen Rückenmark (Bosch-Bouju et al. 2013). Die überwiegende Zahl der Neurone des motorischen Thalamus ist glutaminerg und projiziert auf Dentriten pyramidaler Neurone in den Schichten I und III sowie zu einem geringeren Teil in Schicht V des zerebralen Kortex (McFarland und Haber 2002, Hooks et al. 2013). Ncl. ventralis anterior (VA) und Ncl. ventralis medialis (VM) erhalten v.a. Afferenzen aus SNpr, Ncl. ventralis lateralis anterior (VL_a) von GPi und Ncl. ventralis lateralis posterior (VL_p) aus dem Zerebellum. VA, VM und VL_a projizieren auf den prämotorischen Kortex, während VL_p auf primär motorische Kortexareale projiziert (Anderson und DeVito 1987, Sakai et al. 1996, Bosch-Bouju et al. 2013). Gemäß seinen Affer- und Efferenzen spielt dieses Kernareal eine entscheidende Rolle beim Erlernen, der Initiierung und Umsetzung von Bewegungsabläufen sowie der aufrechten Körperhaltung. Schädigungen führen zu Ataxie und Dysmetrie des kontralateralen Armes (Bosch-Bouju et al. 2013). Deshalb ist diese Region neurochirurgisches Ziel bei der Behandlung von Tremor, Rigor und weiteren extrapyramidalen Symptomen (Krack et al. 2002). Ncl. ventralis anterior pars magnocellularis (VAmc) bezieht Afferenzen aus der SNpr und dem CS. Er sendet Efferenzen an den präfrontalen Kortex, v.a. an das frontale Augenfeld und bildet das letzte Glied in der nigrothalamokortikalen Schleife (Kultas-Ilinsky und Ilinsky 1990). Der Kern spielt eine Rolle bei der Gestaltung komplexen motorischen Verhaltens und hat Einfluss auf okulomotorische Funktionen sowie Kopf- und Halsbewegungen (Ilinsky und Kultas-Ilinsky 1990).

Die ventral posteriore Kerngruppe setzt sich aus Ncl. ventralis posterior lateralis (VPL), Ncl. ventralis posterior medialis (VPM), Ncl. ventralis posterior inferior (VPI) und Ncl. ventralis medialis basalis (VMB) zusammen (Hirai und Jones 1989). Sie ist eng mit primär und sekundär somatosensorischen Arealen verbunden (Behrens et al. 2003). VPL ist in die Verarbeitung viszeraler und somatosensorischer Reize involviert (Al-Chaer et al. 1996). Er erhält nozizeptive Afferenzen aus dem Tractus spinothalamicus und sendet Efferenzen an den primär sensorischen Kortex des Parietallappens. Eine Schädigung dieses Kernes führt zu neuropathischen Schmerzen (Yamada et al. 2010). Zudem dient er der Verarbeitung protopathischer und epikritischer Informationen des Körpers und der Gliedmaßen (Schmahmann 2003). VPM ist wichtiger Bestandteil einer thalamokortikalen Informationsschleife, die trigeminale somatosensorische Informationen subkortikaler Strukturen an den primär somatosensorischen Kortex übermittelt. VPM bezieht Afferenzen der Schichten IV und VI der kortikalen Säulen des somatosensorischen Kortex und entsendet seinerseits Ef-

ferenzen an Schicht I (Oda et al. 2004). Er ist an der Verarbeitung protopathischer und epikritischer Informationen des Kopfes und Halses beteiligt (Schmahmann 2003). Vmb fungiert als Relaiskern in der Verarbeitung gustatorischer und viszeraler Reize, welche über den Ncl. tractus solitarius vermittelt werden (Beckstead et al. 1980, Ito und Craig 2005). Zudem ist Vmb an der Vermittlung nozizeptiver Reize aus der Kopfreion an den sensorischen Kortex beteiligt (Rydenhag et al. 1986).

1.4.2.6 Pulvinäre Kerngruppe

Die pulvinäre Kerngruppe ist an der Bildung und Verarbeitung von Gedächtnisprozessen beteiligt, wobei das linke Pulvinar Einfluss auf verbale, das rechte auf nonverbale Gedächtnisprozesse nimmt (Schmahmann 2003, Ojemann et al. 1968). Ncl. pulvinaris anterior (PLa) unterhält Verbindungen zu somatosensorischen Assoziationsarealen der posterioren Parietal- sowie der sekundär somatosensorischen Region (Schmahmann und Pandya 1990, Schmahmann 2003). Der Kern ist an der Wahrnehmung und Einschätzung von Schmerzreizen beteiligt (Schmahmann 2003). Ncl. pulvinaris medialis (PLm) steht mit paralimbischen und parahippocampalen Arealen (Yeterian und Pandya 1988), der Insula (Mufson und Mesulam 1984), dem hinteren Parietal- (Schmahmann und Pandya 1990), dem auditorisch (Pandya et al. 1994) und multimodal agierenden Temporallappen (Yeterian und Pandya 1991) sowie dem präfrontalen Kortex (Romanski et al. 1997) in Verbindung. Der Kern leistet einen Beitrag bei der Sprachverarbeitung (Schmahmann 2003). Ncl. pulvinaris lateralis (PLl) steht in engem Kontakt mit superiortemporalen (Yeterian und Pandya 1991), posteriorparietalen (Schmahmann und Pandya 1990), medial- und dorsolateralen extrastriären Kortexzonen sowie dem CS. Er ist an der Verarbeitung somatosensorischer und visueller Informationen bei Lernprozessen beteiligt (Schmahmann 2003). Ncl. pulvinaris inferior (PLi) erhält direkte visuelle Afferenzen von Ganglienzellen der Retina und visuellen Neuronen des CS (Cowey et al. 1994, Schmahmann 2003). Durch Verbindungen mit dem Temporallappen sowie ventrolateralen und ventromedialen extrastriären Arealen ist er an der Erkennung und Analyse von visuellen Eindrücken und Bewegungen beteiligt (Yeterian und Pandya 1997, Schmahmann 2003). Ncl. lateralis posterior (LP) steht in enger Beziehung zu parahippocampalen Regionen (Yeterian und Pandya 1988) sowie medialen und dorsolateralen extrastriären Kortexarealen (Yeterian und Pandya 1997). Der Kern ist an somatosensorischen und visuell-räumlichen Funktionen, wie zielgerichtetem Greifen und analytischem Denken, beteiligt (Schmahmann 2003).

1.4.2.7 Ncl. subthalamicus

Ncl. subthalamicus (STN) gehört funktionell zu den Basalganglien (Nambu et al. 2002). Dem Kern kommt eine entscheidende Rolle in der Regulation von Bewegungsabläufen sowie der Kontrolle und raschen Änderung gezielter Handlungen zu. Durch vornehmlich hemmende Impulse nimmt er direkten Einfluss auf die Modulation automatisierter in situationsangemessene Bewegungsmuster (Isoda und Hikosaka 2008). Zudem ist er in die Verarbeitung limbischer und assoziativer Informationen involviert (Lambert et al. 2012). Der Kern bezieht Afferenzen aus dem frontalen Kortex, die er über schnell leitende Bahnen unter Umgehung der striatalen Region an die Zielregion weiterleitet (Nambu et al. 2002, Isoda und Hikosaka 2008). Darüber hinaus unterhält STN Verbindungen mit dem Parietal- und Temporallappen, der Insula, dem Cingulum, der Amygdala, dem Putamen, Ncl. caudatus, dem Globus pallidus und dem Hippocampus (Lambert et al. 2012). Läsionen des Kernes führen zu ballistischen Bewegungen der kontralateralen Extremität (Crossman et al. 1984). Zudem stehen akinetische motorische Symptome des M. Parkinson mit einer erhöhten Aktivität von STN in Verbindung (Bergman et al. 1990). Deshalb ist der Kern Ziel neurochirurgischer Maßnahmen zur Verbesserung der motorischen Funktionen bei Parkinson-Patienten (Limousin et al. 1995), bei der Behandlung von Zwangsstörungen (Mallet et al. 2008) und des Tourette-Syndroms (Martinez-Torres et al. 2009).

1.4.2.8 Corpora geniculata

Die Corpora geniculata (CG) werden den spezifischen sensorischen Kernen zugeordnet (Schmahmann 2003). Das Corpus geniculatum mediale (CGM) liegt rostral der pulvinären Kerngruppe und lässt sich in drei Abschnitte unterteilen. Der v.a. aus magnozellularen Neuronen bestehende mediale Anteil bezieht somatosensorische, vestibuläre und auditorische Afferenzen. Der kleinere hintere Anteil empfängt visuelle und auditorische Impulse, der vordere ausschließlich auditorische (Herrero et al. 2002). Durch Verbindungen zu den Nuclei cochleares (Schofield et al. 2014) sowie dem primären und assoziativen auditiven Kortex spielt der Kern eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung auditiver Reize (Mesulam und Pandya 1973, Pandya et al. 1994). Das Corpus geniculatum laterale (CGL) liegt lateral von CGM. Als Teil eines Regelkreislaufs des visuellen Systems steht CGL über reziproke Verbindungen mit dem zerebralen Kortex in Kontakt. Efferenzen von CGL leiten visuelle Retinareize an den primär visuellen Kortex (V1), der wiederum auf CGL projiziert. CGL ist somit an der schnellen Verarbeitung visueller Reize beteiligt (Briggs und Usrey 2007).

1.4.2.9 Ncl. habenularis

Ncl. habenularis (H) ist ein aus mehreren kleinen Kernen bestehender Kernkomplex, der kranial des posterioren Thalamusendes nahe der Mittellinie lokalisiert ist. Zusammen mit der Epiphyse wird er dem Epithalamus zugeordnet. Die Struktur lässt sich in einen medialen (Hm) und lateralen (Hl) Anteil gliedern. Hm bezieht Afferenzen v.a. aus limbischen Hirnarealen, die direkt oder indirekt durch den zerebralen Kortex beeinflusst werden (lateraler Hypothalamus, laterale präoptische Areale, Teile der Amygdala und der Stria terminalis) (Hikosaka et al. 2008, Herkenham und Nauta 1977). Hl bezieht Afferenzen aus den Basalganglien, v.a. dem Globus pallidus, der kortikale Impulse über das Striatum bezieht. Efferenzen von Hl erreichen Strukturen im Hirnstamm und Vorderhirn. Hl wird eine Rolle an emotionalen Entscheidungsprozessen zugeschrieben (Hikosaka et al. 2008). Durch Beeinflussung der Aktivität dopaminerger (Christoph et al. 1986, Ji und Shepard 2007) und serotonerger Neurone (Park 1987) spielt Hl eine zentrale Rolle bei der Kontrolle motorischen und kognitiven Verhaltens. Beeinträchtigungen dieser Struktur führen zur Ausprägung psychiatrischer Erkrankungsbilder wie Depression, Psychosen (Hikosaka et al. 2008) und Schizophrenie (Shepard et al. 2006).

1.4.2.10 Ncl. reticularis

Ncl. reticularis (R) grenzt lateral an den Thalamus, den er mit Afferenzen aus der Großhirnrinde versorgt. Der Kern nimmt Einfluss auf Erregungs-, Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsprozesse. Zudem wirkt er regulierend auf den Rhythmus der thalamisch-neuronalen Aktivität und ist von Bedeutung in der Pathophysiologie epileptischer Erkrankungen (Schmahmann 2003, Llinás und Ribary 2001).

1.4.3 Betroffenheit des Thalamus bei neurodegenerativen Erkrankungen

Die anatomische Lage und funktionelle Bedeutung des Thalamus bedingen eine selektive Vulnerabilität im Rahmen vaskulärer, tumoröser und demyelinisierender (Linn et al. 2007), aber auch psychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie (Bäumer 1954). Darüber hinaus finden sich Schädigungen bestimmter Kernareale dieser Region bei einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen wie der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) (Tschampa et al. 2002), FFI (Parchi et al. 1999), Chorea Huntington (Heinsen et al. 1996, Kassubek et al. 2005), spinocerebellären Ataxien (Rüb et al. 2003), ALS (Kosaka und Mehraein 1978) sowie den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Erkrankungen. Dabei betreffen die neurodegenerativen Veränderungen meist spezifische Kernareale schwerer als andere. Beispielsweise kommt es bei M. Alzheimer zu einer auffälligen Schädigung von AD (Xue-

reb et al. 1991) und MD (Mitchell und Chakraborty 2013), während bei M. Parkinson neben MD (Mitchell und Chakraborty 2013) zudem die Mittellinien- (Benarroch 2008), die intralaminären und die motorischen Thalamuskern geschädigt werden (Henderson et al. 2000, Halliday et al. 2005). Aufgrund der komplexen Funktion der zu unterscheidenden Kernregionen des Thalamus ist die klinische Symptomatik thalamischer Läsionen in Abhängigkeit vom Schädigungsort variabel (Linn et al. 2007). Eine Schädigung dieser Regionen ist durch Matrixveränderungen, Gliose und NZ-Verluste gekennzeichnet. Zudem lassen sich in Abhängigkeit von der Erkrankung pathologische Ablagerungen von Proteinaggregaten nachweisen.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob neurodegenerative Erkrankungen ein charakteristisches Läsionsprofil im Thalamus verursachen, das einen Rückschluss auf die Grunderkrankung und eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen ermöglicht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und untersuchtes Hirngewebe

Die Auswahl des Patientenkollektivs erfolgte anhand des Autopsiearchivs des Neuropathologischen Institutes der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Als Grundlage für die vorliegende Arbeit diente autopsisch gewonnenes Thalamusgewebe wenigstens einer Hemisphäre von 26 Patienten, die zwischen den Jahren 2002 und 2009 im Rahmen des Brain-Net untersucht und sechs neuropathologischen Erkrankungen zugeordnet wurden.

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Krankheit	MSA	PD	DLB	M.Alz.	PSP	FTD
Anzahl	1	5	8	6	3	3
Prozentualer Anteil (%) am Gesamtkollektiv	4	19	31	23	11,5	11,5
Männlich (Anzahl)	1	5	4	3	1	3
Weiblich (Anzahl)	0	0	4	3	2	0
Mittleres Erkrankungsalter (Jahre) + (SD.)	65	62,33 (±6,79) 2 x nb	64 (±6,51) 4 x nb	68,67 (±13,27) 3 x nb	66 (±3,26)	26,5 (±7,5) 1 x nb
Mittleres Sterbealter (Jahre) + (SD.)	70	72,2 (±5,41)	76 (±6,68)	71,66 (±16,63)	74 (±7,78)	44 (±2,82)
Minimum (Lebensalter)	70	62	67	44	64	42
Maximum (Lebensalter)	70	78	87	92	83	48
Mittlere Krankheitsdauer (Jahre) + (SD.)	5	13 (±5,71) 2 x nb	9,25 (±1,47) 4 x nb	5,33 (±0,47) 3 x nb	8 (±4,54)	18,5 (±10,5) 1 x nb

SD. = Standardabweichung; PD = M. Parkinson; M.Alz. = M. Alzheimer; nb = nicht bekannt

Tabelle 2: Eingesetzte Substanzen

Substanz	Hersteller
Ameisensäure 98 - 100 %	Merck, Darmstadt, Deutschland
Aqua dest.	
Aqua bidest.	
Aquamount	BDH Laboratory Supplies
Brom-4-chlor-3-indoxylphosphat (BCIP)	Roche, Mannheim, Deutschland
Brij 35 (Polyalkylenglycolether)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Casein	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Citrat	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
DEPEX-Kleber	Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland
Dimethylformamid (DMF)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
EDTA (Ethylendiamintetraacetat)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Eosin G	Merck, Darmstadt, Deutschland
Ethanol	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Formaldehyd 37 %, Methanol 1 %	Chemie Vertrieb Hannover, Hannover, Deutschland
Guanidinthiocyanat (GdnSCN)	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Hämalaun nach Meyer	Merck, Darmstadt, Deutschland
Immu-Mount	Thermo Scientific, Waltham, USA
Isopropanol	Chemie-Vertrieb Hannover, Hannover, Deutschland
Levamisolhydrochlorid	MP Biomedicals, Solon, USA
Lithiumcarbonat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Luxol-Fast-Blue	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Magnesiumchlorid (MgCl ₂)	Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland

Substanz	Hersteller
Methylenblau	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumchlorid (NaCl)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumnitrit (NaNO ₂)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumhydroxid (NaOH)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Naphthol-AS-Bisphosphat	Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland
Neufuchsin	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Nitroblautetrazoliumchlorid (NBT)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Nitrozellulosemembran	BioRad Laboratories, Hercules, USA
Paraffin	Sherwood Medical Co., St. Louis, USA
Phosphate buffered Saline (PBS)	Applichem GmbH, Darmstadt, Deutschland
Perjodsäure	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Protease	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Proteinase K	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Salzsäure (HCl)	Merck, Darmstadt, Deutschland
Schiff'sches Reagenz	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Silane (2 %ige Aminopropyl-Triethoxysilane)	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Tris	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Tris-Hydrochlorid	Merck, Darmstadt, Deutschland
Trypsin	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
Tween 20	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Xylol	Baker, Deventer, Niederlande

Tabelle 3: Eingesetzte Lösungen, Puffer und Säuren (Standardprotokolle)

Substanz	Zusammensetzung
Ameisensäure 50 %	100 % Ameisensäure und Aqua-bidest. zu je gleichen Teilen
Brom-4-chlor-3-indoxylphosphat (BCIP)-Stocklösung	50 mg BCIP in 1 ml 100 % Dimethylformamid
Caseinblock	0,2 % Caseinblock: 2 g I-Block + 100 ml PBS, bei 50° C rühren, abkühlen, anschließend 1 ml 100 % Tween 20 hinzugeben
Citrat-Puffer	10 mM Zitronensäure mit 2 M NaOH auf pH 6,0 einstellen
Eosin	Eosin G (1 %) + Isopropanol (70 %)
Formaldehyd (Gewebefixierung)	4 % Formalin: 5000 ml 37 % Formalin + Puffer (440 g NaCl + 120 g Na ₂ HPO ₄ + 13,5 g K ₂ HPO ₄ + 2000 ml Aqua dest.) zusammenmischen und mit Aqua dest. auf 50 l auffüllen
HCL-Alkohol	1750 ml Isopropanol + 750 ml H ₂ O + 25 ml HCl (25 %)
Isoxylol	Xylol-Isopropanol-Mischung zu jeweils 50 %
Milde Protease-Verdau-Puffer	25 mg Protease auf 60 ml Aqua bidest.
Natrium-Tris-Magnesium-Puffer (NTM)	100 mM Tris-HCl pH 9,5 + 100 mM NaCl + 50 mM MgCl ₂
Neufuchsinchromogen (Stammlösung)	<p><u>Stammlösung:</u> 5 g Neufuchsin in 100 ml 2 N HCl [70 ml Aqua bidest. + 30 ml HCl (25 %) + 5 g Neufuchsin]</p> <p><u>Gebrauchslösung 1:</u> 10 mg NaNO₂ + 250 µl Aqua bidest. + 100 µl Neufuchsin</p> <p><u>Gebrauchslösung 2:</u> 14 mg Naphthol-As-Bi-Phosphat + 300 µl N-N-Dimethylformamid (100 %)</p> <p><u>Gebrauchslösung 3:</u> 50 ml TBS-Puffer + 20 mg Levamisolhydrochlorid</p> <p><u>Arbeitsablauf:</u> Lösung 1 + Lösung 2 in Lösung 3 überführen, schwenken, pH 8,8 einstellen mittels 1 M NaOH, anschließend filtrieren</p>
Nitroblautetrazoliumchlorid-Lösung (NBT)	75 mg NBT in 1 ml 70 % Dimethylformamid

Substanz	Zusammensetzung
NBT-BCIP-Gemisch (Formazan-Farbreaktion)	0,3375 mg NBT/ml NTM + 0,165 mg BCIP/ml NTM
PET-Blot-Färbelösung	45 µl NBT (75 mg/ml NBT in 70 % DMFA) + 33 µl BCIP (50 mg/ml BCIP in 100 % DMF) + 10 ml NTM
Phosphate buffered saline (PBS)	9,6 g PBS mit 1000 ml Aqua dest. auffüllen und bis zum Lösen der Salze schütteln
Proteinase-K-Verdau-Puffer	10 mM Tris-HCL + 100 mM NaCl + 0,1 % Brij 35, pH 7,8
Tris buffered saline (TBS-Puffer)	50 ml Tris-Stammlösung + 8,766 g NaCl in H ₂ O zu 1000 ml
TBST	10 mM Tris-HCL, pH 7,8 + 100 mM NaCl + 0,05 % Tween 20
Tris-Stammlösung	60,57 g Tris (Base) + 500 ml H ₂ O mit 1 M HCl auf pH 7,5 in H ₂ O zu 1000 ml
Trypsin-Verdau-Lösung	0,05 g Trypsin + 0,05 g CaCl ₂ in 50 ml TBS

Tabelle 4: Eingesetzte Materialien und Geräte

Materialien und Geräte	Hersteller	Modell
Deckgläschen	G. Menzel, Braunschweig, Deutschland	
Feinwaage	Sartorius, Göttingen, Deutschland	
Gefrierschrank	Liebherr, Kirchdorf an der Iller, Deutschland	Premium
Laptop	Hewlett-Packard Company, Palo Alto, USA	hp pavilion ze4800
Lichtquelle (Pet-Blot-Mikroskop)	Olympus, Tokyo, Japan	Europe Highlight 3001
Literatursoftware	Roy Rosenzweig Center for History and New Media, George Mason University, USA	Zotero
Mikrotom	Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland	SM 2000R
Mikrotomklingen	Feather Razor, Osaka, Japan	
Mikroskop (Befundung)	Olympus, Tokyo, Japan	BX41/BH2
Mikroskop (Pet-Blot-Auswertung)	Olympus, Tokyo, Japan	Sz-STs
Mikroskop (Fotodokumentation)	Olympus, Tokyo, Japan	DP 71 mit Fotoeinheit
Mikrowelle	Bauknecht, Schorndorf, Deutschland	750 Watt
Nitrozellulosemembranen	BioRad Laboratories, Hercules, USA	0,45 µm Porengröße
Objekträger	Waldemar Knittel Glasbearbeitungs-GmbH, Bielefeld, Deutschland	Objekträger geschnitten
Pipetten	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	Eppendorf Research
Schwenktisch	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwalbach, Deutschland	Duomax 1030
Steamer	Braun GmbH, Kronberg im Taunus, Deutschland	Multi Gourmet
Tabellensoftware	Microsoft Corporation, Redmont, USA	Office Excel 2010
Textsoftware	Microsoft Corporation, Redmont, USA	Office Word 2010
Wärmeschrank	Heraeus instruments, Hanau, Deutschland	Kelvitron
Grafiksoftware	Microsoft Corporation, Redmont, USA	Office Paint 2010
Zentrifuge	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	5415c

2.2 Entnahme und Aufbereitung der Hirngewebeproben

Die in Paraffin eingebetteten Gewebeproben wurden entsprechend nachfolgenden Arbeitsschritten gewonnen: Nach einer zwei- bis vierwöchigen Fixierungsphase in 4 %igem Formalin erfolgte der Zuschnitt der autoptisch gewonnenen Thalamusproben in zwei bis fünf Blöcke unter Maßgabe einer koronaren Schnittführung gemäß Hirai und Jones (Hirai und Jones 1989). Dabei markierte, soweit durchführbar, das Corpus mamillare die anteriore und die CG die posteriore Schnittebene. Die Proben wurden im Anschluss an eine einstün-

dige Dekontaminationsphase in konzentrierter Ameisensäure für einen Tag in Formalin fixiert, bevor ihnen, mittels Durchlaufens einer Isopropanolreihe aufsteigender Konzentration, Flüssigkeitsrückstände (Dehydrierung) entzogen wurden.

Schema 1: Dehydrierungsschritte

- | |
|--|
| a) Gewebe für jeweils fünf Stunden in Isopropanol der Konzentration:
50 % → 70 % → 90 % → 90 % → 90 % → 100 % → 100 % → 100 % |
| b) anschließend Gewebe für 2 x 3 Stunden (h) in Xylol stellen |

Den abschließenden Schritt bildete die Einbettung der Blöcke in Paraffin.

Um eine möglichst umfassende Beurteilbarkeit der unterschiedlichen Kerne und Strukturen der Thalamusregion zu erzielen, wurde für den mittels Mikrotom aus kaudaler Richtung vorgenommenen Anschnitt der Gewebeblöcke eine Schnittdicke von 1-3 µm für die Hämatoxylin-Eosin (H/E)-, Luxol-Fast-Blue (LFB)-Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reagenz- sowie die immunhistologische Färbung bzw. von 1 µm für die PET (paraffin-embedded tissue)-Blot-Färbung gewählt. Die Gewebeschnitte wurden in einem erwärmten Wasserbecken angefeuchtet, auf silanisierte Glasobjektträger (H/E-, LFB-PAS-, immunhistologische Färbung) bzw. Nitrozellulosemembranen (PET-Blot-Färbung) überführt und anschließend für 12-24 h zur Trocknung bei 55-60° C in einen Wärmeschrank verbracht. Dabei erfolgte die Unterbringung der Glasobjektträger mittels Aufreihung in Glasschaukeln. Hingegen wurden die Nitrozellulosemembranen durch Papiere voneinander getrennt, übereinandergestapelt und zwischen Glasplatten gepresst. Unter geeigneten Bedingungen (Abschirmung von Lichteinflüssen, Raumtemperatur) können diese so über Jahre aufbewahrt werden.

2.3 Entparaffinierung (Glasobjektträger und Nitrozellulosemembranen)

Glasobjektträger, die einer H/E-, LFB-PAS- bzw. immunhistologischen Färbung zugeführt werden, sind unmittelbar vor Beginn der Färbung in einer absteigenden Xylol-Alkoholreihe zu entparaffinieren. Im Unterschied dazu werden die Nitrozellulosemembranen für die PET-Blot-Methode mindestens einen Tag vor der Färbung in einer Xylol-Isopropylalkohol-Tween-Reihe entparaffiniert und anschließend zwischen saugfähigem Material und Glasplatten unter Lichtschutz für 24 h getrocknet und gepresst. Die Entparaffinierung der in Glasschaukeln aufgereihten Objektträger bzw. durch Objektträger voneinander getrennten Nitrozellulosemembranen erfolgte gemäß den nachfolgenden Schemata:

Schema 2: Entparaffinierungsschritte

Entparaffinierung Glasobjektträger	Entparaffinierung Nitrozellulosemembranen
1) Xylol (5 min.)	1) 100 % Xylol (10 min.)
2) Xylol (5 min.)	2) 100 % Xylol (10 min.)
3) Isoxylol (3 min.)	3) 100 % Xylol (10 min.)
4) 100 % Isopropanol (3 min.)	4) Isoxylol (5 min.)
5) 100 % Isopropanol (3 min.)	5) 100 % Isopropanol (5 min.)
6) 90 % Isopropanol (3 min.)	6) 100 % Isopropanol (5 min.)
7) 70 % Isopropanol (3 min.)	7) 90 % Isopropanol (5 min.)
8) 50 % Isopropanol (3 min.)	8) 70 % Isopropanol (5 min.)
9) Aqua-dest.-Spülung (3 min.)	9) 50 % Isopropanol (5 min.)
	10) 25 % Isopropanol (5 min.)
	11) [15 min. Eintauchen in 50 % Ameisensäure: nur bei Einsatz des Primärantikörpers RD3]
min. = Minuten	12) 0,1 % Tween 20 (5 min.)

2.4 Eingesetzte Färbeverfahren

Die Thalamusproben wurden im Anschluss an die oben beschriebene Vorbehandlung verschiedenen Färbemethoden zugeführt. Dabei bedienten wir uns der H/E-, LFB-PAS-, immunhistologischen- sowie der PET-Blot-Färbung unter Anwendung der Standardfärbeprotokolle des neuropathologischen Labors der UMG. Nachfolgend wird das Prinzip sowie das labortechnische Vorgehen der einzelnen Färbemethoden dargestellt und erläutert.

2.4.1 Hämatoxylin-Eosin (H/E)-Färbung

Zur Übersicht und Detektion morphologischer Auffälligkeiten führten wir zu Beginn der Arbeit H/E-Färbungen der Dünnschnitt-Präparate durch. Grundlage der Färbung ist die Reaktion der Farbstoffe Hämatoxylin und Eosin mit Zellstrukturen, basierend auf dem Prinzip der Elektroadsorption. Dabei wird mittels Hämatoxylin eine progressive Färbung vorgenommen, die mit Erreichen der beabsichtigten Färbeintensität gestoppt wird. Hingegen erfolgt mittels Eosin eine regressive Färbung, wobei zunächst eine Überfärbung mit anschließender Spülung erfolgt. Hämatoxylin ist positiv geladen, so dass negativ geladene basophile Strukturen wie die Zellkerne, basophiles Zytoplasma und Kalk in blauer Farbe erscheinen. Hingegen bindet das negativ geladene Eosin an positiv geladene azidophile Strukturen wie Zytoplasmaproteine oder Kollagen und färbt diese rot (Böcker et al. 2008).

Schema 3: Hämatoxylin-Eosin (H/E)-Färbung

- 1) Entparaffinieren (siehe Schema 2, Seite 32)
- 2) 8 min. Inkubation in Hämalaun nach Meyer
- 3) Kurzes Spülen der Gewebeschnitte in Aqua dest.
- 4) Differenzierung in 1 % HCL-Alkohol
- 5) 10min. Bläuen unter fließendem Leitungswasser
- 6) 5 min. Inkubation in 0,5 %iger Eosin-, 70 %iger Isopropylalkohol-Lösung
- 7) Kurzes Spülen der Gewebeschnitte in Aqua dest.
- 8) Aufsteigende Alkoholreihe
 - kurzes Eintauchen in Isopropanol (50 % → 70 % → 90 %)
 - 3 x 1 min. Einstellen der Gewebeschnitte in Isopropanol (100 %)
 - kurzes Eintauchen in Isoxylol (Xylol-Isopropanol-Gemisch zu je 50 %)
 - 3 x 5 min. Einstellen der Gewebeschnitte in Xylol
- 9) Eindeckeln der Gewebeschnitte mittels Depex
 - nach Möglichkeit Vermeidung von Luftblasenbildung unter dem Deckglas

2.4.2 Luxol-Fast-Blue (LFB)-Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reagenz-Färbung

Des Weiteren bedienen wir uns der LFB-PAS-Färbung, eines kombinierten Verfahrens aus Luxol-Fast-Blue-Färbung und Perjodsäure-Schiff'schem-Reagenz. Grundlage Erstgenannter ist die Reaktion von Luxol-Fast-Blue mit Neurokeratin, durch die es zu einer bläulichen Anfärbung der Markscheiden kommt (Kluver und Barrera 1953, Romeis 2001). Grundlage Zweitgenannter ist die oxidative Wirkung der Perjodsäure auf unsubstituierte 1,2-Glykole von Glykoproteinen, Polysacchariden oder Phospholipiden. Die dabei entstehenden Aldehydgruppen erhalten durch Anbindung Schiff'scher Reagenz einen rosa bis violetten Farbton (McManus 1948, Romeis 2001).

Schema 4: Luxol-Fast-Blue (LFB)-Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reagenz-Färbung

- 1) Entparaffinieren der Gewebeschnitte bis 90 % Isopropanol (siehe Schema 2, Seite 32)

Luxol-Fast-Blue (LFB)-Färbung:

- 2) Einstellen der Gewebeschnitte in Luxol-Fast-Blue
- 3) Inkubation der Gewebeschnitte bei 60° C für 24 h (Wärmeschrank)
- 4) Kurzes Einstellen der Gewebeschnitte in 90 % Isopropanol
- 5) Differenzierungsschritt (graue, weiße Substanz):
 - 0,05 % Lithiumcarbonat (wenige Sekunden)
 - 70 % Alkohol (wenige Sekunden)
 - Spülen der Gewebeschnitte in Aqua dest.

Perjodsäure-Schiff'sches (PAS)-Reagenz:

- 1) 5 min. Inkubation der Gewebeschnitte in 1 % Perjodsäure
- 2) 5 min. Spülen unter fließendem Leitungswasser
- 3) 3 x Spülen in Aqua dest.
- 4) 20 min. Inkubation der Gewebeschnitte in Schiff'scher Reagenz
- 5) 3 x Spülen in Aqua dest.
- 6) 5 min. Spülen unter fließendem Leitungswasser
- 7) Gegenfärben der Kerne mit Hämalaun nach Meyer (siehe Schema 3, Seite 33)
- 8) Eindeckeln der Gewebeschnitte mittels Depex
 - nach Möglichkeit Vermeidung von Luftblasenbildung unter dem Deckglas

2.4.3 Immunhistologie

Neben der H/E- und LFB-PAS-Färbung wurden die Gewebeschnitte zudem mit drei Antikörpern unter Mitnahme von Färbekontrollen immunhistologisch untersucht. Vorteil dieser

Methode ist der selektive Nachweis zellulärer Antigene. Dabei verwendeten wir Antikörper gegen Tau-Protein (AT8, RD3, RD4), um eine orientierende Differenzierung zwischen Synuklein- und Tau-Aggregationserkrankungen zu erzielen. Bei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten indirekten Methode immunhistologischer Färbungen unter Einsatz des Enzyms alkalische Phosphatase bedient man sich der spezifischen Reaktivität (Affinität) eines nicht fluorochromierten (Primär-) Antikörpers gegenüber dem nachzuweisenden Gewebeeepitop bzw. Protein, die zu einer Antigen-Antikörper-Bindung führt. Mittels eines gegen den Primärantikörper gerichteten, konjugierten Sekundärantikörpers lässt sich die Antigen-Antikörper-Bindung in Form eines farbigen Signals, als Folge einer Enzym-Substrat-Reaktion, nachweisen (Romeis 2001). Dabei erfolgt die Farbreaktion mittels Neufuchsin-Chromogen.

Tabelle 5: Eingesetzte Primärantikörper (Immunhistologie)

P-AK	Spezies	Klon	Hersteller	Verdünnung	Vorbehandlung	Zielstruktur
AT8	Maus mono-klonal		Pierce Bio-technology, Rockford, USA	1:100	Keine	Phosphoryliertes Tau-Protein
RD3	Maus mono-klonal	8E6/C11	Upstate Millipore, Temecula, USA	1:1.000	Citrat-Puffer pH 6,0 (Steamer)	Tau-Protein (3-repeat Isoform, RD3)
RD4	Maus mono-klonal	1E1/A6	Upstate Millipore, Temecula, USA	1:400	Citrat-Puffer pH 6,0 (Steamer)	Tau-Protein (4-repeat Isoform, RD4)

P-AK = Primärantikörper

Tabelle 6: Eingesetzter Sekundärantikörper (Immunhistologie)

S-AK	Spezies	Klon	Hersteller	Verdünnung	Vorbehandlung
Anti-Maus	Ziege	Alkalische Phosphatase	Dako, Glostrup, DK	1:500	Neufuchsin

S-AK = Sekundärantikörper

2.4.3.1 AT8

Die immunhistologische Färbung unter Verwendung des Primärantikörpers AT8 wurde gemäß dem nachfolgenden Schema durchgeführt:

Schema 5: Immunhistologische Färbung (AT8)

<ol style="list-style-type: none"> 1) Entparaffinieren der Gewebeschnitte (siehe Schema 2, Seite 32) 2) 3 min. Spülen in Aqua dest. 3) 3 x 5 min. Spülen in TBS-Puffer 4) 15 min. Blocken mit Casein 5) Auftragung des Primärantikörpers (Negativkontrolle nur TBS-Puffer) <ul style="list-style-type: none"> ➤ AT8-Verdünnung: 1: 100 ➤ Verdünnungsmedium: TBS-Puffer ➤ 100 µl/Gewebeschnitt 6) 90 min. Inkubation in einer Feuchtkammer

2.4.3.2 RD3/RD4

Die immunhistologische Färbung unter Verwendung der Primärantikörper RD3 und RD4 wurde gemäß dem nachfolgenden Schema durchgeführt:

Schema 6: Immunhistologische Färbung (RD3/RD4)

- 1) Entparaffinieren der Gewebeschnitte (siehe Schema 2, Seite 32)
- 2) 3 min. Spülen in Aqua dest.
- 3) 3 x 5 min Spülen in TBS-Puffer
- 4) Einstellen der Schnitte in Citratpuffer pH 6 (Plastikküvette) und 60 min. kochen (Sen et al. 2007)
- 5) 15 min. Abkühlungsphase bei geschlossenem Deckel
- 6) 3 x 5 min. Spülen in Aqua dest.
- 7) Einstellen der Gewebeschnitte für 2 min. in 99 % Ameisensäure
- 8) 3 x 5 min. Spülen in Aqua dest.
- 9) 3 x 5 min. Spülen in TBS-Puffer
- 10) Gewebeschnitte für die RD3-Immunhistologie zusätzlich 15 min. Blocken mit Casein
- 11) Auftragung des Primärantikörpers (Negativkontrolle nur TBS-Puffer)
 - RD3-Verdünnung: 1:1.000 (Sen et al. 2007)
 - RD4-Verdünnung: 1:400
 - Verdünnungsmedium: TBS-Puffer
 - 100 µl/Gewebeschnitt
- 12) 90 min. Inkubation in einer Feuchtkammer

2.4.3.3 Polyclonal-goat-anti-mouse Immunglobulin/AP

Das Auftragen des Sekundärantikörpers (Polyclonal-goat-anti-mouse Immunglobulin/AP) erfolgte gemäß dem nachfolgenden Schema:

Schema 7: Sekundärantikörper (Polyclonal-goat-anti-mouse Immunglobulin/AP)

- 1) 3 x 5 min. Spülen in TBS-Puffer
- 2) Auftragung des Sekundärantikörpers (Polyclonal-goat-anti-mouse Immunglobulin/AP) auf die immunhistologisch zu färbenden Schnitte sowie die Färbekontrollen
 - Verdünnung: 1:500
 - Verdünnungsmedium: TBS-Puffer
 - 100 µl/Gewebeschnitt
- 3) 60 min. Inkubation in einer Feuchtkammer
- 4) 3 x 5 min. Spülen in TBS-Puffer
- 5) Farbreaktion mittels Neufuchsinchromogen (siehe Tabelle 3, Seite 29)
- 6) 30 min. Entwicklung der Gewebeschnitte in einer Glasküvette
 - Beurteilung der Farbintensität unter dem Mikroskop
- 7) Reaktionsstopp mittels Aqua-bidest.
- 8) 17 Sekunden Eintauchen der Gewebeschnitte in Hämalaun nach Meyer
- 9) Differenzierung mittels Aqua-bidest.
- 10) 10 min. Bläuen der Gewebeschnitte unter fließendem Leitungswasser
- 11) Eindeckeln der Gewebeschnitte mittels Immu-Mount
 - nach Möglichkeit Vermeidung von Luftblasenbildung unter dem Deckglas

2.4.4 PET (paraffin-embedded tissue)-Blot

Zur genaueren Beurteilbarkeit der mit Hilfe oben genannter Methoden erzielten Ergebnisse hinsichtlich des Vorliegens neurodegenerativer Veränderungen, führten wir bei sämtlichen Proben zusätzlich PET-Blot-Färbungen durch. Dabei verwendeten wir Antikörper gegen Tau-Protein (AT8, RD3, RD4), α -Synuklein (4B12) und β -Amyloid (β A4). Bei dieser eigens für den Nachweis pathologischer PrP^{sc} (Prionprotein-Scrapie)-Ablagerungen entwickelten und im Jahr 2000 publizierten Methode (Schulz-Schaeffer et al. 2000) ge-

lingt ein sensitiver Nachweis von Proteinaggregaten durch Übertragung auf eine Nitrozellulosemembran, wodurch die Freilegung antigener Epitope mittels enzymatischer oder chemischer Vorbehandlung gefördert und die Objektivierung mit Hilfe spezifischer Antikörper ermöglicht wird. Zudem erlaubt die Verwendung von formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitten – im Unterschied zur Homogenat fordernden Western-Blot-Methode – eine Befundeinordnung anhand der anatomischen Strukturen.

Tabelle 7: Eingesetzte Primärantikörper (PET-Blot)

P-AK	Spezies	Klon	Hersteller	Verdünnung	Vorbehandlung	Zielstruktur
AT8	Maus monoklonal		Pierce Biotechnology, Rockford, USA	1:1.000	Proteinase K 4 M Guanidiniumthiocyanat 0,2 % Casein	Phosphoryliertes Tau-Protein
RD3	Maus monoklonal	8E6/C11	Upstate Millipore, Temecula, USA	1:10.000	50 % Ameisensäure TBST 4 M Guanidiniumthiocyanat 0,2 % Casein	Tau-Protein (3-repeat Isoform, RD3)
RD4	Maus monoklonal	1E1/A6	Upstate Millipore, Temecula, USA	1:4.000	Proteinase K 4 M Guanidiniumthiocyanat 0,2 % Casein	Tau-Protein (4-repeat Isoform, RD4)
4B12	Maus monoklonal	4B12	Abcam plc, Cambridge, GB	1:5.000	Proteinase K 4 M Guanidiniumthiocyanat 0,2 % Casein	α -Synuklein
βA4	Maus monoklonal	6E10	Merck KGaA (Chemicon), Darmstadt, D	1:10.000	Proteinase K 4 M Guanidiniumthiocyanat 0,2 % Casein	β -Amyloid

P-AK = Primärantikörper

Tabelle 8: Eingesetzter Sekundärantikörper (PET-Blot)

S-AK	Spezies	Klon	Hersteller	Verdünnung	Vorbehandlung
Anti-Maus	Ziege	Alkalische Phosphatase	Dako, Glostrup, DK	1:500	Keine

S-AK = Sekundärantikörper

Die Färbung mittels der PET-Blot-Methode wird in Plastikboxen durchgeführt, in denen die Nitrozellulosemembranen nebeneinander aufgereiht und mit Hilfe von Haltern befestigt werden, um einer Beschädigung der Gewebeschnitte durch Übereinanderrutschen vorzubeugen. Im Rahmen der Arbeitsschritte 2-13 werden die Boxen auf einem Schwenktisch positioniert, der eine gleichmäßige Benetzung der Nitrozellulosemembranen über die Zeit gewährleistet. Arbeitsschritt 14 erfordert hingegen einen festen Stand der Boxen auf einer waagerechten Platte, wobei im Gegensatz zu den vorangehenden Schritten 2-13 nun mehrere Nitrozellulosemembranen in einer Box gesammelt werden können. Die PET-Blot-Färbung wurde gemäß dem nachfolgenden Schema durchgeführt:

Schema 8: PET-Blot-Färbung (AT8, RD3, RD4, 4B12, β A4)

- 1) Entparaffinieren der Nitrozellulosemembranen (siehe Schema 2, Seite 32)
 - Zur Unterstützung der Demaskierung antigener Epitope unter Einsatz des Antikörpers RD3 erfolgt während der Entparaffinierung, nach Eintauchen in 25 % Isopropanol und vor Eintauchen in Tween 20, eine 15 min. Vorbehandlung in 50 % Ameisensäure
- 2) 14 h Verdauschritt in Proteinase K (AT8, RD4, 4B12, β A4) bzw. TBST (RD3) unterschiedlicher Konzentration (nach eingesetztem Primärantikörper):
 - AT8: 100 μ g/ml Proteinase K
 - RD4: 100 μ g/ml Proteinase K
 - 4B12: 250 μ g/ml Proteinase K
 - β A4: 250 μ g/ml Proteinase K
 - RD3: 100 μ g/ml TBST, keine Proteinase K
- 3) 3 x 5 min. Spülen in TBST
- 4) 15 min. Denaturierung der Nitrozellulosemembranen mit 4 M Guanidiniumthiocyanat (Schulz-Schaeffer et al. 2000)
- 5) 3 x 5 min. Spülen in TBST
- 6) 45 min. Blocken der Gewebeschnitte in 0,2 % Casein
- 7) Auftragung der Primärantikörper (Verdünnungsmedium 0,2 % Casein, 100 μ l/Gewebeschnitt)
 - AT8: 1:1.000
 - RD4: 1:4.000
 - 4B12: 1:5.000
 - β A4: 1:10.000
 - RD3: 1:10.000
- 8) 90 min. Inkubation in einer Feuchtkammer
- 9) 5 x 10 min. Spülen in TBST
- 10) Auftragung des Sekundärantikörpers
 - Polyclonal Goat Anti-mouse Immunglobulin/AP: 1:500
 - Verdünnungsmedium: 0,2 % Casein
 - 100 μ l/Gewebeschnitt
- 11) 60 min. Inkubation in einer Feuchtkammer
- 12) 5 x 10 min. Spülen mit TBST (Auswaschen des Sekundärantikörpers)
- 13) 2 x 5 min. Spülen in NTM (zur Einstellung des pH-Wertes)
- 14) Zugabe eines NBT-BCIP-Gemisches (Formazan-Farbreaktion)
 - Lichtempfindlichkeit des NBT-BCIP-Gemisches erfordert eine frische Zubereitung unmittelbar vor der Färbung
 - 20 ml/Box
 - 10-20 min. Entwicklungsdauer
 - Stoppen der Farbreaktion mittels PBS (ca. 20 min.) bei entsprechendem Signal
- 15) 30 min. Einlegen der Nitrozellulosemembranen in Aqua-bidest.- und EDTA-Gemisch
 - Nachdunkeln der Färbintensität möglich
- 16) 15 h Trocknen und Pressen der Nitrozellulosemembranen zwischen saugfähigen Platten
- 17) Lagerung der Nitrozellulosemembranen in Plastikhüllen unter Schutz vor Lichteinwirkung

2.4.5 Färbekontrollen

Um die Sensitivität der zu erzielenden Signale zu kontrollieren, wurden Färbekontrollen durchgeführt, bei denen auf die Auftragung des Primärantikörpers verzichtet und lediglich TBS-Puffer verwendet wurde. Die sich anschließende Auftragung des Sekundärantikörpers erfolgte für die zu untersuchenden Gewebeschnitte und die Färbekontrollen.

2.5 Auswertung der Gewebeschnitte

Die Auswertung der Thalamusproben erfolgte ohne Kenntnis der Diagnosen.

2.5.1 Auswertung der H/E- und LFB-PAS-Färbungen

Die Begutachtung der zur Übersicht und Detektion morphologischer Auffälligkeiten durchgeführten H/E- und LFB-PAS-Färbungen wurde semiquantitativ mittels Lichtmikroskop (Olympus-Lichtmikroskop BX41) vorgenommen. Dabei orientierten wir uns anhand der Thalamusklassifikation gemäß Hirai und Jones (Hirai und Jones 1989), um eine exakte Abgrenzung und Benennung der verschiedenen Kernregionen zu erzielen. Zudem erfolgte eine Begutachtung hinsichtlich etwaiger Veränderungen des Gewebegrundes (Matrix), glialer Auffälligkeiten (Gliose) und NZ-Verlusten im H/E-Bild. Der Betroffenheitsgrad eines jeden untersuchten Thalamuskerns wurde gemäß folgender Bewertungsskala bestimmt:

Tabelle 9: Betroffenheitsgrade (Matrix, Gliose, NZ-Verluste)

Färbung	Kriterium	Betroffenheit	Bewertung
H/E-Färbung LFB-PAS-Färbung	Matrixveränderungen Gliose NZ-Verluste	Keine	0
		Unsicher	0,5
		Gering	1
		Mäßig	2
		Deutlich	3
		Stark	4
		Nicht beurteilbar	n.b.

Die Zuordnung der Matrixveränderungen, Gliose und NZ-Verluste hinsichtlich des Schädigungsgrades erfolgte gemäß nachfolgender Kriterien:

Tabelle 10: Schädigungskriterien (Matrixveränderungen, Gliose, NZ-Verluste)

Betroffenheit	Matrixveränderungen	Gliose	NZ-Verluste
Gering	Pathologische Veränderungen der Matrix geringer Ausprägung, Abgrenzung zu Veränderungen anderer Genese (z.B. Färbe-, Schrumpfungartefakte) möglich	Vermehrung von Gliazellen schwacher Ausprägung, gliale Zellkerne entrundet, vergrößert, aufgelockert	(Leichte) Verminderung der NZ-Zahl erkennbar
Mäßig	Auflockerung der Integrität des Gewebegrundes bzw. des Neuropils	Gliazellvermehrung mittelgradiger Ausprägung, einzelne eosinophile Zytoplasmabäuche	NZ-Verluste mittlerer Ausprägung, keine bzw. vereinzelt NZ-freie Areale
Deutlich	Vergrößerung des Gewebegrundes	Gemistozytäre Gliaveränderungen	Erheblicher Verlust an NZ, auffällige Anzahl NZ-freier Areale
Stark	Endgradige Schädigung des Gewebegrundes als vorherrschende Pathologie, Status spongiosus	Endgradig ausgeprägte gliotische (Zell)-Veränderungen mit fibrillärem Gewebegrund und -schäden als vorherrschende Pathologie	Endgradig ausgeprägter NZ-Verlust als vorherrschende Pathologie, Abgrenzung der einzelnen Thalamuskerns infolge der Verluste kaum bzw. nicht mehr möglich
n.b.	Eindeutige Zuordnung der Pathologie in eine Bewertungsstufe ist nicht möglich		

2.5.2 Auswertung der immunhistologischen Färbungen

Die sich anschließende immunhistologische Färbung der Gewebeschnitte erfolgte unter Verwendung dreier Primärantikörper (siehe Tabelle 5, Seite 34) sowie eines gemeinsamen Sekundärantikörpers (siehe Tabelle 6, Seite 34). Die Auswertung wurde semiquantitativ gemäß folgender Einteilung nach der Intensität (siehe Tabelle 11, Seite 39), Art und Morphologie (siehe Tabelle 12, Seite 39) der Ablagerungen (AT8) mittels Lichtmikroskop (Olympus-Lichtmikroskop BX41) durchgeführt. Für die Antikörper RD3 und RD4 erfolgte nur eine Differenzierung nach der jeweiligen Positivität.

Tabelle 11: Intensität der pathologischen Ablagerungen (Immunhistologie)

Färbung	Kriterium	Betroffenheit	Bewertung
Immunhistologie	RD3-/RD4-positive Ablagerungen	Vorhandensein	ja/nein
Immunhistologie	Intensität der AT8-positiven Ablagerungen (Tangles/Neuriten)	Keine	0
		Unsicher	0,5
		Gering	1
		Mäßig	2
		Deutlich	3
		Stark	4
		Nicht beurteilbar	n.b.

Tabelle 12: Pathologische Ablagerungen (Immunhistologie)

P-AK	Ablagerungen	Morphologische Kriterien (Literatur und eigene Beobachtung)
AT8 RD3 RD4	Neurofibrilläre Tangles	Intraneuronale Lage, paarig helikale Filamente aus hyperphosphoryliertem Mikrotubuli-assoziiertem Tau-Protein (Braak et al. 1986, Yaari und Corey-Bloom 2007), „knäuel-, bündel-, tropfenförmig“
AT8 RD3 RD4	Neuropil Threads	Intraneuritisches, intradendritisches Lage, gerade und paarig helikale Filamente, bestehend aus hyperphosphoryliertem Mikrotubuli-assoziiertem Tau-Protein (Braak et al. 1986, Braak et al. 2006a), „strich-, fadenförmig“

2.5.3 Auswertung der PET-Blot-Färbungen

Zur Verifizierung der durch vorgenannte Methoden erzielten Ergebnisse wurde anschließend eine Färbung der Thalamusproben unter Verwendung der PET-Blot-Methode durchgeführt. Dabei kamen fünf Primärantikörper (siehe Tabelle 7, Seite 36) sowie ein gemeinsamer Sekundärantikörper (siehe Tabelle 8, Seite 36) zum Einsatz. Die Auswertung wurde semiquantitativ gemäß der nachfolgenden Einteilung bezüglich Intensität (siehe Tabelle 13, Seite 40), Art und Morphologie (siehe Tabelle 14, Seite 40) der Ablagerungen lichtmikroskopisch (Olympus-Lichtmikroskop Sz-STs; Lichtquelle, Olympus, Europe Highlight 3001) durchgeführt.

Tabelle 13: Intensität der pathologischen Ablagerungen (PET-Blot)

Färbung	Kriterium	Betroffenheit	Bewertung
PET-Blot	Intensität der Ablagerungsformen nach Einsatz des Primärantikörpers AT8 RD3/RD4 4B12 βA4	Keine	0
		Unsicher	0,5
		Gering	1
		Mäßig	2
		Deutlich	3
		Stark	4
		Nicht beurteilbar	n.b.

Tabelle 14: Pathologische Ablagerungen (PET-Blot)

P-AK	Ablagerungen	Morphologische Kriterien (Literatur und eigene Beobachtung)
AT8, RD3, RD4	Neuriten	Punktförmig
AT8, RD3, RD4	Neurofibrilläre Tangles	Intraneuronale Lage, paarig helikale Filamente aus hyperphosphoryliertem Mikrotubuli-assoziiertem Tau-Protein (Braak et al. 1986, Yaari und Corey-Bloom 2007), „knäuel-, bündel-, tropfenförmig“
AT8, RD3, RD4	Neuropil Threads	Intraneuritisches, intradendritisches Lage, gerade und paarig helikale Filamente bestehend aus hyperphosphoryliertem Mikrotubuli-assoziiertem Tau-Protein (Braak et al. 1986, Braak et al. 2006a), „strich-, fadenförmig“
4B12	Retikuläre Ablagerungen	Netzförmige Ablagerungen von aggregiertem α-Synuklein
4B12	Lewy-Bodies	Intraneuronale gelegene punktförmige blasse Einschlüsse aggregierten α-Synukleins in NZ-Somata (Braak et al. 2006b), „rund, kugelförmig“
4B12	Lewy-Neuriten	Intrazellulär gelegene spindel- oder fadenförmige Einschlüsse aggregierten α-Synukleins (Braak et al. 2006b), „spindel-, fadenförmig, granulär, fein“
βA4	Cored Plaques	Kernhaltige nicht-neuritisches Plaques: scharf begrenzte Aβ-Ablagerungen mit von einer Corona aus diffusen Aβ-Ablagerungen umgebenem, zentralen Amyloidkern ohne Nachweis dystropher Neuriten. Zwischen Kern und Corona befindet sich eine schmale Aβ-freie Lücke (Thal und Braak 2005), „spiegeleiförmig, feingranulär“ Kernhaltige neuritisches Plaques: kernhaltige Plaques mit Nachweis dystropher Neuriten (Thal und Braak 2005), „grobgranulär“
βA4	Diffuse Plaques	Extrazelluläre Lage, „wattebauschähnliche“ partielle Ablagerungen von β-Amyloid-Protein, kein zentraler Kern, unscharfe Begrenzung (Yaari und Corey-Bloom 2007)
βA4	Perivaskuläre Plaques	„Ringförmige“ plaqueartige Ablagerungen von β-Amyloid-Protein in Gefäßwänden

2.6 Mittelwertbildung

Zur Datenreduktion und besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse der untersuchten neuropathologischen Erkrankungen untereinander wurde für jedes untersuchte Merkmal der prozentuale Anteil betroffener und nicht betroffener Kerne sowie der Mittelwert der Betroffenheit der unterschiedlichen Thalamuskern in den einzelnen Patientenfällen für das Erkrankungsgruppen-Gesamtkollektiv ermittelt.

2.7 Auf- bzw. Abrunden der Daten

Um eine Verzerrung der durch die Mittelwertbildung (siehe 2.6, Seite 40) resultierenden Daten zu vermeiden, wurde in der verwendeten Betroffenheitsskala, unabhängig von der eingesetzten Färbemethode, auf ein Auf- bzw. Abrunden der Daten verzichtet. Entsprechend wurden Werte ≥ 0 und < 1 als unversehrt, Werte ≥ 1 und < 2 als gering, Werte ≥ 2 und < 3 als mäßig, Werte ≥ 3 und < 4 als deutlich sowie Werte ≥ 4 als stark eingestuft.

2.8 Klinische Daten

Nach Abschluss der neuropathologischen Auswertung erfolgte auf Grundlage des Archivs des Neuropathologischen Institutes sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG eine deskriptive Erhebung patientenbezogener Parameter (Erkrankungsalter, Sterbealter, Erkrankungsdauer, Geschlecht, Symptome) anhand der Patientenakten bzw. Sektionsprotokolle (soweit verfügbar). Für die Parameter Erkrankungsalter, Sterbealter und Erkrankungsdauer wurde der Mittelwert sowie die Standardabweichung für das Gesamtkollektiv ermittelt. Die erhobenen Daten wurden tabellarisch für die jeweilige Erkrankung zusammengefasst (siehe 6.3 Anhang, Seite 106-111).

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Auswertung

3.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv vorliegender Arbeit umfasst 26 Fälle sechs neurodegenerativer Erkrankungen, die im Zeitraum von 2002 bis 2009 vom Neuropathologischen Institut der UMG im Rahmen des Brain-Net untersucht wurden.

3.1.2 Neuropathologische Erkrankungen und untersuchte Patientenfälle

Drei neuropathologische Erkrankungen sind der Gruppe der α -Synuklein-Aggregationserkrankungen (MSA, M. Parkinson, DLB), eine der Gruppe der Tau-Aggregationserkrankungen mit β -Amyloidablagerungen (M. Alzheimer) und zwei der Gruppe der Tau-Aggregationserkrankungen ohne β -Amyloidablagerungen (PSP, FTD) zuzuordnen. In den Erkrankungsgruppen konnten folgende Patientenfälle ausgewertet werden:

Tabelle 15: Patientenfälle

Erkrankung	Patientenfälle	Anteil am Gesamtkollektiv
MSA	BN-175	4 %
M. Parkinson	BN-281, BN-314, BN-338, BN-343, BN-347	19 %
DLB	BN-152, BN-153, BN-161, BN-162, BN-181, BN-191, BN-282, BN-309	31 %
M. Alzheimer	BN-158, BN-182, BN-198, BN-202, BN-246, BN-283	23 %
PSP	BN-150, BN-219, BN-313	11,5 %
FTD	BN-151, BN-216, BN-271	11,5 %

3.1.3 Personenbezogene Daten

Die Erhebung der personenbezogenen Daten gestaltete sich schwierig. Da die Patienten in den behandelnden Kliniken und Praxen keinem einheitlichen klinischen Untersuchungsprotokoll unterzogen wurden, weichen die Aktenführung und der Informationsgehalt zwischen den Patienten stark auseinander. Bei neun Patienten (BN-150, BN-152, BN-161, BN-182, BN-191, BN-202, BN-309, BN-338, BN-347) lagen lediglich Sektionsprotokolle vor, bei zwei Patienten (BN-198, BN-216) waren keine Unterlagen (Akte, Sektionsprotokoll) verfügbar. Entsprechend können bei diesen Patienten keine oder nur unvollständige Angaben zu Krankheitsbeginn, Dauer und klinischen Parametern gemacht werden. Unter

dem Aspekt einer retrospektiven Analyse anhand inkonstant erhobener klinischer Daten wurden nur vollständige Parameter berücksichtigt.

3.1.3.1 Klinische Daten und Symptome der MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde ein männlicher Patient (100 % des Patientenkollektivs) ausgewertet. Der Krankheitsbeginn lag bei 65 Jahren, das Sterbealter bei 70 Jahren, die Erkrankung dauerte fünf Jahre. Die Auswertung der Patientenakte ergab nachfolgende Symptome: Progrediente Bewegungsverlangsamung, Haltungseinschränkungen bis zur Gehunfähigkeit und Notwendigkeit eines Rollstuhls, Rigor, Zahnradphänomen, Retropulsions-tendenz, Dysdiadochokinese, Myoklonien, progrediente L-DOPA-Resistenz und Harnin-kontinenz. Ein Tremor lag nicht vor. Der Patient verstarb infolge einer Aspiration und Herz-Kreislaufversagens (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 16-17, Seite 106).

3.1.3.2 Klinische Daten und Symptome der M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurden insgesamt fünf männliche Patienten (100 % des Pa-tientenkollektivs) ausgewertet. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 62,33 ($\pm 6,79$) Jah-ren, das Sterbealter im Mittel bei 72,2 ($\pm 5,41$) Jahren, die Erkrankung dauerte im Mittel 13 ($\pm 5,71$) Jahre. Die Auswertung der Patientenunterlagen ergab nachfolgende Symptome: Tremor, Fallneigung, Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Demenz lagen bei drei Pa-tienten vor. Rigor, Gangstörungen, Brady-, Dysdiadochokinese, Hypersalivation, Ataxie, psychomotorische Verlangsamung, Aggressionen, Unruhe, Desorientierung, Krampfanfäl-le, Gedächtnisstörungen, Psychosen und eine Polyneuropathie lagen bei zwei Patienten vor. Drei Patienten verstarben an Herz-Kreislaufversagen, je ein Patient an den Folgen eines Apoplex und einer Pneumonie (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 18-19, Seite 107).

3.1.3.3 Klinische Daten und Symptome der DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden insgesamt acht Patienten (100 % des Patientenkollektivs) aus-gewertet, wovon vier Patienten weiblichen und vier Patienten männlichen Geschlechts wa-ren. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 64 ($\pm 6,51$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 76 ($\pm 6,68$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel 9,25 ($\pm 1,47$) Jahre. Die Auswer-tung der Patientenunterlagen ergab nachfolgende Symptome: Demenz und Gedächtnisstö-rungen lagen bei sieben Patienten, Parkinsonsymptomatik und Rigidität bei sechs Patienten vor. Gangstörungen, eingeschränkte Beweglichkeit, psychomotorische Unruhe und De-pressionen fanden sich bei fünf Patienten, Konzentrations- und Sprachstörungen bei vier Patienten. Hirnorganisches Psychosyndrom, Bettlägerigkeit, Brady-, Dysdiadochokinese,

extrapyramidal-motorische Störungen, Halluzinationen, Vigilanzfluktuationen, Abgeschlagenheit, Tagesmüdigkeit und Aggressionen lagen bei drei Patienten vor. Je zwei Patienten litten unter Rigor, Retropulsion, paradoxer Neuroleptikareaktion, Spastik, Schlafstörungen, Antriebslosigkeit und Hypomimie. Ein Patient war initial unter der Verdachtsdiagnose CJD, je ein Patient unter der Verdachtsdiagnose M. Parkinson und M. Alzheimer bzw. M. Parkinson und MSA sowie drei Patienten unter der Verdachtsdiagnose M. Parkinson behandelt wurden. Drei Patienten verstarben an einer Pneumonie. Bei fünf Patienten war die Todesursache nicht zu ermitteln (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 20-21, Seite 108).

3.1.3.4 Klinische Daten und Symptome der M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden insgesamt fünf von sechs Patienten (83,33 % des Patientenkollektivs) ausgewertet. Bei einem Patienten (16,66 % des Patientenkollektivs) standen keine Unterlagen (Akte, Sektionsprotokoll) zur Verfügung. Drei Patienten waren weiblichen und drei Patienten männlichen Geschlechts. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 68,67 ($\pm 13,27$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 71,66 ($\pm 16,63$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel 5,33 ($\pm 0,47$) Jahre. Die Auswertung der Patientenunterlagen ergab nachfolgende Symptome: Demenz und Gedächtnisstörungen lagen bei fünf Patienten, Ataxie bei vier Patienten vor. Drei Patienten beklagten Gangstörungen, zwei Patienten Apraxie, Gewichtsverlust, Myoklonien, Niereninsuffizienz und Parkinsonsymptome. Bei zwei Patienten war der Verdacht auf (V.a.) CJD gestellt wurden. Je ein Patient verstarb in Folge einer Sepsis, eines Infarktes und einer Pneumonie. Bei drei Patienten war die Todesursache nicht zu ermitteln (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 22-23, Seite 109).

3.1.3.5 Klinische Daten und Symptome der PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden insgesamt drei Patienten (100 % des Patientenkollektivs) ausgewertet, wovon zwei Patienten weiblichen und ein Patient männlichen Geschlechts waren. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 66 ($\pm 3,26$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 74 ($\pm 7,78$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel acht ($\pm 4,54$) Jahre. Die Auswertung der Patientenunterlagen ergab nachfolgende Symptome: Blickparese bzw. Sehstörungen lagen bei drei Patienten vor, Gedächtnisstörungen, Demenz, Konzentrationsstörungen, psychomotorische Verlangsamung, Wortfindungsstörungen, Gewichtsverlust, Antriebsstörung, Depression, Gleichgewichtsstörungen, sozialer Rückzug, Gangstörungen, Stürze und Schriftbildveränderungen bei zwei Patienten. Ein Patient starb an den Folgen einer Pneumonie und einer infolge HerzKreislaufversagens. Bei einem Patienten war die Todesursache nicht zu ermitteln (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 24-25, Seite 110).

3.1.3.6 Klinische Daten und Symptome der FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden insgesamt zwei von drei männlichen Patienten (66,66 % des Patientenkollektivs) ausgewertet. Bei einem Patienten (33,33 % des Patientenkollektivs) standen keine Unterlagen (Akte, Sektionsprotokoll) zur Verfügung. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 26,5 ($\pm 7,5$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 44 ($\pm 2,82$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel 18,5 ($\pm 10,5$) Jahre. Die Auswertung der Patientenunterlagen ergab nachfolgende Symptome: Soziale Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Verflachung, geringe Spontanität, Antriebsstörung, Interessenlosigkeit, Konzentrationsstörungen, Eingliederungsprobleme, Kontaktschwierigkeiten, Einzelgängertum, sozialer Rückzug, Ausbildungsabbruch bzw. Arbeitsverlust, Essstörungen, Vernachlässigung der Körperhygiene, psychiatrische Auffälligkeiten, Debilität und Infantilität lagen bei zwei Patienten vor. Ein Patient wies eine geistige Minderbegabung sowie ein erlittenes SHT auf, ein weiterer Patient einen nachgewiesenen Defekt auf Chromosom 17. Ein Patient verstarb an den Folgen einer Pneumonie. Bei zwei Patienten war die Todesursache nicht ermittelbar (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 26-27, Seite 111).

3.2 Neuropathologische Auswertung

Die Thalamusregion konnte bei 26 Patientenfällen histopathologisch untersucht werden, wobei nicht bei jedem Patientenfall sämtliche der in vorliegender Arbeit unterschiedenen zehn Kerngruppen (anteriore-, mediale-, Mittellinien-, intralaminäre, ventrale- und pulvinäre-Kerngruppe, CG, STN, H und R) mit insgesamt 30 Thalamuskernen ausgewertet werden konnte. Zur besseren Veranschaulichung der gewonnenen Daten, mit dem Ziel des Herausarbeitens eines krankheitsspezifischen Schädigungsmusters im Thalamus, werden im Ergebnis der prozentuale Anteil der geschädigten und nicht geschädigten Kerne am Gesamtkollektiv der ausgewerteten Kerne einer Erkrankungsgruppe dargestellt. Zudem werden, mit Ausnahme der lediglich einen Fall umfassenden MSA-Gruppe, die Mittelwerte der einzelnen Erkrankungsgruppen für jeden ausgewerteten Kern als Gesamtergebnis aufgeführt. Auffällige Werte, die sich lediglich in einzelnen Patientenfällen nachweisen lassen, jedoch im Gesamtergebnis keine Berücksichtigung finden, werden im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung für den untersuchten Parameter mit aufgeführt. Die Ergebnisse im Gesamtgruppenvergleich werden zu Beginn graphisch dargestellt.

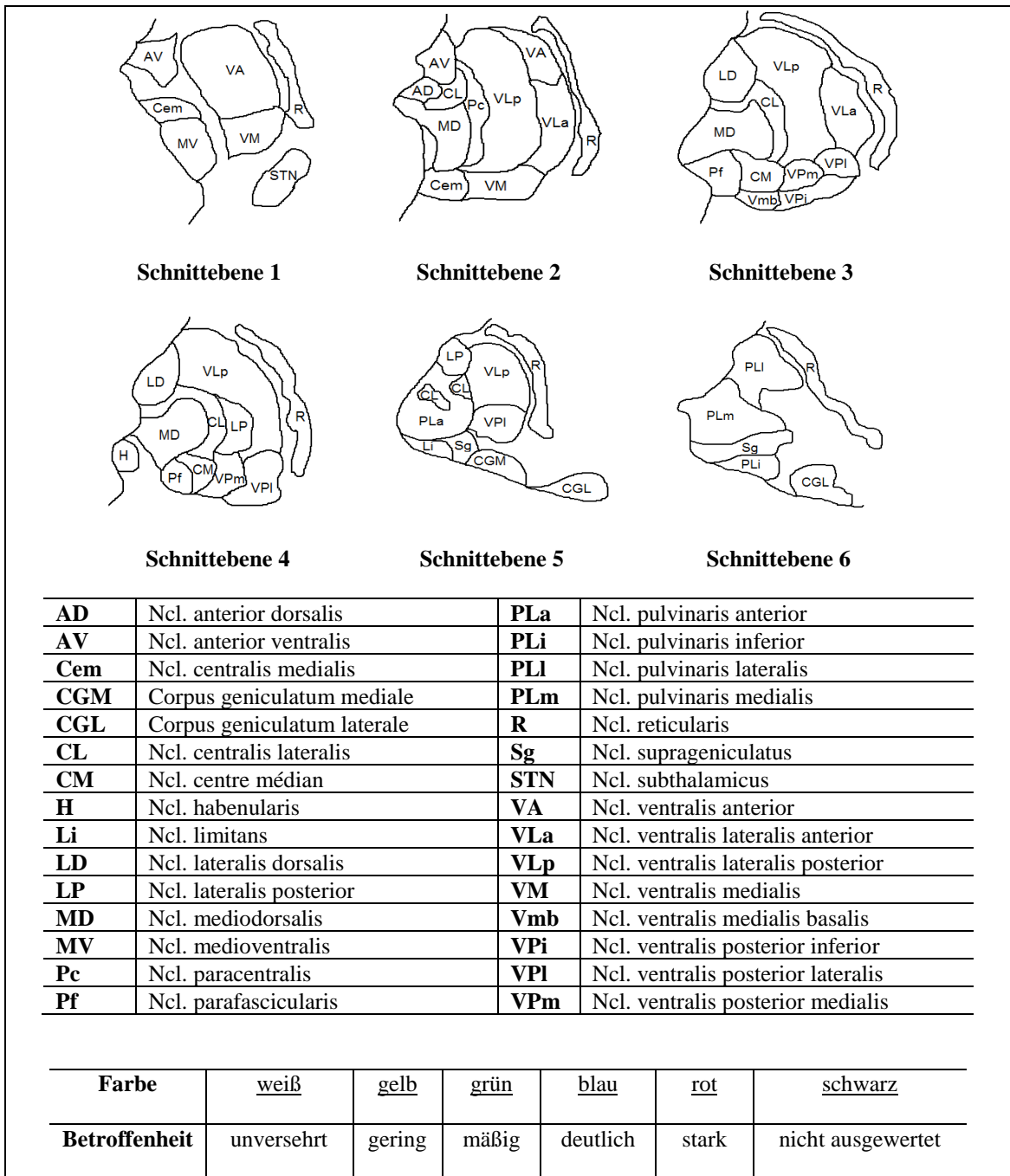


Abbildung 2: Thalamusschnittebenen (Koronarebene) und Kernnomenklatur (modifiziert nach Hirai und Jones 1989, Seite 4 und Seite 32)

3.2.1 Gesamtergebnis histopathologischer Veränderungen (H/E-Färbung)

3.2.1.1 Matrix

MSA-Gruppe

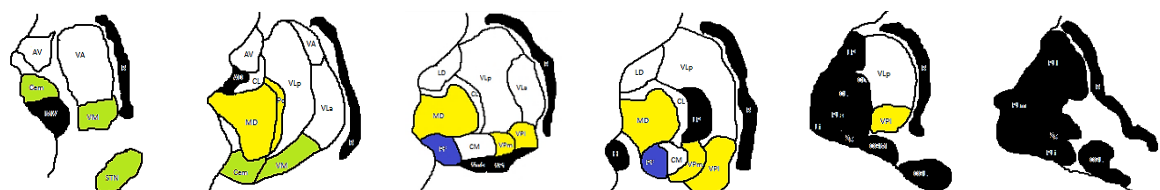


Abbildung 3: Matrixschädigungen in der MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall ausgewertet. Insgesamt konnten 15 Kerne untersucht werden. 8/15 Kernen (53 %) zeigen Schädigungen in der Matrix, 7/15 Kernen (47 %) sind nicht betroffen. Die intralaminäre Kerngruppe ist in Pf deutlich, in Cem mäßig und in Pc gering geschädigt. CL und CM sind unversehrt. Die ventrale Kerngruppe ist in VM mäßig, in VPM und VPL gering, in den übrigen Kernen nicht geschädigt. STN zeigt mäßige Matrixveränderungen, MD geringe. Die anteriore Kerngruppe ist nicht geschädigt.

M. Parkinson-Gruppe

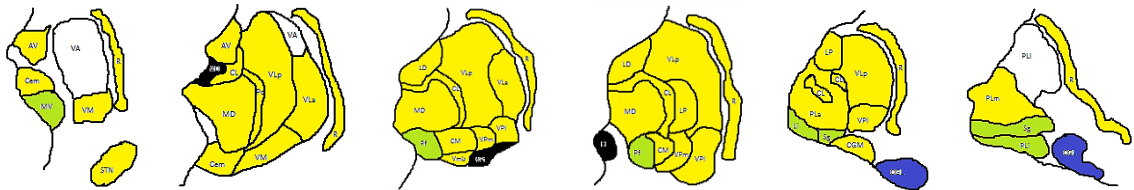


Abbildung 4: Matrixschädigungen in der M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurden 5/5 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 111 Kerne untersucht werden. 86/111 Kernen (77,5 %) zeigen Schädigungen der Matrix, 25/111 Kernen (22,5 %) sind nicht betroffen. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen in CGL mit deutlicher Matrixschädigung. CGM ist gering geschädigt. Die intralaminäre Gruppe ist in Pf, Li und Sg mäßig geschädigt, die übrigen Kerne der Gruppe gering. Die pulvinäre Kerngruppe ist in PLi mäßig, in den übrigen Kernen, mit Ausnahme des unversehrten PLI, gering geschädigt. STN, die anteriore und ventrale Kerngruppe, mit Ausnahme des unversehrten VA, MD und R sind gering verändert.

DLB-Gruppe



Abbildung 5: Matrixschädigungen in der DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden 8/8 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 193 Kerne untersucht werden. 126/193 Kernen (65,3 %) zeigen Schädigungen der Matrix, 67/193 Kernen (34,7 %) sind nicht betroffen. Im Gesamtergebnis ergibt sich die auffälligste Matrixveränderung mit mäßigem Schädigungsgrad in MV, CM, Li, CGL, STN und H. MD und die übrige intralaminäre Gruppe, mit Ausnahme des unversehrten Sg, zeigen ein konstant geringes Schädigungsmuster. In der ventralen Gruppe sind die Kerne VM, VLa, VPM und VPL gering geschädigt. Die übrigen Kerne sind unversehrt. Die pulvinäre Gruppe ist nur in

PLi und PLm gering, in den übrigen Kernen nicht geschädigt. CGM zeigt geringe, die anteriore Kerngruppe keine Schädigungen.

M. Alzheimer-Gruppe

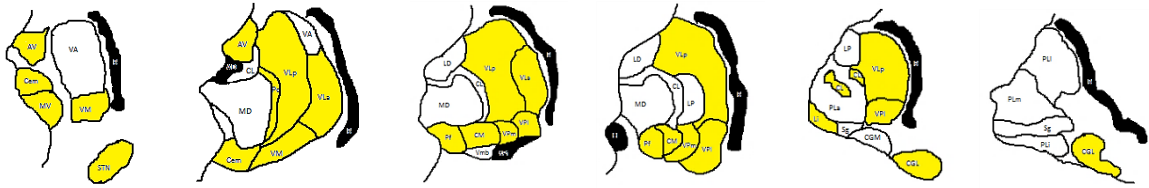


Abbildung 6: Matrixschädigungen in der M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer Gruppe wurden 6/6 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 126 Kerne untersucht werden. 77/126 Kernen (61,11 %) zeigen Schädigungen der Matrix, 49/126 Kernen (38,88 %) sind nicht betroffen. Im Gesamtergebnis ergibt sich ein geringes Schädigungsmuster in AV, MV, dem überwiegenden Teil der intralaminären und ventralen Kerngruppe, CGL und STN. LD, MD, die intralaminären Kerne CL und Sg, VA, die pulvinäre Kerngruppe und CGM sind nicht geschädigt. AD wurde nicht ausgewertet.

PSP-Gruppe



Abbildung 7: Matrixschädigungen in der PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 62 Kerne untersucht werden. 43/62 Kernen (69,35 %) zeigen Schädigungen der Matrix, 19/62 Kernen (30,65 %) sind nicht betroffen. Im Gesamtergebnis ergibt sich eine deutliche Schädigung von STN, eine mäßige von MV, den intralaminären Kernen Pf und CM, VPm, den CG und H. Die übrigen Kerne der intralaminären und ventralen Gruppe, mit Ausnahme der unverletzten Cem, CL, VLp und Vmb, sind gering betroffen. Die anteriore Kerngruppe ist nur in LD, die pulvinäre nur in PLi gering, ansonsten wie MD nicht geschädigt.

FTD-Gruppe

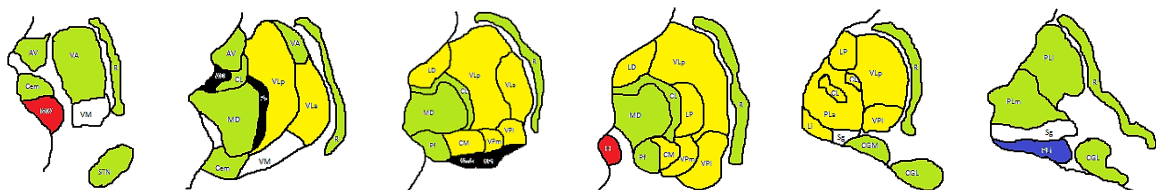


Abbildung 8: Matrixschädigungen in der FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 52 Kerne untersucht werden. 43/52 Kernen (82,69 %) zeigen Matrixschädigungen, 9/52 Kernen (17,31 %) sind nicht betroffen. Die Matrixveränderungen in FTD sind im Vergleich der Erkrankungen am schwersten ausgeprägt. Im Gesamtergebnis ergibt sich eine starke Schädigung von MV und H. PLi ist deutlich, PLl und PLm mäßig betroffen. Zudem zeigen AV, MD, die intralaminären Kerne Cem, CL und Pf, VA, die CG, STN, H und R mäßige Matrixschäden. Die übrigen Kerne sind, mit Ausnahme der unversehrten Sg und VM, gering betroffen.

3.2.1.2 Gliose

MSA-Gruppe



Abbildung 9: Gliose in der MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall ausgewertet. Insgesamt konnten 15 Kerne untersucht werden. 14/15 Kernen (93,33 %) zeigen gliotische Veränderungen, 1/15 Kernen (6,66 %) ist nicht geschädigt. Die auffälligsten Veränderungen finden sich in den intralaminären Kernen mit deutlicher Schädigung in CL, mäßiger in Cem, Pf und CM sowie geringer in Pc. In der anterioren Gruppe ist einzig LD mäßig geschädigt, AV ist unversehrt. Zudem findet sich eine mäßige Gliose in MD und STN. Die ventrale Gruppe ist überwiegend gering geschädigt, wobei VM und VPI mit mäßigen gliotischen Veränderungen dominieren. Die pulvinäre Kerngruppe konnte nicht ausgewertet werden.

M. Parkinson-Gruppe

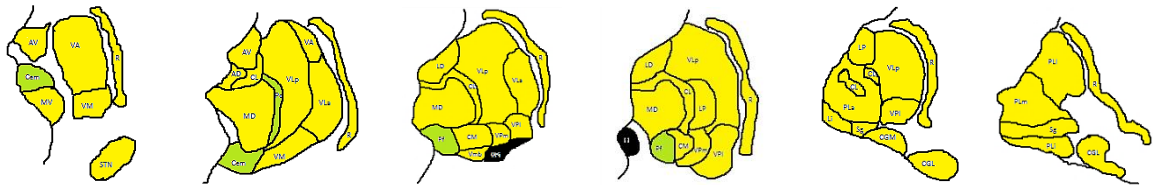


Abbildung 10: Gliose in der M. Parkinson-Gruppe

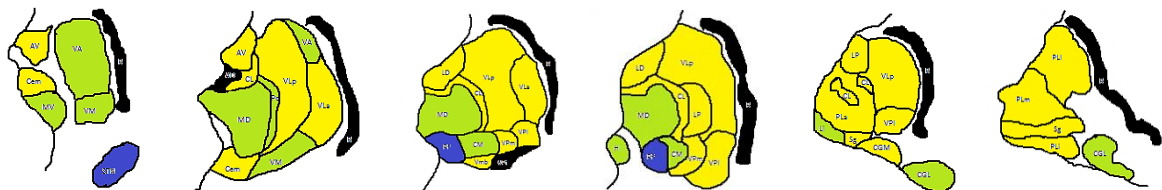
In der M. Parkinson-Gruppe wurden 5/5 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 112 Kerne untersucht werden. 95/112 Kernen (84,82 %) zeigen gliotische Veränderungen, 17/112 Kernen (15,17 %) sind nicht betroffen. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit mäßiger Gliose in MV, Sg, PLi und CGL. VM, VLa und VPI, CGM und H sind nicht betroffen. Die übrigen Thalamuskern zeigen eine geringe Gliose.

DLB-Gruppe**Abbildung 11: Gliose in der DLB-Gruppe**

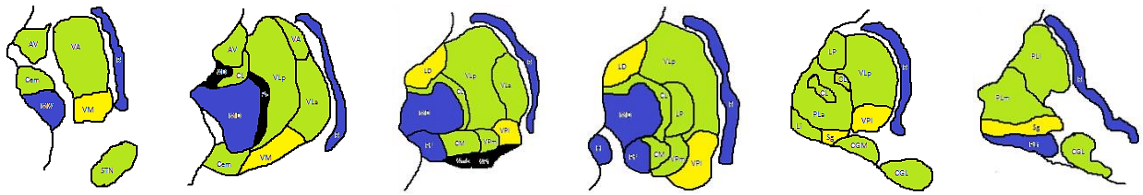
In der DLB-Gruppe wurden 8/8 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 200 Kerne untersucht werden. 171/200 Kernen (85,50 %) zeigen gliotische Veränderungen, 29/200 Kernen (14,50 %) sind nicht betroffen. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit mäßiger Gliose in MV, Pf, Li und PLi. Die übrigen Thalamuskern sind, mit Ausnahme der unversehrten Sg und R, gering gliotisch geschädigt.

M. Alzheimer-Gruppe**Abbildung 12: Gliose in der M. Alzheimer-Gruppe**

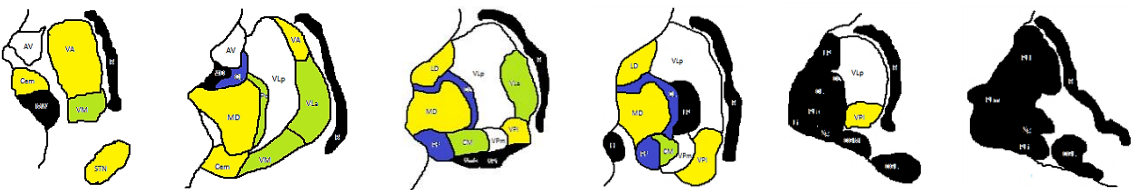
In der M. Alzheimer Gruppe wurden 6/6 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 138 Kerne untersucht werden. 123/138 Kernen (89,13 %) zeigen gliotische Veränderungen, 15/138 Kernen (10,87 %) sind nicht geschädigt. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen in den mäßig geschädigten intralaminären Kernen Cem, Pc und Pf. Die übrigen Thalamuskern zeigen eine geringe Gliose.

PSP-Gruppe**Abbildung 13: Gliose in der PSP-Gruppe**

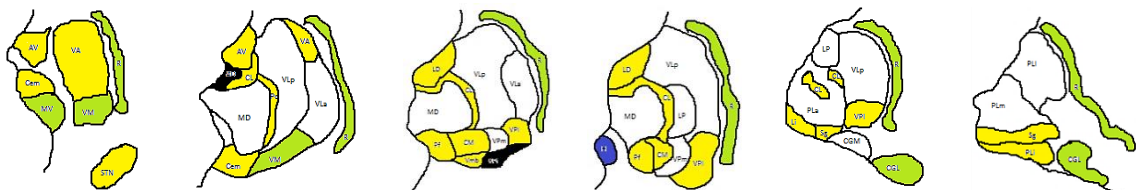
In der PSP-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 64 Kerne ausgewertet werden. 59/64 Kernen (92,18 %) zeigen gliotische Veränderungen, 5/64 Kernen (7,81 %) sind nicht geschädigt. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit deutlichen Schädigungen in STN und Pf. Die intralaminären Kerne Pc, CM und Li, die ventralen Kerne VA und VM, MD, MV, CGL und H weisen eine mäßige Gliose auf. Die übrigen Thalamuskern sind gering gliotisch verändert.

FTD-Gruppe**Abbildung 14: Gliose in der FTD-Gruppe**

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 57 Kerne untersucht werden. Alle 57 Kerne (100 %) zeigen gliotische Veränderungen. In der Zusammenschau der untersuchten Erkrankungen ist die Gliose in der FTD-Gruppe am stärksten ausgeprägt. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen in den deutlich geschädigten Kernen MD, MV, Pf, PLi, H und R. Mit Ausnahme der gering veränderten Kerne LD, Sg, VM und VPI zeigen die übrigen Thalamuskern eine mäßige Gliose.

3.2.1.3 Nervenzellverlust**MSA-Gruppe****Abbildung 15: NZ-Verlust in der MSA-Gruppe**

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall ausgewertet. Insgesamt konnten 15 Kerne untersucht werden. 12/15 Kernen (80 %) zeigen NZ-Verluste, 3/15 Kernen (20 %) sind nicht betroffen. Die auffälligsten NZ-Verluste finden sich in der intralaminären Gruppe, wobei CL und Pf deutlich, Pc und CM mäßig sowie Cem gering geschädigt sind. Die ventrale Gruppe ist in VM und VLa mäßig, in VA und VPI gering, in VLp und VPM nicht geschädigt. LD, MD und STN zeigen geringe NZ-Verluste. AV ist unversehrt.

M. Parkinson-Gruppe**Abbildung 16: NZ-Verlust in der M. Parkinson-Gruppe**

In der M. Parkinson-Gruppe wurden 5/5 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 113 Kerne untersucht werden. 81/113 Kernen (71,68 %) zeigen NZ-Verluste, 32/113 Kernen

(28,32 %) sind nicht geschädigt. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche NZ-Verluste in H, mäßige in MV, CGL, R und VM. Die anterioren und intralaminären Kerne, VA, VPI, Vmb und STN sind gering geschädigt. Die übrigen Thalamuskernkerne erscheinen unversehrt.

DLB-Gruppe



Abbildung 17: NZ-Verlust in der DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden 8/8 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 200 Kerne untersucht werden. 132/200 Kernen (66 %) zeigen NZ-Verluste, 68/200 Kernen (34 %) sind nicht geschädigt. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit mäßigen NZ-Verlusten in MV, AD und PLi. Die anteriore und pulvinäre Kerngruppe sind, mit Ausnahme geringer NZ-Verluste in PLm, unversehrt. Die intralaminäre Kerngruppe, mit Ausnahme des unversehrten Sg, die ventralen Kerne VM, VLa und VPi, STN, H und R sind gering geschädigt. Die übrigen Kerne zeigen keine NZ-Verluste.

M. Alzheimer-Gruppe



Abbildung 18: NZ-Verlust in der M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer Gruppe wurden 6/6 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 137 Kerne untersucht werden. 91/137 Kernen (66,43 %) zeigen NZ-Verluste, 46/137 Kernen (33,57 %) sind nicht geschädigt. Im Gesamtergebnis ergeben sich mäßige NZ-Verluste in AD und VM. MV, die intralaminären Kerne Cem, Pc, Pf, CM und Li, die ventralen Kerne VLa und VPI, PLi, CGL und R sind gering betroffen. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

PSP-Gruppe

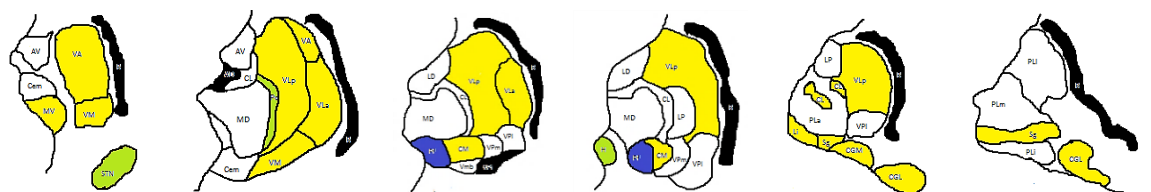


Abbildung 19: NZ-Verlust in der PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 64 Kerne untersucht werden. 40/64 Kernen (62,50 %) zeigen NZ-Verluste, 24/64 Kernen (37,50 %) sind nicht geschädigt. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen in der intralaminären Gruppe, wobei Pf deutlich und Pc mäßig geschädigt ist. Mäßige NZ-Verluste finden sich zudem in STN und H. MV, die intralaminären Kerne CM, CL-Inseln, Li und Sg, die motorischen Thalamuskern und die CG sind gering betroffen. MD, Cem und CL, die anteriore, pulvinäre und die ventral-posteriore Kerngruppe sind unversehrt.

FTD-Gruppe

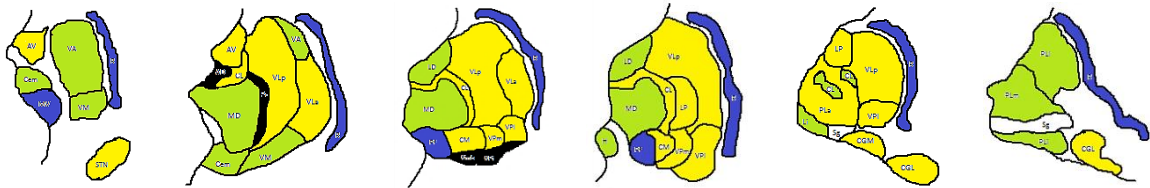


Abbildung 20: NZ-Verlust in der FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 56 Kerne untersucht werden. 48/56 Kernen (85,72 %) zeigen NZ-Verluste, 8/56 Kernen (14,28 %) sind nicht geschädigt. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit deutlichen NZ-Verlusten in MV, Pf und R. LD, MD, die intralaminären Kerne Cem, CL-Inseln und Li, die ventralen Kerne VA und VM, die pulvinären Kerne PLi, PLl und PLm sowie H zeigen mäßige Schädigungen. Die übrigen Thalamuskern sind gering geschädigt.

3.2.2 Gesamtergebnis pathologischer Ablagerungen (Immunhistologie)

3.2.2.1 Tangles/Neuriten (AT8)

MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall ausgewertet. 15 Kerne konnten untersucht werden. MD zeigt als einziger Kern (6,66 %) Neuriten. 14/15 Kernen (93,33 %) sind ablagerungsfrei.

M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurde 1/5 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 20 Kerne untersucht werden. 20/20 Kernen (100 %) sind frei von Tangles und Neuriten.

DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden 6/8 Fällen ausgewertet. 131 Kerne konnten untersucht werden. 61/131 Kernen (46,56 %) zeigen Tau-Ablagerungen, 70/131 Kernen (53,44 %) sind ablagerungsfrei. In der Einzelauswertung sind 2/6 Fällen (BN-191, BN-309) ablagerungsfrei. 1/6 Fällen (BN-162) weist in MV, Cem und Pf Tangles, in AV Tangles und Neuriten auf.

Die übrigen Kerne sind ablagerungsfrei. 1/6 Fällen (BN-152) zeigt in AV, Pf, VPl, PLa, PLi, PLm, LP und STN, 1/6 Fällen (BN-181) in Vmb und CGM Neuriten. Tangles finden sich in 1/6 Fällen (BN-152) in CL und VLp, in 1/6 Fällen (BN-153) in VPl, in 1/6 Fällen (BN-181) in PLa und CGL sowie in 2/6 Fällen (BN-153, BN-181) in CL-Inseln. Die übrigen Kerne in 3/6 Fällen (BN-152, BN-153, BN-181) zeigen Tangles und Neuriten.

M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden 5/6 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 94 Kerne untersucht werden. 69/94 Kernen (73,40 %) zeigen Tau-Ablagerungen, wovon 16/94 Kernen (17,02 %) Tangles, 19/94 Kernen (20,21 %) Neuriten und 34/94 Kernen (36,17 %) Tangles und Neuriten aufweisen. 25/94 Kernen (26,60 %) sind ablagerungsfrei. In der Einzelauswertung ist 1/5 Fällen (BN-158) mit Ausnahme von Tangles in Pf und CM ablagerungsfrei. Je 1/5 Fällen (BN-283, BN-198) weist, mit Ausnahme solitärer Tangles in Pf bzw. LD, in sämtlichen Kernen Tangles und Neuriten auf. 2/5 Fällen (BN-202, BN-246) zeigen in VPl, LP, CGM, STN solitär Tangles, in MV, VLp und PLi solitär Neuriten sowie in LD Tangles und Neuriten. 1/5 Fällen (BN-202) zeigt in AV und CM Tangles, in Cem, Pf, Li, VA und VM Neuriten sowie in CL-Inseln und Vmb Tangles und Neuriten. 1/5 Fällen (BN-246) zeigt in CeM Tangles, in AV, AD, MD, CM, VLa, PLa, PLi, PLl und PLm Neuriten sowie in Pf Tangles und Neuriten. Die Kerne CL, Li, Sg und VM sind unversehrt.

PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurde 1/3 Fällen mit insgesamt sieben Kernen untersucht. 3/7 Kernen (42,85 %) zeigen Tangles in MV, Pc und VA. 4/7 Kernen (57,15 %) sind ablagerungsfrei.

FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 20 Kerne untersucht werden. 11/20 Kernen (55 %) zeigen Tau-Ablagerungen, wovon 3/20 Kernen (15 %) Tangles, 2/20 Kernen (10 %) Neuriten und 6/20 Kernen (30 %) Tangles und Neuriten aufweisen. 9/20 Kernen (45 %) sind ablagerungsfrei. In der Einzelfallauswertung ist 1/3 Fällen (BN-216) frei von Ablagerungen. 1/3 Fällen (BN-151) zeigt solitär Tangles in LD. In 1/3 Fällen (BN-271) finden sich Tangles in VM und STN, Neuriten in Cem und CM sowie Tangles und Neuriten in der anterioren Kerngruppe, MD, MV, CL und Pf.

3.2.2.2 Tau-Reaktivität (RD3/RD4)

MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall ausgewertet. Insgesamt konnten 15 Kerne untersucht werden. 15/15 Kernen (100 %) sind frei von Ablagerungen.

M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurden 2/5 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 41 Kerne untersucht werden. 41/41 Kernen (100 %) sind frei von Ablagerungen.

DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden 7/8 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 174 Kerne untersucht werden. 128/174 Kernen (73,56 %) zeigen RD3-/RD4-positive Ablagerungen, wovon 27/174 Kernen (15,51 %) RD3-positiv, 28/174 Kernen (16,09 %) RD4-positiv und 73/174 Kernen (41,95 %) RD3- und RD4-positiv sind. 46/174 Kernen (26,44 %) sind frei von Ablagerungen. In der Einzelauswertung zeigt 1/7 Fällen (BN-282) in sämtlichen Thalamuskernen RD3-positive-, 1/7 Fällen (BN-152) in sämtlichen Thalamuskernen RD4-positive- und 3/7 Fällen (BN-153, BN-162, BN-181) in sämtlichen Thalamuskernen RD3- und RD4-positive Ablagerungen. 2/7 Fällen (BN-191, BN-309) sind ablagerungsfrei.

M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden 5/6 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 121 Kerne untersucht werden. 121/121 Kernen (100 %) zeigen RD3-/RD4-positive Ablagerungen, wovon 47/121 Kernen (38,84 %) RD3-positiv, 25/121 Kernen (20,66 %) RD4-positiv und 49/121 Kernen (40,49 %) RD3- und RD4-positiv sind. In der Einzelfallauswertung zeigen 2/5 Fällen (BN-158, BN-246) in sämtlichen Thalamuskernen RD3-positive-, 1/5 Fällen (BN-182) in sämtlichen Thalamuskernen RD4-positive- und 2/5 Fällen (BN-198, BN-283) in sämtlichen Thalamuskernen RD3- und RD4-positive Ablagerungen.

PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 63 Kerne untersucht werden. 63/63 Kernen (100 %) zeigen RD3-/RD4-positive Ablagerungen, wovon 56/63 Kernen (88,88 %) RD4-positiv und 7/63 Kernen (11,11 %) RD3- und RD4-positiv sind. In der Einzelauswertung zeigen 2/3 Fällen (BN-150, BN-313) in sämtlichen Kernen RD4-positive Ablagerungen. 1/3 Fällen (BN-219) zeigt in AV, MV, Cem, Pc, VA, VM und STN RD3- und RD4-positive-, in den übrigen Thalamuskernen RD4-positive Ablagerungen.

FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 57 Kerne untersucht werden. 35/57 Kernen (61,40 %) zeigen RD3/RD4-positive Ablagerungen, wovon 1/57 Kernen (1,75 %) RD3-positiv, 23/57 Kernen (40,35 %) RD4-positiv und 11/57 Kernen (19,29 %) RD3- und RD4-positiv sind. 22/57 Kernen (38,60 %) sind ablagerungsfrei. In der Einzelfallauswertung ist 1/3 Fällen (BN-216) in sämtlichen Thalamuskernen ab-

lagerungsfrei. 1/3 Fällen (BN-151) zeigt in sämtlichen Thalamuskernen RD4-positive-, 1/3 Fällen (BN-271) in sämtlichen Thalamuskernen RD3- und RD4-positive Ablagerungen.

3.2.3 Gesamtergebnis pathologischer Ablagerungen (PET-Blot)

3.2.3.1 α -Synuklein-Ablagerungen (4B12)

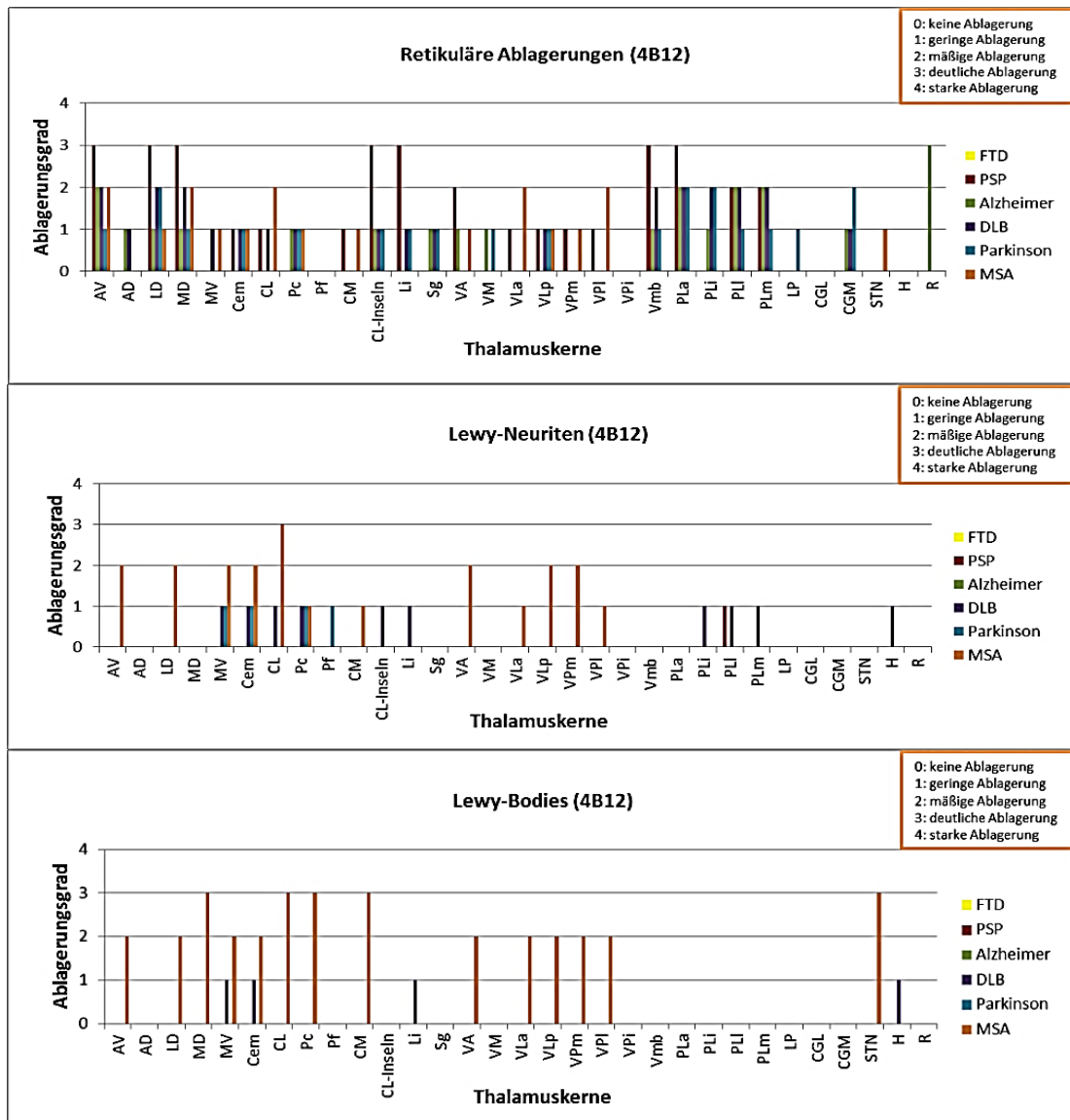


Abbildung 21: Verteilung der α -Synuklein-Ablagerungen (4B12)

MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall mit insgesamt 14 Kernen ausgewertet.

Retikuläre Ablagerungen: 14/14 Kernen (100 %) zeigen retikuläre Ablagerungen. Die auffälligsten Veränderungen in Form mäßiger retikulärer Ablagerungen finden sich in AV, MD, CL, VLa und VPI. Die übrigen Kerne zeigen geringe retikuläre Ablagerungen.

Lewy-Neuriten: 12/14 Kernen (85,71 %) zeigen Lewy-Neuriten, 2/14 Kernen (14,29 %) sind ablagerungsfrei. CL ist mit deutlichen Ablagerungen auffälligster Kern. Cem, AV, LD, MV sowie die ventralen Kerne VA, VLp und VPm sind mäßig betroffen. Geringe Ablagerungen zeigen Pc, CM, VL a und VPl. MD und STN sind ablagerungsfrei.

Lewy-Bodies: 14/14 Kernen (100 %) zeigen Lewy-Bodies. MD, STN und die intralaminären Kerne CL, Pc und CM zeigen deutliche Ablagerungen. AV, LD, MV, Cem sowie die ventrale Kerngruppe sind mäßig von Lewy-Bodies betroffen.

M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurden 5/5 Fällen mit insgesamt 110 Kernen ausgewertet.

Retikuläre Ablagerungen: 70/110 Kernen (63,63 %) zeigen retikuläre Ablagerungen, 40/110 Kernen (36,36 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich mäßige retikuläre Ablagerungen in LD, PLa, PLi und CGM. AV, MD, die intralaminären Kerne Cem, Pc, CL-Inseln, Li und Sg, die ventralen Kerne VM, VLp und Vmb sowie die verbleibenden pulvinären Kerne sind gering betroffen. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

Lewy-Neuriten: 43/110 Kernen (39,10 %) zeigen Lewy-Neuriten, 67/110 Kernen (60,90 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis zeigen sich geringe Ablagerungen in Cem, Pc, Pf und MV. Die übrigen Thalamuskernkerne weisen keine Lewy-Neuriten auf.

Lewy-Bodies: 14/110 Kernen (12,73 %) zeigen Lewy-Bodies. Pf ist mit mäßigen (BN-343) bzw. geringen (BN-338) Ablagerungen auffälligster Kern. LD, MD, VA, Vmb (BN-343), Li, STN (BN-338), MV, Cem (BN-338, BN-343) und CL-Inseln (BN-314, BN-343) weisen geringe Ablagerungen auf. 96/110 Kernen (87,27 %) sind ablagerungsfrei. Das Gesamtgruppenergebnis für Lewy-Bodies ist negativ.

DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden 8/8 Fällen mit insgesamt 194 Kernen ausgewertet.

Retikuläre Ablagerungen: 125/194 Kernen (64,43 %) zeigen retikuläre Ablagerungen, 69/194 Kernen (35,57 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich mäßige Ablagerungen in AV, LD, MD, Vmb sowie der gesamten pulvinären Kerngruppe mit Ausnahme des unversehrten LP. Geringe Ablagerungen finden sich in MV, der intralaminären Gruppe, mit Ausnahme der unversehrten Pf und CM, VLp und CGM. CGL, STN, die übrige ventrale Gruppe und H sind frei von retikulären Ablagerungen.

Lewy-Neuriten: 95/194 Kernen (48,96 %) zeigen Lewy-Neuriten, 99/194 Kernen (51,04 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich geringe Ablagerungen in

MV, der intralaminären Gruppe mit Ausnahme der unversehrten Pf und CM, den pulvinären Kernen PLi, PLl und PLm sowie H. Die übrigen Kerne sind frei von Lewy-Neuriten. Lewy-Bodies: 48/192 Kernen (25 %) zeigen Lewy-Bodies, 144/192 Kernen (75 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit geringen Ablagerungen in MV, Cem, Li und H. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden 6/6 Fällen mit insgesamt 138 Kernen ausgewertet.

Retikuläre Ablagerungen: 68/138 Kernen (49,28 %) zeigen retikuläre Ablagerungen, 70/138 Kernen (50,72 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche Ablagerungen in R, mäßige in AV, PLa, PLl und PLm. Geringe Ablagerungen finden sich in AD, LD, MD, den intralaminären Kernen Pc, CL-Inseln und Sg, den ventralen Kernen VA, VM und Vmb, PLi und CGM. Die übrigen Kerne sind ablagerungsfrei.

Lewy-Neuriten: 9/137 Kernen (6,57 %) zeigen Lewy-Neuriten, wobei diese mäßig in CM (BN-283) sowie gering in CL-Inseln (BN-158, BN-198), MV, PLa (BN-182), VPm, Vmb und PLm (BN-283) nachweisbar sind. 128/137 Kernen (93,43 %) sind unversehrt. Das Gesamtgruppenergebnis für Lewy-Neuriten ist negativ.

Lewy-Bodies: AV (BN-182) zeigt als einziger Kern (0,75 %) geringe Lewy-Bodies. 131/132 Kernen (99,25 %) sind ablagerungsfrei.

PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurde 1/3 Fällen mit insgesamt 20 Kernen ausgewertet.

Retikuläre Ablagerungen: 17/20 Kernen (85 %) zeigen retikuläre Ablagerungen, 3/20 Kernen (15 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche Ablagerungen in den anterioren Kernen AV und LD, MD, den intralaminären Kernen CL-Inseln und Li sowie Vmb. Zudem ist die pulvinäre Gruppe auffällig mit deutlichen Ablagerungen in PLa sowie mäßigen in PLl und PLm betroffen. Die ventrale Kerngruppe zeigt zudem in VA mäßige, in den übrigen Kernen geringe Ablagerungen. Die intralaminären Kerne Cem, CL und CM weisen geringe, Pc und Pf keine retikulären Ablagerungen auf.

Lewy-Neuriten: PLl zeigt als einziger Kern (5 %) geringe Lewy-Neuriten. 19/20 Kernen (95 %) sind ablagerungsfrei.

Lewy-Bodies: 20/20 Kernen (100 %) sind frei von Lewy-Bodies.

FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurde kein Fall bezüglich α -Synuklein-Ablagerungen untersucht.

3.2.3.2 Tau-Ablagerungen (AT8)

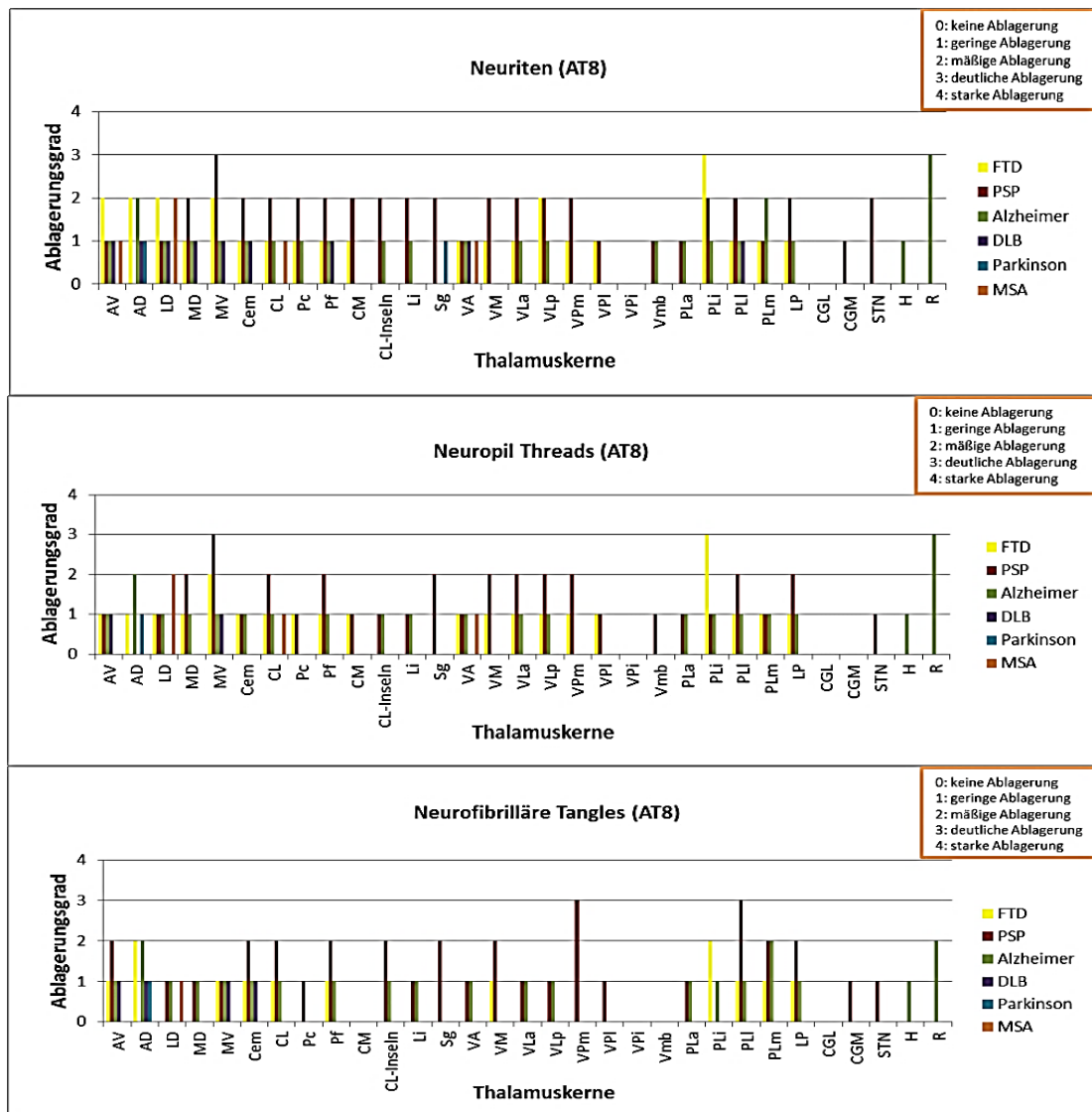


Abbildung 22: Verteilung der Tau-Ablagerungen (AT8)

MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall mit insgesamt 14 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 4/14 Kernen (28,57 %) zeigen Neuriten, 10/14 Kernen (71,43 %) sind ablagerungsfrei. LD zeigt mäßige, AV, CL und VA weisen geringe Neuriten auf.

Neuropil Threads: 3/14 Kernen (21,43 %) zeigen Neuropil Threads, 11/14 Kernen (78,57 %) sind ablagerungsfrei. LD ist mit mäßigen Ablagerungen der auffälligste Kern. CL und VA weisen geringe Ablagerungen auf. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

Neurofibrilläre Tangles: LD zeigt als einziger Kern (7,14 %) geringe neurofibrilläre Tangles. Die übrigen 13/14 Kernen (92,86 %) sind unversehrt.

M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurden 5/5 Fällen mit insgesamt 112 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 10/112 Kernen (8,93 %) zeigen Neuriten, 102/112 Kernen (91,07 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit geringen Neuriten in AD und Sg.

Neuropil Threads: Geringe Neuropil Threads sind in 3/112 Kernen (2,68 %) in AD (BN-314), MV und CM (BN-281) nachweisbar. 109/112 Kernen (97,32 %) sind ablagerungsfrei. Das Gesamtgruppenergebnis für Neuropil Threads ist negativ.

Neurofibrilläre Tangles: 2/112 Kernen (1,79 %) zeigen geringe neurofibrilläre Tangles in AD (BN-314) und MV (BN-347). Die übrigen 110/112 Kernen (98,21 %) sind unversehrt.

DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden 8/8 Fällen mit insgesamt 199 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 64/199 Kernen (32,16 %) zeigen Neuriten, 135/199 Kernen (67,84 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich geringe Ablagerungen in den Kernen AV, AD, LD, MD, MV, Cem, Pf, VA und PLI. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

Neuropil Threads: 45/199 Kernen (22,61 %) zeigen Neuropil Threads, 154/199 Kernen (77,39 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen mit geringen Neuropil Threads in AV und MV.

Neurofibrilläre Tangles: 60/199 Kernen (30,15 %) zeigen neurofibrilläre Tangles, 139/199 Kernen (69,85 %) sind frei von Ablagerungen. Im Gesamtergebnis ergeben sich geringe Ablagerungen in AV, AD, MV und Cem. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden 6/6 Fällen mit insgesamt 142 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 87/142 Kernen (61,27 %) zeigen Neuriten, 55/142 Kernen (38,73 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche Ablagerungen in R, mäßige in AD und PLm. Die Kerne CM, Sg, VM, VPm, VPl, die CG und STN sind ablagerungsfrei. Die übrigen Thalamuskern zeigen geringe Ablagerungen.

Neuropil Threads: 75/142 Kernen (52,82 %) zeigen Neuropil Threads, 67/142 Kernen (47,18 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich mäßige Ablagerungen in AD. Die übrigen Kerne der anterioren Gruppe, MD, MV, die intralaminäre Gruppe, mit Ausnahme der unversehrten Kerne Pc, CM und Sg, die ventralen Kerne VA, VLa und VLp sowie die gesamte pulvinäre Gruppe sind gering, die übrigen Kerne nicht betroffen.

Neurofibrilläre Tangles: 81/142 Kernen (57,04 %) zeigen neurofibrilläre Tangles, 61/142 Kernen (42,96 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich mäßige Ablagerungen in AD, PLm und R. Pc, CM, Sg, die ventralen Kerne VM, VPm, VPI, Vmb, die CG und STN sind unversehrt. Die übrigen Thalamuskern zeigen geringe Ablagerungen.

PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden 3/3 Fällen mit insgesamt 60 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 58/60 Kernen (96,66 %) zeigen Neuriten, 2/60 Kernen (3,33 %) sind ablagerungsfrei. Im Vergleich der untersuchten Erkrankungen zeigt sich in der PSP-Gruppe das stärkste Ablagerungsmuster. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche Ablagerungen in MV. MD, die gesamte intralaminäre Kerngruppe, die ventralen Kerne VM, VLa, VLp, VPm, die pulvinären Kerne PLi, PLm und LP sowie STN sind mäßig betroffen. Die anteriore Gruppe, die ventralen Kerne VA, VPI und Vmb, die pulvinären Kerne PLa und PLm sowie CGM weisen geringe Ablagerungen auf. CGL ist als einziger Kern unversehrt.

Neuropil Threads: 54/60 Kernen (90 %) zeigen Neuropil Threads, 6/60 Kernen (10 %) sind ablagerungsfrei. Im Vergleich der untersuchten Erkrankungen sind in der PSP-Gruppe die auffälligsten Veränderungen nachweisbar. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche Ablagerungen in MV. MD, die intralaminären Kerne CL, Pf, Sg, die ventralen Kerne VM, VLa, VLp, VPm und die pulvinären Kerne PLi und LP sind mäßig betroffen. Die CG sind unversehrt, die übrigen Kerne zeigen geringe Ablagerungen.

Neurofibrilläre Tangles: 49/61 Kernen (80,33 %) zeigen Tangles, 12/61 Kernen (19,67 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche Ablagerungen in PLi und VPm. AV, Cem, CL, Pf, CL-Inseln, Sg, VM, PLm und LP sind mäßig betroffen. Vmb, PLi und CGL sind unversehrt. Die übrigen Kerne zeigen geringe Ablagerungen.

FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen mit insgesamt 54 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 30/54 Kernen (55,55 %) zeigen Neuriten, 24/54 Kernen (44,44 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich deutliche Ablagerungen in PLi, mäßige in den anterioren Kernen sowie MV. CL-Inseln, Li, Sg, PLa, die CG und STN sind ablagerungsfrei. Die übrigen Thalamuskern zeigen geringe Ablagerungen.

Neuropil Threads: 30/54 Kernen (55,55 %) zeigen Neuropil Threads, 24/54 Kernen (44,44 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich in PLi deutliche, in MV

mäßige Ablagerungen. CL-Inseln, Li, Sg, PLa, die CG und STN sind unversehrt. Die übrigen Thalamuskern zeigen geringe Ablagerungen.

Neurofibrilläre Tangles: 23/54 Kernen (42,59 %) zeigen Tangles, 31/54 Kernen (57,41 %) sind abgelagerungsfrei. Im Gesamtergebnis zeigen sich mäßige Tangles in AD und PLi. AV, MV, Cem, CL, Pf, VM, PLm, LP und CGL sind gering, die übrigen Kerne nicht betroffen.

3.2.3.3 3-repeat-Tau-Ablagerungen (RD3)

Bei MSA, M. Parkinson und DLB wurden keine Färbungen mit RD3 durchgeführt. Neurofibrilläre Threads waren nur in einzelnen Fällen der M. Alzheimer- und FTD-Gruppe nachweisbar. Aus diesem Grund erfolgt keine graphische Darstellung für das Gesamtkollektiv.

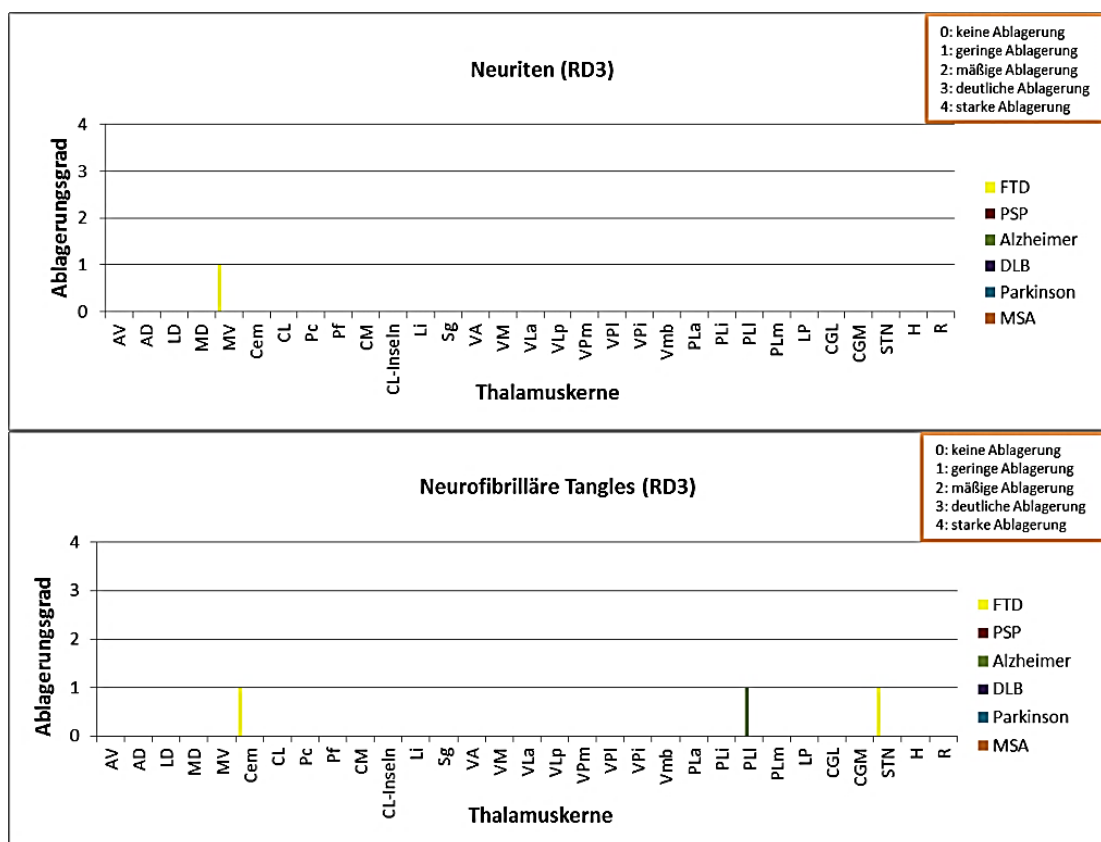


Abbildung 23: Verteilung der 3-repeat-Tau-Ablagerungen (RD3)

M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden 5/6 Fällen mit insgesamt 117 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 12/117 Kernen (10,26 %) zeigen Neuriten. Dabei sind CL-Inseln (BN-158) und AV (BN-202) mäßig, Vmb mäßig (BN-202) bzw. gering (BN-246), LD (BN-202, BN-246), LP (BN-198), MD, MV, Pf (BN-202), CM und VPm (BN-246) gering betroffen. 105/117 Kernen (89,74 %) sind abgelagerungsfrei. Das Gesamtgruppenergebnis für Neuriten ist negativ.

Neuropil Threads: 7/117 Kernen (5,98 %) zeigen Neuropil Threads, wobei diese in LD und Vmb (BN-202) in mäßiger Stärke nachweisbar sind. CL (BN-158), LP (BN-198), AV, MV und Pf (BN-202) sind gering betroffen. 110/117 Kernen (94,02 %) sind ablagerungsfrei. Das Gesamtgruppenergebnis für Neuropil Threads ist negativ.

Neurofibrilläre Tangles: 20/117 Kernen (17,09 %) zeigen neurofibrilläre Tangles, 97/117 Kernen (82,91 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ist PLI mit geringen Ablagerungen auffälligster Kern.

PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden 2/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 45 Kerne untersucht werden. 45/45 Kernen (100 %) sind frei von 3-repeat-Tau-Ablagerungen.

FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen mit insgesamt 55 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 7/55 Kernen (12,73 %) zeigen Neuriten, 48/55 Kernen (87,27 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ist MV mit geringen Ablagerungen auffälligster Kern.

Neuropil Threads: 4/55 Kernen (7,27 %) zeigen Neuropil Threads in 1/3 Fällen (BN-271). CeM ist mäßig, AV, MV und Pf gering betroffen. 51/55 Kernen (92,73 %) sind unversehrt.

Neurofibrilläre Tangles: 8/55 Kernen (14,55 %) zeigen Tangles, 47/55 Kernen (85,45 %) sind unversehrt. Cem und STN sind mit geringen Ablagerungen die auffälligsten Kerne.

3.2.3.4 4-repeat-Tau-Ablagerungen (RD4)

Bei MSA, M. Parkinson und DLB wurden keine Färbungen mit RD4 durchgeführt.

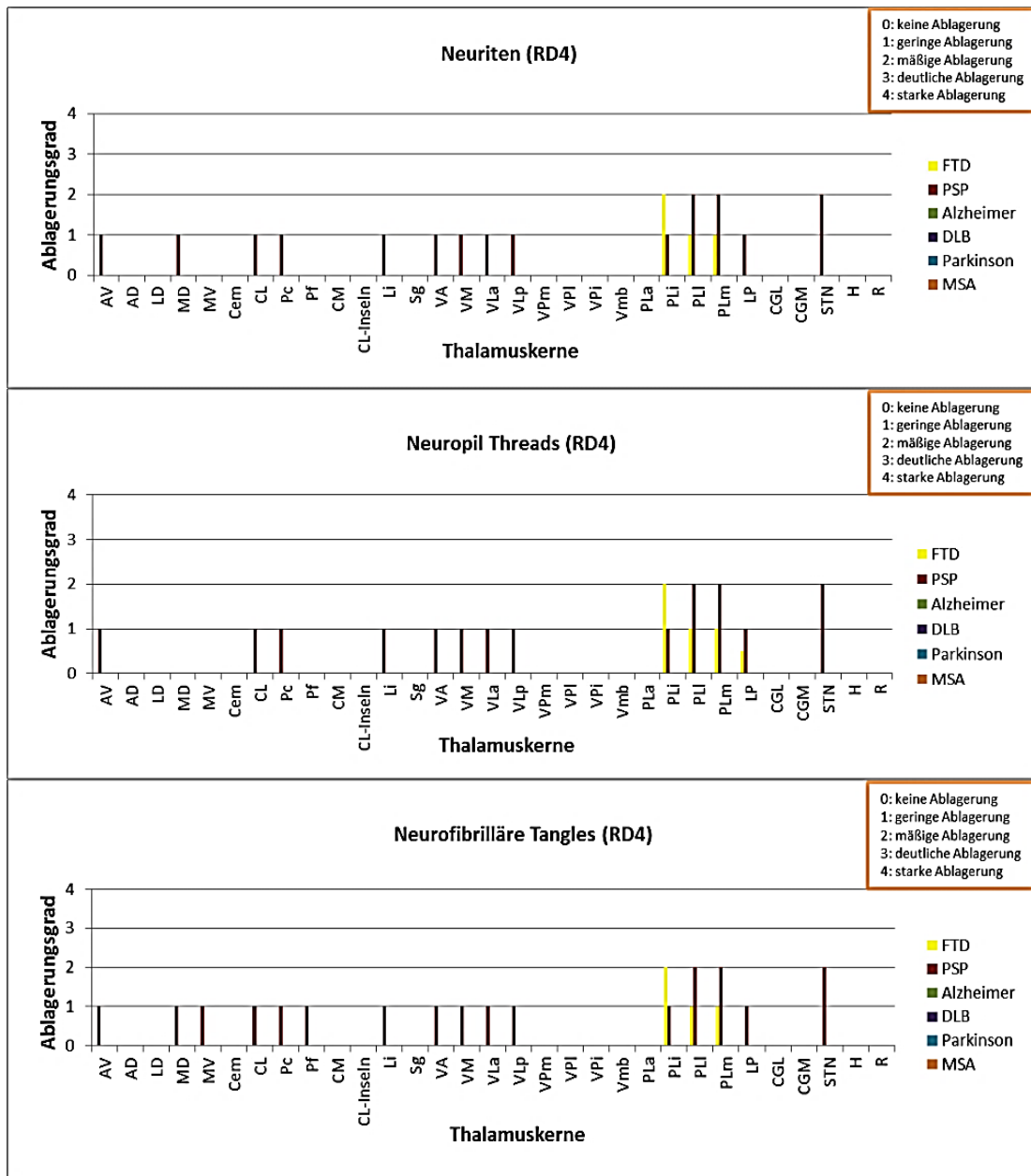


Abbildung 24: Verteilung der 4-repeat-Tau-Ablagerungen (RD4)

M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden 5/6 Fällen mit insgesamt 118 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 10/118 Kernen (8,47 %) zeigen Neuriten. Diese sind auf 2/6 Fällen beschränkt, wobei Cem in 1/6 Fällen (BN-158) als einziger Kern mäßig betroffen ist. In 1/6 Fällen (BN-182) sind VA, VLa, VLp und LP mäßig, MD, CL, Pc, Pf und VPM gering betroffen. 108/118 Kernen (91,53 %) sind ablagerungsfrei. Das Gesamtgruppenergebnis für Neuriten ist negativ.

Neuropil Threads: 8/117 Kernen (6,84 %) zeigen Neuropil Threads. Diese sind auf 2 Fälle beschränkt, wobei VLa und VLp mäßig, MD, CL, Pf, VA, LP (BN-182) und Cem (BN-158) gering betroffen sind. 109/117 Kernen (93,16 %) sind unversehrt. Das Gesamtgruppenergebnis für Neuropil Threads ist negativ.

Neurofibrilläre Tangles: 17/118 Kernen (14,41 %) zeigen neurofibrilläre Tangles. Dabei sind die Befunde überwiegend auf einen Fall (BN-182) beschränkt, der am spätesten erkrankte und das höchste Sterbealter aufwies. STN ist deutlich, MD, Pf, VA, VLa, VLp, VPm und LP mäßig, AV, Cem, CL, Pc, CM, Li und PLa gering betroffen. Zudem weist Cem in einem Fall (BN-158) mäßige Tangles auf. 101/118 Kernen (85,59 %) sind ablagerungsfrei, so dass das Gesamtergebnis für alle untersuchten Fälle negativ ausfällt.

PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden 2/3 Fällen mit insgesamt 46 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 21/46 Kernen (45,65 %) zeigen Neuriten, 25/46 Kernen (54,35 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis sind PLl, PLm und STN mäßig, AV, MD, CL, Pc, Li, die motorischen Thalamuskern, PLi und LP gering betroffen.

Neuropil Threads: 21/46 Kernen (45,65 %) zeigen Neuropil Threads, 25/46 Kernen (54,35 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis sind PLl, PLm und STN mäßig, AV, CL, Pc, Li, PLi, LP und die motorischen Thalamuskern gering betroffen.

Neurofibrilläre Tangles: 23/46 Kernen (50 %) zeigen Tangles, 23/46 Kernen (50 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis sind PLl, PLm und STN mäßig, AV, MD, MV, CL, Pc, Pf, Li, PLi, LP und die motorischen Thalamuskern gering betroffen.

FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen mit insgesamt 56 Kernen ausgewertet.

Neuriten: 5/56 Kernen (8,92 %) zeigen Neuriten, 51/56 Kernen (91,07 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergibt sich eine solitäre Schädigung der pulvinären Gruppe. PLi ist mäßig, PLl und PLm sind gering betroffen.

Neuropil Threads: 4/55 Kernen (7,27 %) zeigen Neuropil Threads, 51/55 Kernen (92,73 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergibt sich eine solitäre Betroffenheit der pulvinären Gruppe. PLi ist mäßig, PLl und PLm sind gering betroffen.

Neurofibrilläre Tangles: 10/56 Kernen (17,86 %) zeigen Tangles, 46/56 Kernen (82,14 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergibt sich eine solitäre Betroffenheit der pulvinären Gruppe mit mäßigen Ablagerungen in PLi sowie geringen in PLl und PLm.

3.2.3.5 β -Amyloidablagerungen (β A4)

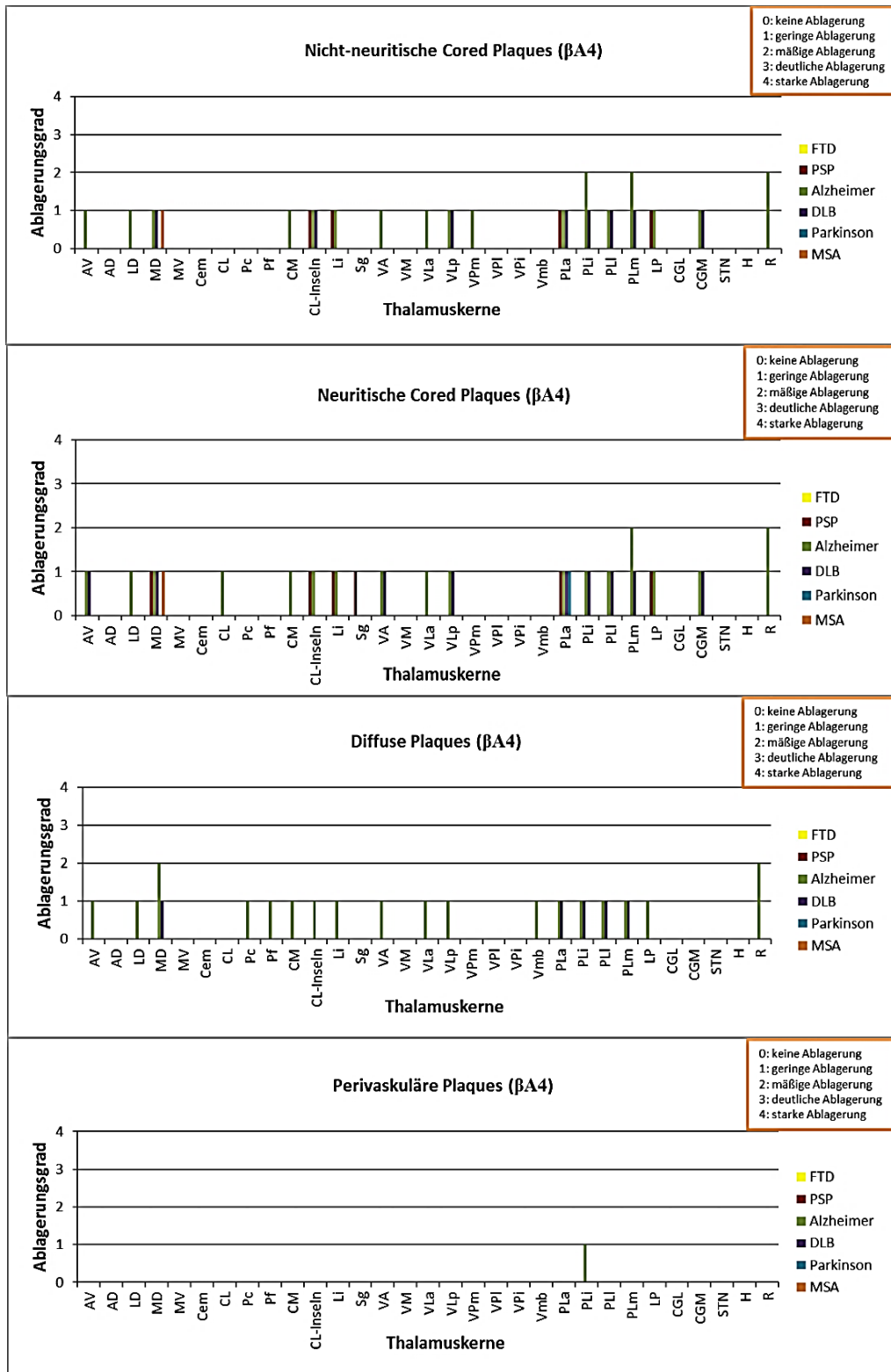


Abbildung 25: Verteilung der β -Amyloidablagerungen (β A4)

MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde 1/1 Fall mit 14 Kernen ausgewertet. MD zeigt solitär (7,14 %) geringe neuritische und nicht-neuritische Cored Plaques. 13/14 Kernen (92,86 %) sind ablagerungsfrei. 14/14 Kernen (100 %) sind frei von diffusen und perivaskulären Plaques.

M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurden 5/5 Fällen mit insgesamt 113 Kernen ausgewertet.

Nicht-neuritische Cored Plaques: 2/5 Fällen weisen in 22/113 Kernen (19,47 %) nicht-neuritische Cored Plaques auf. Mäßige nicht-neuritische Cored Plaques sind in PLa (BN-314, BN-343), CL-Inseln (BN-343), je mäßige (BN-314) bzw. geringe (BN-343) in MD und VLp, mäßige (BN-343) bzw. geringe (BN-314) in PLm sowie geringe in LD, CM, PLl, LP (BN-314, BN-343), Pc, Sg, Vmb (BN-343), VA und VLa (BN-314) nachweisbar. 91/113 Kernen (80,53 %) sind ablagerungsfrei. Das Gesamtgruppenergebnis für nicht-neuritische Cored Plaques ist negativ.

Neuritische Cored Plaques: 23/113 Kernen (20,35 %) zeigen neuritische Cored Plaques, wobei sich diese in 2/5 Fällen finden. Mäßige Ablagerungen sind in PLa (BN-314, BN-343), CL-Inseln (BN-343), mäßige (314) bzw. geringe (BN-343) in VLp, mäßige (BN-343) bzw. geringe (BN-314) in MD und PLm, geringe in MV, VLa (BN-314), Pc, Sg, Vmb (BN-343), CM, PLi und LP (BN-314, BN-343) nachweisbar. 90/113 Kernen (79,65 %) sind ablagerungsfrei, wobei sich im Gesamtergebnis aller untersuchten Fälle nur eine geringe Betroffenheit von PLa ergibt.

Diffuse Plaques: 14/113 Kernen (12,39 %) zeigen diffuse Plaques, wobei sich diese auf 2/5 Fällen beschränken. Mäßige Ablagerungen sind in MD, Pc, PLl (BN-314), mäßige (BN-314) bzw. geringe (BN-343) in PLa und PLm, geringe in AV, LD, VA, VLa, VLp (BN-314), CL-Inseln und LP (BN-343) nachweisbar. 99/113 Kernen (87,61 %) sind unversehrt. Das Gesamtgruppenergebnis für diffuse Plaques ist negativ.

Perivaskuläre Plaques: Einzig PLm (0,88 %) (BN-343) zeigt geringe perivaskuläre Plaques, 112/113 Kernen (99,12 %) sind unversehrt. Das Gesamtgruppenergebnis für perivaskuläre Plaques ist negativ.

DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden 8/8 Fällen mit insgesamt 196 Kernen ausgewertet.

Nicht-neuritische Cored Plaques: 78/196 Kernen (39,80 %) zeigen nicht-neuritische Cored Plaques, 118/196 Kernen (60,20 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich

geringe Ablagerungen in MD, CL-Inseln, VLp, der pulvinären Kerngruppe mit Ausnahme des unversehrten LP und CGM.

Neuritische Cored Plaques: 75/196 Kernen (38,27 %) zeigen neuritische Cored Plaques, 121/196 Kernen (61,73 %) sind unversehrt. Im Gesamtergebnis ergibt sich eine geringe Betroffenheit in AV, MD, VA, VLp, CGM und der pulvinären Kerngruppe, mit Ausnahme des unversehrten LP.

Diffuse Plaques: 69/196 Kernen (35,20 %) zeigen diffuse Plaques, 127/196 Kernen (64,80 %) sind unversehrt. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen in Form geringer Plaqueablagerungen in MD und der pulvinären Kerngruppe.

Perivaskuläre Plaques: 18/195 Kernen (9,23 %) zeigen perivaskuläre Plaques, wobei sich diese auf 3/8 Fällen beschränken. Mäßige Ablagerungen sind in CM, Sg, PLI, CGL (BN-282), mäßige (BN-282) bzw. geringe (BN-181) in AV, PLI (BN-161), geringe in MD (BN-161, BN-282), PLm (BN-153, BN-282), LD, CL-Inseln, VA, VLp, VPm, PLm, LP und CGM (BN-282) nachweisbar. 177/195 Kernen (90,77 %) sind ablagerungsfrei. Das Gesamtgruppenergebnis für perivaskuläre Plaques ist negativ.

M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden 6/6 Fällen mit insgesamt 141 Kernen ausgewertet.

Nicht-neuritische Cored Plaques: 74/141 Kernen (52,48 %) zeigen nicht-neuritische Cored Plaques, 67/141 Kernen (47,52 %) sind unversehrt. Im Gesamtergebnis ergeben sich mäßige Ablagerungen in Pli, PLm und R. AV und LD, MD, die intralaminären Kerne CM, CL-Inseln und Li, die ventralen Kerne VA, VLa, VLp und VPm sowie die pulvinären Kerne PLa, PLI und LP als auch CGM zeigen geringe Ablagerungen.

Neuritische Cored Plaques: 81/139 Kernen (58,27 %) zeigen neuritische Cored Plaques, 58/139 Kernen (41,73 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich die auffälligsten Veränderungen in den mäßig betroffenen Kernen PLm und R. AV, LD, MD, die intralaminären Kerne CL, CM, CL-Inseln und Li, die motorischen Thalamuskern VA, VLa und VLp, die gesamte pulvinäre Kerngruppe und CGM sind gering betroffen.

Diffuse Plaques: 82/139 Kernen (58,99 %) weisen diffuse Plaques auf, 57/139 Kernen (41,01 %) sind ablagerungsfrei. MD und R sind mit mäßigen Ablagerungen die auffälligsten Kerne. AV, LD, die intralaminären und motorischen Kerne, mit Ausnahme der unversehrten Cem und VM, Vmb sowie die pulvinäre Gruppe sind gering betroffen. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

Perivaskuläre Plaques: 16/139 Kernen (11,51 %) zeigen perivaskuläre Plaques, wobei sich diese auf 4/6 Fällen verteilen. Mäßige (BN-198) bzw. geringe (BN-202) Ablagerungen sind in PLa, geringe in MD, Li, VLa (BN-198, BN-202), CM (BN-283), VLp (BN-202), CL, CL-Inseln, LP (BN-198), PLi und PLm (BN-182) nachweisbar. 123/139 Kernen (88,49 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis aller untersuchten Fälle ergibt sich lediglich der Nachweis geringer perivaskulärer Plaques in PLi.

PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden 3/3 Fällen mit insgesamt 61 Kernen ausgewertet.

Nicht-neuritische Cored Plaques: 7/61 Kernen (11,48 %) zeigen nicht-neuritische Cored Plaques, 54/61 Kernen (88,52 %) sind unversehrt. Im Gesamtergebnis ergeben sich geringe Ablagerungen in CL-Inseln, Li, PLa und LP.

Neuritische Cored Plaques: 10/61 Kernen (16,39 %) zeigen neuritische Cored Plaques, 51/61 Kernen (83,61 %) sind ablagerungsfrei. Im Gesamtergebnis ergeben sich geringe Ablagerungen in MD, CL-Inseln, Li, Sg, PLa und LP. Die übrigen Kerne sind unversehrt.

61/61 Kernen (100 %) sind frei von diffusen und perivaskulären Plaques.

FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden 3/3 Fällen ausgewertet. Insgesamt konnten 56 Kerne untersucht werden. 56/56 Kernen (100 %) sind frei von β -Amyloidplaques.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob neurodegenerative Erkrankungen ein charakteristisches Läsionsprofil im Thalamus verursachen, das einen Rückschluss auf die Grunderkrankung und eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen ermöglicht.

4.1 Der Thalamus

Der Thalamus nimmt eine zentrale Rolle in der Verarbeitung peripherer Signale und deren Weiterleitung an den zerebralen Kortex ein. In seiner Funktion als Relaisstation (Herrero et al. 2002) ist er in die Verarbeitung sensorischer, motorischer und höherer kognitiver Funktionen (Morel et al. 1997) wie Bewußtsein (Smythies 1997), Aufmerksamkeit (Büchel et al. 1998), Sprache und Gedächtnis (Johnson und Ojemann 2000) involviert. Mit Hilfe afferenter Hirnstammsignale regulieren die Thalamusneurone den Sinnessignalfluss in Abhängigkeit von Wachheit und Schlaf. Entsprechend seiner zentralen Bedeutung in der Reizwahrnehmung wird der Thalamus auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet (Pape et al. 2005). Die anatomische Lage und funktionelle Bedeutung des Thalamus bedingen eine selektive Vulnerabilität im Rahmen vaskulärer, tumoröser und demyelinisierender (Linn et al. 2007), aber auch psychiatrischer Erkrankungen (Bäumer 1954). Darüber hinaus finden sich Schädigungen bestimmter Kernareale dieser Region bei einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen wie CJD (Tschampa et al. 2002), sporadic familial Insomnia (Parchi et al. 1999), Chorea Huntington (Heinsen et al. 1996), spinozerebellären Ataxien (Rüb et al. 2003), ALS (Kosaka und Mehraein 1978) sowie den in vorliegender Arbeit untersuchten Erkrankungen. Dabei betreffen die neurodegenerativen Veränderungen meist spezifische Kernareale schwerer als andere. Aufgrund der komplexen Funktion der zu unterscheidenden Kernregionen des Thalamus ist die klinische Symptomatik thalamischer Läsionen in Abhängigkeit vom Schädigungsort variabel (Linn et al. 2007).

4.2 Auswertung der Patientendaten

Die Auswertung der Patientenunterlagen (Krankenakten, Sektionsprotokolle) erfolgte anhand des Archivs des Neuropathologischen Institutes sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG. Aufgrund qualitativ deutlicher Unterschiede des Informationsgehaltes beschränkte sich die Auswertung personenbezogener Daten, soweit ermittelbar, auf die Erhebung des Erkrankungsalters, des Sterbealters, der Erkrankungsdauer, des Geschlechts und auf dokumentierte Krankheitssymptome. Die dabei erzielten Ergebnisse werden nachfolgend für die jeweilige Erkrankung mit Angaben aus der Literatur diskutiert.

4.2.1 MSA-Gruppe

In der MSA-Gruppe wurde ein männlicher Patient ausgewertet, der unter Berücksichtigung der erhobenen klinischen Symptome am ehesten dem MSA-P-Typ (Gilman et al. 1999, Quinn 2005) zuzuordnen ist. Der Krankheitsbeginn liegt mit 65 Jahren über dem in der Literatur angegebenen Intervall von 53-58 Jahren. Auch das Sterbealter ist mit 70 Jahren höher als in der Literatur angegeben, wohingegen die Erkrankungsdauer mit fünf Jahren kürzer ist als der ermittelte Durchschnitt von sechs bis neun Jahren (Wenning et al. 1994, Ben-Shlomo et al. 1997, Watanabe et al. 2002, Köllensperger et al. 2010). Es finden sich jedoch Literaturangaben über in der Erkrankungsdauer abweichende Fälle (Masui et al. 2012, Chrysostome et al. 2004). Die dokumentierten Symptome (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 17, Seite 106) und die Todesursache infolge Herzkreislaufversagens decken sich mit den Daten anderer Autoren (Gilman et al. 1999, Kirchhof 2003, Quinn 2005, Papapetropoulos et al. 2007, Gilman et al. 2008).

4.2.2 M. Parkinson-Gruppe

In der M. Parkinson-Gruppe wurden fünf männliche Patienten ausgewertet. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 62,33 ($\pm 6,79$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 72,2 ($\pm 5,41$) Jahren, die Erkrankung dauerte im Mittel 13 ($\pm 5,71$) Jahre. Die erhobenen Daten decken sich überwiegend mit denen anderer Autoren, wonach es ab dem 60. LJ zu einem steilen Inzidenzanstieg (De Lau und Breteler 2006) mit Maximum zwischen dem 70-79. LJ kommt (Twelves et al. 2003). Bezüglich eines geschlechtsbezogenen Erkrankungsrisikos finden sich divergierende Angaben. Einige Autoren postulieren ein erhöhtes Risiko auf Seiten des männlichen Geschlechts (Errea et al. 1999, Benito-Leon et al. 2003, Mayeux et al. 1995). Dies würde dem Ergebnis unserer Untersuchung entsprechen. De Rijk et al. (1997) hingegen beschreiben ein annähernd ausgeglichenes Erkrankungsrisiko beider Geschlechter. Die anhand der Unterlagen ermittelten Krankheitssymptome (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 19, Seite 107) entsprechen denen anderer Autoren (Calne et al. 1992, Gelb et al. 1999, Aarsland et al. 2007, Goetz et al. 2008, Aarsland und Kurz 2010).

4.2.3 DLB-Gruppe

In der DLB-Gruppe wurden acht Patienten ausgewertet, wovon vier Patienten weiblichen und vier Patienten männlichen Geschlechts waren. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 64 ($\pm 6,51$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 76 ($\pm 6,68$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel 9,25 ($\pm 1,47$) Jahre. Die Ergebnisse entsprechen den Angaben von Weisman und McKeith (2007), wonach sich die Erkrankung zwischen dem 60. und 90. LJ manifes-

tiert und beide Geschlechter gleich häufig betrifft. Die mittlere Erkrankungsdauer liegt mit 9,25 Jahren über den in der Literatur angegebenen sechs Jahren (Cercy und Bylisma 1997). Die erhobenen Symptome (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 21, Seite 108) decken sich mit denen anderer Autoren (McKeith et al. 1996, McKeith et al. 2005, Weintraub und Hurtig 2007, Weinrich et al. 2011). Die Aktenauswertung ergab zudem, dass sechs von acht Patienten vor Erhalt der DLB-Diagnose unter einer anderen Verdachtsdiagnose therapiert wurden. Entsprechend ist die in der Literatur beschriebene Problematik der aufgrund von Überschneidungen zu anderen neuropathologischen Erkrankungen erschwerten Abgrenzung und damit möglichen verspäteten Diagnosestellung einer DLB (Geser et al. 2005) auch in unserem kleinen Patientenkollektiv nachzuvollziehen.

4.2.4 M. Alzheimer-Gruppe

In der M. Alzheimer-Gruppe wurden fünf von sechs Patienten ausgewertet. Bei einem Patienten standen keine Unterlagen (Akte, Sektionsprotokoll) zur Verfügung. Drei Patienten waren weiblichen und drei Patienten männlichen Geschlechts. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 68,67 ($\pm 13,27$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 71,66 ($\pm 16,63$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel 5,33 ($\pm 0,47$) Jahre. Die Angaben decken sich mit denen von Yaari und Corey-Bloom (2007), wonach die Erkrankung mit steigendem Lebensalter häufiger auftritt. Die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung entspricht mit 5,33 Jahren den Angaben der Literatur (Helmer et al. 2001, Brookmeyer et al. 2002). Aufgrund der geringen Größe und der unterschiedlichen Altersverteilung innerhalb der geschlechtsbezogen ausgeglichenen Patientengruppe lässt sich eine in der Literatur beschriebene häufigere Erkrankung des weiblichen Geschlechts nicht erkennen (Launer et al. 1999, Andersen et al. 1999). Die erhobenen Symptome (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 23, Seite 109) entsprechen den krankheitsspezifischen Charakteristika (Rubin et al. 1987, Galton und Hodges 1999, Perry et al. 2000, Di Paola et al. 2007).

4.2.5 PSP-Gruppe

In der PSP-Gruppe wurden drei Patienten ausgewertet, wovon zwei Patienten weiblichen und ein Patient männlichen Geschlechts waren. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 66 ($\pm 3,26$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 74 ($\pm 7,78$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel acht ($\pm 4,54$) Jahre. Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung entsprechen weitestgehend den Angaben von Litvan et al. (1996a), wonach sich die Krankheit zwischen dem 55.-70. LJ manifestiert. Mit einer Erkrankungsdauer von acht Jahren nach Diagnosestellung liegt sie leicht über dem ermittelten Durchschnitt von fünf bis sechs Jahren (Litvan

et al. 1996b), wobei auch Fälle bekannt sind, die einen bis zu 16 Jahre dauernden Verlauf zeigen (Litvan 2001). Die Ergebnisse des kleinen Patientenkollektivs bestätigen die von Litvan beschriebene spätere Diagnosestellung im Verhältnis zum Sterbealter und den kürzeren Erkrankungsverlauf bei Männern gegenüber Frauen (Litvan 2003). Die erhobenen Symptome (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 25, Seite 110) decken sich mit den Angaben anderer Autoren (Litvan et al. 1996a, Litvan 2001, Nath et al. 2003, Litvan 2004).

4.2.6 FTD-Gruppe

In der FTD-Gruppe wurden zwei von drei männlichen Patienten ausgewertet. Bei einem Patienten standen keine Unterlagen (Akte, Sektionsprotokoll) zur Verfügung. Das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 26,5 ($\pm 7,5$) Jahren, das Sterbealter im Mittel bei 44 ($\pm 2,82$) Jahren und die Erkrankung dauerte im Mittel 18,5 ($\pm 10,5$) Jahre. Unsere Ergebnisse weichen in Bezug auf das Erkrankungs- und Sterbealter sowie die Erkrankungsdauer deutlich von den Angaben anderer Autoren ab, wonach Betroffene im Mittel mit 58 Jahren erkranken (Rosso et al. 2003a, Hodges et al. 2003) und eine Überlebensdauer von sechs Jahren nach Diagnosestellung aufweisen (Hodges et al. 2003). Hier ist kritisch anzumerken, dass unser Patientenkollektiv sehr klein ist und einen Patienten mit einem ungewöhnlich langen Krankheitsverlauf von 29 Jahren beinhaltet, bei dem sich die Erkrankung bereits im Alter von 19 Jahren zu manifestieren begann. Zwar finden sich Angaben über Fälle mit einem Erkrankungsbeginn im Alter von 21 (Snowden et al. 2004) bzw. 33 Jahren und einer Erkrankungsdauer von 19 Jahren wie in einer Studie, die 245 FTD-Patienten in der Provinz Zuid-Holland untersuchte (Rosso et al. 2003a). Jedoch liegen diese über denen unserer Untersuchung. Obwohl wir in der vorliegenden Arbeit ausschließlich FTD-Tau-Fälle berücksichtigt haben, kann ein möglicher Grund für die oben genannte Divergenz unserer Ergebnisse zu den Angaben anderer Autoren in der Heterogenität der FTD liegen, die im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Erkrankungen der vorliegenden Arbeit einen Komplex neurodegenerativer Erkrankungen umfassen (siehe 1.3.3.1, Seite 15). Ein weiterer Grund könnte in einer unzureichenden Dokumentation der Patientenunterlagen durch die behandelnden Ärzte, aber auch in einer Falschinterpretation FTD-spezifischer Symptome aufgrund der erschwerten Situation des Vorliegens einer geistigen Minderbegabung bei vorgenanntem Patienten liegen. Interessanterweise weist der Patient ein im Alter von sechs Jahren erlittenes SHT in der Anamnese auf. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von FTD und stattgehabtem SHT wird von Rosso et al. (2003b) beschrieben. Ebenso sind Mutationen auf Chromosom 17, wie sie bei einem anderen Patienten des Kollektivs nachgewiesen wurden, mitursächlich für die Ausprägung einer FTD (Wilhelmsen et al. 1994).

Aufgrund der Untersuchung ausschließlich männlicher Patienten ist das in der Literatur beschriebene ausgeglichene Auftreten der Erkrankung bei Männern und Frauen (Rosso et al. 2003a, Hodges et al. 2003) in vorliegender Erhebung nicht zu beurteilen. Die dokumentierten Symptome (siehe 6.3 Anhang, Tabelle 27, Seite 111) entsprechen den von anderen Autoren genannten Krankheitsmerkmalen (TLaMG 1994, Neary et al. 1998).

4.3 Auswertung der Thalamusproben und eingesetzte Färbeverfahren

In der vorliegenden Arbeit wurden Thalamusproben sechs neurodegenerativer Erkrankungen von 26 Patienten (17 männlich, neun weiblich) ausgewertet, die im Zeitraum von 2002 bis 2009 vom Neuropathologischen Institut der UMG im Rahmen des Brain-Net untersucht wurden. Drei neurodegenerative Erkrankungen sind der Gruppe der Synuklein-Aggregationserkrankungen (MSA, M. Parkinson, DLB), eine der Gruppe der Tau-Aggregationserkrankungen mit β -Amyloidablagerungen (M. Alzheimer) und zwei der Gruppe der Tau-Aggregationserkrankungen ohne β -Amyloidablagerungen (PSP, FTD) zuzuordnen. Im Unterschied zu MSA, M. Parkinson, DLB, M. Alzheimer und PSP umfassen die FTD einen Komplex neurodegenerativer Erkrankungsbilder (siehe 1.3.3.1, Seite 15), wobei aufgrund der Gegenüberstellung von Synuklein- und Tau-Aggregationserkrankungen in der vorliegenden Arbeit ausschließlich FTD-Tau-Fälle berücksichtigt wurden. Infolge divergierender Fallzahlen konnte nicht jeder Erkrankungsgruppe die gleiche Anzahl an Patienten zugeteilt werden. Die Thalamusprobenauswertung erfolgte ohne Kenntnis der Diagnosen, wobei wir uns an der 54 Kerne umfassenden Einteilung nach Hirai und Jones (Hirai und Jones 1989) orientierten. Diese ermöglicht eine qualitativ gute Reproduzierbarkeit histologischer Präparate mittels konventioneller Färbemethoden (siehe 1.4.1, Seite 18-19). Infolge probenbedingter Unterschiede war es nicht möglich sämtliche Thalamuskern in allen ausgewerteten Fällen zu beurteilen. Zudem mussten diskrete Schnittebenenunregelmäßigkeiten, die aus der Aufarbeitung der Proben resultierten, bei der Auswertung berücksichtigt werden, so dass in der Zusammenschau lediglich sicher abzugrenzende Kerne in die Bewertung des Schädigungsmusters aufgenommen wurden. Unter der Zielsetzung, ein für die jeweilige Erkrankung charakteristisches neuropathologisches Läsionsprofil herauszuarbeiten, wurde für jedes untersuchte Merkmal der prozentuale Anteil geschädigter und nicht geschädigter Kerne sowie der Mittelwert der Schädigung der unterschiedlichen Thalamuskern in den einzelnen Patientenfällen für das Erkrankungsgruppen-Gesamtkollektiv ermittelt. Besondere Auffälligkeiten der neuropathologischen Einzelfallauswertung wurden im Ergebnisteil für die jeweilige Erkrankung und das untersuchte Merkmal mit aufgeführt. Um eine Verzerrung der daraus resultierenden Daten zu vermei-

den, wurde in der verwendeten Betroffenheitsskala auf ein Auf- bzw. Abrunden der Daten verzichtet (siehe 2.7, Seite 41).

Zur Übersicht und Detektion morphologischer Auffälligkeiten erfolgte zunächst die Auswertung der Thalamuspräparate mittels der H/E- und LFB-PAS-Färbung (siehe 2.4.1-2, Seite 32-33). Die Kombination beider Verfahren erleichterte insbesondere zu Beginn der Arbeit die genaue Abgrenzbarkeit der zu unterscheidenden Kerne und Gruppen. Mittels der H/E-Färbung wurde die Erhebung und Einstufung der neurodegenerationscharakteristischen Befunde Matrixveränderungen, Gliose und NZ-Verluste durchgeführt. Die immunhistologischen Färbungen dienten in vorliegender Arbeit zur Abgrenzung der Tau- von den Synuklein-Aggregationserkrankungen. Aus diesem Grund wurden der Tau-Antikörper AT8 sowie die eine Differenzierung des vorliegenden Tau-Typs ermöglichenden Tau-Antikörper RD3 und RD4 eingesetzt. Zur Untersuchung spezifischer Tau-, α -Synuklein- und β -Amyloid-Ablagerungen bedienten wir uns der PET-Blot-Methode unter Einsatz der Antikörper AT8, RD3, RD4, 4B12 und β A4. Die PET-Blot-Methode wurde eigens für den Nachweis pathologischer PrP^{sc}-Ablagerungen zur Diagnostik der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) sowie einer neuen Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (nvCJD) entwickelt und im Jahr 2000 publiziert (Schulz-Schaeffer et al. 2000). Die Anwendung der Methode ist jedoch nicht auf den Nachweis von PrP^{sc} beschränkt, sondern auch zur sensitiven Detektion anderer zerebraler Proteinaggregate einsetzbar (Kramer und Schulz-Schaeffer 2007). Dabei wird das Gewebe auf eine Nitrozellulosemembran übertragen, wodurch die Freilegung antigener Epitope mittels enzymatischer oder chemischer Vorbehandlung gefördert und die Objektivierung mit Hilfe spezifischer Antikörper ermöglicht wird. Eine Gemeinsamkeit der Immunhistochemie und des PET-Blot ist die Verwendung von in Formalin fixiertem und in Paraffin eingebettetem Gewebe unter Erhalt der anatomischen Strukturen. Dem gegenüber wird für die Western-Blot- und Histo-Blot-Techniken unfixiertes Gewebe verwendet, wobei ein Erhalt der Gewebeintegrität beim Western-Blot nicht möglich ist. Neben der Möglichkeit einer anatomischen Beurteilung liegt der Vorteil der Immunhistochemie und des PET-Blot in der Verwendung von in Formalin fixiertem Gewebe, welches sich in der überwiegenden Zahl der Fälle in den Archiven tier- und humanpathologischer Institute findet (Schulz-Schaeffer et al. 2000). Während jedoch eine Vorbehandlung immunhistochemischer Gewebeschnitte mittels Proteinase K eine Ablösung der Proteine von den Glasobjektträgern bewirken kann, erlaubt die Gewebeübertragung auf eine Nitrozellulosemembran beim PET-Blot infolge einer festeren Proteinbindung eine aggressivere Vorbehandlung, welche eine sensitivere Detektion von Pro-

teinaggregaten ermöglicht und in der vorliegenden Untersuchung mit Proteinase K-Konzentrationen zwischen 100-250µg/ml erfolgte. Dem zufolge ist der Nachweis von Proteinaggregaten bereits in der Inkubationsphase, bei sehr niedrigen Proteinaggregatmengen sowie vor dem Auftreten klinischer Symptome, aber auch in Fällen mit unklarer bzw. negativer Immunhistochemie möglich (Schulz-Schaeffer et al. 2000). Entsprechend ist die PET-Blot-Methode hinsichtlich der Sensitivität bei der Detektion von Proteinaggregaten konventionellen Methoden wie der Immunhistochemie, dem Western-Blot und Histo-Blot-Techniken überlegen (Schulz-Schaeffer et al. 2000). Nachteil dieser Methode ist, dass die Notwendigkeit der Gewebeschnittbeurteilung unter dem Auflichtmikroskop, im Vergleich zur durchlichtmikroskopischen Begutachtung immunhistochemischer Gewebeschnitte, eine Reduktion des Detailinformationsgehaltes bei gleicher Vergrößerung bedingt, was mitunter die Einschätzung der Ablagerungsmenge, aber auch die Abgrenzung von Zell- und umliegenden Gewebestrukturen erschwert (Schulze-Sturm 2009). Zudem besteht die Gefahr einer Beschädigung der sowohl gegenüber Druck-, Reibungs- und Lichteinflüssen empfindlichen Nitrozellulosemembranen während des Färbungsverfahrens und der Archivierung.

Die im Rahmen der histopathologischen Auswertung erzielten Ergebnisse werden nachfolgend für die jeweilige Erkrankung mit Angaben aus der Literatur diskutiert.

4.3.1 MSA-Gruppe

Die histopathologische Auswertung der MSA-Gruppe zeigt im H/E-Bild eine Dominanz der Gliose (93,33 %) über NZ-Verluste (80 %) und Matrixveränderungen (53,33 %). Dabei ist die Gliose in CL, der NZ-Verlust in CL und Pf sowie die Matrixveränderungen in Pf deutlich ausgeprägt. Auffällig ist, dass CL keine Matrixveränderungen aufweist und AV als einziger Kern insgesamt unversehrt ist. VM zeigt konstant mäßige Schädigungen. Eine mäßige Gliose ist zudem in Cem, Pf, CM, LD, MD, VPl und STN, mäßige NZ-Verluste in CM, Pc und VL_a sowie mäßige Matrixveränderungen in Cem, VM und STN nachweisbar. Im PET-Blot zeigt sich eine Dominanz α -Synuklein-positiver Ablagerungen, wobei retikuläre Ablagerungen und Lewy-Bodies in sämtlichen Kernen (100 %), Lewy-Neuriten in 85,71 % der Kerne nachweisbar sind. Die auffälligsten Ablagerungen finden sich in der anterioren, intralaminären und ventralen Kerngruppe. MD und STN sind als einzige Kerne von Lewy-Neuriten verschont.

Die im Ergebnis nachweisbare Schädigung nahezu aller auswertbaren Thalamuskern vorliegender Untersuchung bei MSA deckt sich lediglich in Teilen mit den Angaben der Literatur. Obwohl die für MSA charakteristischen neurodegenerativen Veränderungen insbe-

sondere in Arealen wie Ncl. caudatus, inferiore Oliven, Substantia nigra, Putamen, pontine Kerne, intermediolaterale Myelonstränge und zerebrale Purkinjezellen manifest werden, lassen sich neuronale (Papp und Lantos 1994, Wenning et al. 1997) und gliotische Prozesse (Gerhard et al. 2003) sowie α -Synuklein-Ablagerungen auch im Thalamus nachweisen (Masui et al. 2012). Gleichwohl sind diese deutlich milder ausgeprägt als in den vorgeannten Arealen (Wenning et al. 1997). Auffällig ist, dass die neurodegenerativen Veränderungen in unserer Untersuchung vor allem Kernareale betreffen, die in die Verarbeitung motorischer Impulse involviert sind und auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen geschädigt werden. So nimmt die im H/E-Bild und PET-Blot auffällig geschädigte intralaminäre Kerngruppe zusammen mit der Substantia nigra via Ncl. caudatus und Putamen regulatorischen Einfluss auf basalgangliäre Funktionen. Während das Putamen und die Substantia nigra zu den Hauptschädigungsarealen bei MSA gehören (Papp und Lantos 1994, Wenning et al. 1997), werden Putamen, Ncl. caudatus und die intralaminäre Kerngruppe zudem bei PSP und M. Parkinson geschädigt (Henderson et al. 2000). Der insbesondere gliotisch sowie von retikulären Ablagerungen und Lewy-Bodies betroffene MD nimmt eine wichtige Rolle bei der Umsetzung motorischer und visueller Reize in Bezug auf Gedächtnisprozesse ein (Watanabe und Funahashi 2012). Zudem beeinflusst er Exekutiv- und Entscheidungsfunktionen. Diese Kernregion wird bei M. Parkinson, aber auch M. Alzheimer und Schizophrenie geschädigt (Mitchell und Chakraborty 2013). Aufgrund ihrer Bedeutung für das Erlernen und die Umsetzung von Bewegungsabläufen sind die motorischen Thalamuskern, welche in unserer Untersuchung die auffälligsten H/E-Bild-Veränderungen in VM sowie mäßige Lewy-Neuriten und -Bodies in VA, VL_a und VL_p aufweisen, Zielstruktur bei der Behandlung parkinsonoider Symptome (Krack et al. 2002), die sich auch bei dem von uns untersuchten Patienten finden. Die Schädigung von STN in Form mäßiger Matrixveränderungen und Gliose, geringer NZ-Verluste sowie deutlicher Lewy-Body-Ablagerungen unserer Untersuchung steht im Widerspruch zur Literatur, wonach STN bei MSA keine neurodegenerativen Schäden aufweist (Wenning et al. 1997, Dickson 2012). Obwohl eine fehlende STN-Schädigung mitunter als Abgrenzungskriterium der MSA zur PSP angeführt wird (Dickson 2012), zeigen auch Daten anderer Autoren eine zumindest geringe Mikroglia-Aktivierung sowie α -Synuklein-Ablagerungen in Form von GCI (Ishizawa et al. 2004, Chou et al. 2004) und NCI (Masui et al. 2012) in STN bei MSA. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang aufgrund der funktionellen Zugehörigkeit von STN zu den Basalganglien, die im Rahmen der MSA geschädigt werden. Der Kern nimmt regulatorischen und modulatorischen Einfluss auf Bewegungsabläufe sowie

die Kontrolle und rasche Änderung gezielter Handlungen (Isoda und Hikosaka 2008). Zudem ist er in die Verarbeitung limbischer sowie assoziativer Informationen involviert (Lambert et al. 2012) und Zielstruktur neurochirurgischer Maßnahmen zur Verbesserung motorischer Funktionen bei Parkinson-Patienten (Limousin et al. 1995). Interessanterweise führt die im Rahmen der parkinsonbedingten Tremorbehandlung erfolgreich eingesetzte bilaterale tiefe Hirnstimulation von STN bei MSA-Patienten, selbst wenn diese L-DOPA responsibel sind, nicht zu einer Verbesserung der motorischen Symptome (Chou et al. 2004, Tarsy et al. 2003). Weiterhin finden sich in unserer Untersuchung eine mäßige Gliose und geringe NZ-Verluste in LD sowie mäßige Ablagerungen von retikulären α -Synuklein-Ablagerungen, Lewy-Neuriten und Lewy-Bodies in AV und LD der anterioren Kerngruppe. Die Kerne der anterioren Gruppe werden aufgrund ihrer Verbindungen zum limbischen System auch als limbische Thalamuskernbe bezeichnet (Schmahmann 2003). Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem Übergreifen neurodegenerativer Prozesse auf das limbische System kommen (Masui et al. 2012). So wurde beispielsweise in einer 102 MSA-Fälle umfassenden Studie der Nachweis atypischer α -Synuklein-NCI-Ablagerungen im limbischen System bei Patienten mit schwerer Temporallappenatrophie erbracht (Yoshida 2007). Im Fall einer Patientin mit einem ungewöhnlich langen Krankheitsverlauf fanden sich neben schweren neurodegenerativen Veränderungen der MSA-typischen Prädilektionsstellen größere Mengen α -Synuklein-GCI und -NCI im limbischen System, dem Thalamus und STN, obwohl diese Areale im Regelfall nur geringe Ablagerungen aufweisen. Die Autoren folgerten daraus eine mögliche Korrelation atypischer Ablagerungsorte mit für die MSA atypischen Symptomen (Masui et al. 2012). Obwohl die Erkrankungsdauer des von uns untersuchten Patienten mit fünf Jahren unter dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt von sechs bis neun Jahren liegt (Wenning et al. 1994, Ben-Shlomo et al. 1997, Watanabe et al. 2002, Köllensperger et al. 2010), ist anzumerken, dass der Beginn und das Fortschreiten zerebraler Degeneration vor Ausbildung erster Symptome stattfindet. Entsprechend könnte ein Zusammenhang zwischen vorgenanntem Befund und einem Übergreifen neurodegenerativer Prozesse auf das limbische System im Verlauf der MSA bestehen.

Aufgrund der Heterogenität der MSA, die mitunter Begleitpathologien anderer neurodegenerativer Erkrankungen aufweist, wird die Erkrankung gemäß der vorherrschenden Symptomatik in einen MSA-P- bzw. MSA-C-Typ unterschieden (Gilman et al. 1999, Quinn 2005). Entsprechend könnten die in unserer Untersuchung nachweisbaren neurodegenerativen Veränderungen thalamischer Kernareale, die insbesondere in die Verarbeitung moto-

rischer Impulse involviert sind, in Zusammenschau mit der dominierenden Parkinson-Symptomatik des untersuchten Patienten, auf das Vorliegen einer MSA-P-Variante hindeuten. Dies legt die Vermutung nahe, dass sich die Schädigungen der thalamischen Kerne in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden MSA-Variante unterscheiden. Eine in der Literatur beschriebene annähernd parallele Ausprägung von Gliose und NZ-Verlusten (Ozawa et al. 2004) lässt sich in den betroffenen Kernarealen bestätigen, obwohl in unserer Untersuchung der Grad der Gliose den der NZ-Verluste überwiegt. Unsere Ergebnisse zeigen zudem, dass trotz divergierender Schwere der Veränderungen die Gewebegrunderkrankung und Gliose in den gleichen Arealen zu finden ist. Dies entspricht den Daten von Ishizawa et al. (2008), wonach eine gegenläufige Betroffenheit von Gliose und Gewebegrunderkrankung lediglich in Arealen mit weißer, nicht jedoch mit grauer Hirnsubstanz wie den Thalamuskernen auszumachen ist. Zudem bestätigen die Ergebnisse überwiegend ein in der Literatur beschriebenes paralleles Verhalten von α -Synuklein-Ablagerungen und dem Grad des NZ-Verlustes bzw. der Gliose (Ozawa et al. 2004, Wenning et al. 2008). So finden sich im PET-Blot die auffälligsten α -Synuklein-Ablagerungen in den Kernen, die bereits auffällige Schädigungen im H/E-Bild zeigen. Ein in der Literatur beschriebener Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer, dem MSA-Typ und dem Grad neuropathologischer Veränderungen (Masui et al. 2012, Ozawa et al. 2004) ist auf Grund der Untersuchung lediglich eines Patienten in der vorliegenden Arbeit nicht beurteilbar.

4.3.2 M. Parkinson-Gruppe

Die histopathologische Auswertung der M. Parkinson-Gruppe zeigt im H/E-Bild eine leichte Dominanz der Gliose (84,82 %) über Matrixveränderungen (77,47 %) und NZ-Verluste (71,68 %). CGL ist mit deutlichen Matrixveränderungen, mäßiger Gliose und NZ-Verlusten, neben dem insgesamt mäßig betroffenen MV der auffälligste Kern. Li und Sg zeigen mäßige Matrix- und gliotische Schädigungen, Pf mäßige Matrixveränderungen, VM und R mäßige NZ-Verluste. Auffällig ist ein solitär deutlicher NZ-Verlust in H bei fehlender Gliose. Die übrigen Kerne zeigen überwiegend geringe Veränderungen. Im PET-Blot ist eine Dominanz retikulärer α -Synuklein-Ablagerungen (63,63 %) über Lewy-Neuriten (39,10 %) und -Bodies (12,73 %) nachweisbar. Dabei sind LD, PLa, PLI und CGM mit mäßigen retikulären Ablagerungen am auffälligsten geschädigt. Lewy-Bodies sind nur in Einzelfällen nachweisbar, Lewy-Neuriten gering in den Kernen MV, Cem, Pc und Pf.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen in Teilen die Angaben der Literatur. Henderson et al. (2000) konnten in einer Untersuchung auffällige Schädigungen der intra-

laminären Kerngruppe bei Parkinsonpatienten nachweisen. Dabei zeigte sich neben Matrixveränderungen ein NZ-Verlust von bis zu 50 %. Lewy-Bodies und -Neuriten waren in sämtlichen Fällen in dieser Region zu finden (Henderson et al. 2000). Bereits eine frühere Studie hatte NZ-Verluste in CM nachweisen können, wobei die Autoren diese als Altersfolge interpretierten (Xuereb et al. 1991). Entgegen vorgenannter Erhebung ist die intralaminäre Kerngruppe in unserer Untersuchung, mit Ausnahme mäßiger Matrixveränderungen in Pf, im Gesamtergebnis gering hinsichtlich aller drei untersuchten Parameter geschädigt. Zudem sind im PET-Blot lediglich geringe retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen in Cem, Pc, CL-Inseln, Li und Sg sowie geringe Lewy-Neuriten in Cem, Pc und Pf bei fehlenden Lewy-Bodies nachweisbar. Betrachtet man die Ergebnisse in der Einzelfallauswertung, so zeigen sich in 2/5 Fällen deutliche Matrixveränderungen, wobei Pf in 1/5 Fällen stark, CL-Inseln in 2/5 Fällen deutlich und Li in 4/5 Fällen mindestens mäßig betroffen ist. Weiter zeigen 3/5 Fällen eine deutlich stärkere Gliose und NZ-Verluste. Übereinstimmend mit Henderson et al. (2000) finden sich in diesen Fällen die auffälligsten NZ-Verluste in Pf. α -Synuklein-Ablagerungen sind in der Gesamtbetrachtung schwach ausgeprägt. In der Einzelfallauswertung sind die CL-Inseln in 4/5 Fällen am auffälligsten von retikulären Ablagerungen betroffen. Lewy-Neuriten und -Bodies sind in 2/5 Fällen nachweisbar mit Maximum in Pf.

Entgegen den Angaben von Henderson et al. (2000), wonach in den limbischen Thalamuskernen und MD keine Matrixveränderungen und NZ-Verluste nachweisbar waren, ist die anteriore Kerngruppe und MD in unserer Untersuchung, mit Ausnahme fehlender NZ-Verluste in MD, im Gesamtergebnis gering hinsichtlich Matrix, Gliose und NZ-Verlusten geschädigt. In der Einzelfallauswertung fällt auf, dass der NZ-Verlust in 5/5 Fällen gering ausfällt, während die Gliose in 2/3 Fällen und die Matrixveränderungen in 1/3 Fällen, bei denen im Verlauf der Erkrankung eine Demenz diagnostiziert wurde, deutlich stärker ausgeprägt sind. Interessanterweise finden sich bei dem am stärksten von Matrixveränderungen und Gliose in dieser Kerngruppe geschädigten Fall die wenigsten retikulären α -Synuklein-Ablagerungen, während diese in den übrigen Fällen in mäßiger Stärke vorkommen. Eine Beteiligung der anterioren Kerngruppe wird zum einen bei Patienten mit lakunärem Thalamusinfarkt in der Anamnese beobachtet. Dies ist bei einem Patienten der Fall. Zum anderen soll ein Teil der intralaminären Gruppe (Pf/CM) sowie die anteriore Kerngruppe im Rahmen von epileptischen Anfällen geschädigt sein (Child und Benarroch 2013), die bei zwei Patienten auftraten. Weiterhin ist bekannt, dass sowohl die anteriore Kerngruppe, MD und die intralaminären Kerne eine Rolle bei Gedächtnisprozessen spielen

(Mitchell und Chakraborty 2013). Entsprechend könnten die in unserer Auswertung gefundenen Veränderungen vorgenannter Kerne in Zusammenhang mit einer dementiellen Entwicklung sowie mit bestehenden Begleiterkrankungen stehen. Übereinstimmend mit Henderson et al. (2000) ist die Ausprägung der Lewy-Neuriten und -Bodies auch in unserer Untersuchung deutlich geringer als die der retikulären Ablagerungen. Der motorische Thalamus und die ventral-posteriore Gruppe zeigen im H/E-Bild die auffälligsten Schädigungen in der Matrix, wohingegen Gliose und NZ-Verluste gering ausfallen. Einzig 1/5 Fällen weist in VPl deutliche, in VM mäßige NZ-Verluste bei ansonsten geringen Schädigungen auf. Ebenso zeigen sich nur geringe Mengen α -Synuklein-Ablagerungen mittels PET-Blot. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Halliday et al. (2005), die bei Parkinson-Patienten in dieser Kerngruppe deutlich geringere pathologische Veränderungen im Vergleich zur Substantia nigra feststellen konnten. Mit Ausnahme einzelner Lewy-Bodies war dieser Bereich von Neurodegeneration nahezu verschont. Hingegen war VLa bei Patienten mit Tremordominanz strukturell verändert (Halliday et al. 2005). Dies ist bei den Patienten mit dokumentiertem Tremor unseres Kollektivs nur in 1/3 Fällen zu bestätigen.

Neben extrapyramidal-motorischen Störungen treten bei einer Vielzahl von M. Parkinson-Patienten visuelle und visuomotorische Störungen im Verlauf der Erkrankung auf. Obwohl das physiologische Vorkommen von α -Synuklein in spezifischen Schichten und Zelltypen der Retina bekannt ist, ist die Frage einer α -Synuklein-Aggregat-Pathologie in der Retina oder Teilen des visuellen Systems wie dem CGL oder der pulvinären Kerngruppe unklar. Zudem ist ungeklärt, ob es infolge eines Dopaminmangels im nigrostriatalen System in dopaminergen Neuronen des Hypothalamus, des olfaktorischen und des visuellen Systems ebenfalls zu einem Transmittermangel kommt. Weiterhin ist das Auftreten visueller Halluzinationen bei 16-75 % der Parkinson-Patienten zu beobachten, wobei demente Patienten häufiger betroffen sein sollen (Kassubek et al. 2013). Unsere Ergebnisse zeigen bei den drei von Demenz betroffenen Patienten auffällige Matrixveränderung, Gliose und NZ-Verluste in CGL, welche bei 1/5 Fällen, der unter Sehstörungen und visuellen Halluzinationen litt, maximal ausgeprägt sind. Hingegen sind die neurodegenerativen Schädigungen in der pulvinären Kerngruppe moderat, wobei 1/5 Fällen stärker betroffen ist. α -Synuklein-Ablagerungen sind in CGL und der pulvinären Gruppe allenfalls gering. Ausgenommen sind die auffälligen retikulären Ablagerungen in den pulvinären Kernen in nahezu allen ausgewerteten Fällen.

Die Bedeutung von STN in der Pathophysiologie des M. Parkinson wurde in verschiedenen Studien untersucht. Insbesondere das MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-

pyridin)-Affenmodell des M. Parkinson konnte einen Anstieg neuronaler Aktivität in STN und den Hauptausgängen der Basalganglien, Globus pallidus pars medialis (GPm) und SNpr im Rahmen der Erkrankung zeigen (Bergman et al. 1994, Mitchell et al. 1989). Die Rolle einer STN-Hyperaktivität bei Parkinson-Syndromen war im MPTP-Affenmodell am Beispiel einer einseitigen STN-Läsion demonstriert wurden, infolge derer es zu einer deutlichen Verbesserung motorischer Funktionen wie Akinesie, Rigidität, Einfrieren des Ganges und posturalem Tremor kam. Man konnte dabei den dorsolateralen Kernanteil für die Ausprägung parkinsontypischer Symptome identifizieren. Entsprechend ist dieses Areal Ziel neurochirurgischer Maßnahmen wie der tiefen Hirnstimulation (Rodriguez-Oroz et al. 2001). In unserer Untersuchung zeigt sich STN in 3/5 Fällen auffällig in der Matrix sowie in 1/5 Fällen bezüglich Gliose und NZ-Verlusten geschädigt. Die übrigen Fälle weisen geringe Schädigungen auf. α -Synuklein-Ablagerungen sind gering ausgeprägt.

Durch Beeinflussung dopaminerger- und serotonerger-Neurone spielt HI eine zentrale Rolle bei der Kontrolle motorischen und kognitiven Verhaltens. Beeinträchtigungen dieser Struktur führen zur Ausprägung psychiatrischer Erkrankungsbilder wie Depression, Psychosen (Hikosaka et al. 2008) und Schizophrenie (Shepard et al. 2006). Eine Arbeitsgruppe konnte mittels Tierversuch zeigen, dass es im Rahmen einer veränderten Basalganglienaktivität wie beim M. Parkinson zu einer Überaktivität von HI mit Runterregulierung des serotonergen Systems und der Ausbildung depressiver Symptome kommt (Sourani et al. 2012). Vorliegend fand sich bei einem Patienten mit nachweislicher Psychose ein deutlicher NZ-Verlust in H. In den übrigen Fällen war der Kern nicht auswertbar.

In Übereinstimmung mit Henderson et al. (2000) konnte ein Zusammenhang zwischen der Dauer und Schwere der Erkrankung mit den neuropathologischen Schäden in unserem kleinen Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Ebenso fand sich kein Zusammenhang zwischen dem NZ-Verlust, klinischen Parametern und dem Vorhandensein eines Tremors.

4.3.3 DLB-Gruppe

Die histopathologische Auswertung der DLB-Gruppe zeigt im H/E-Bild eine Dominanz der Gliose (85,50 %) gegenüber NZ-Verlusten (66 %) und Matrixveränderungen (65,30 %). MV ist mit mäßigen Schädigungen hinsichtlich aller drei untersuchten Parameter auffälligster Kern. Li zeigt mäßige Matrixveränderungen und Gliose, PLi eine mäßige Gliose und NZ-Verluste. CM, STN, CGL und H weisen mäßige Matrixveränderungen, Pf eine mäßige Gliose und AD mäßige NZ-Verluste auf. Die übrigen Kerne sind überwiegend gering geschädigt. Im PET-Blot dominieren retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen

(64,43 %) über Lewy-Neuriten (48,96 %) und -Bodies (25 %). Dabei sind die anteriore und pulvinäre Gruppe, MD und Vmb mit mäßigen retikulären Ablagerungen am stärksten geschädigt. Geringe Lewy-Neuriten sind in den pulvinären Kernen, CL, Pc und CL-Inseln sowie zusammen mit Lewy-Bodies in MV, Cem, Li und H nachweisbar. Tau-Ablagerungen sind gering in der anterioren Kerngruppe und MV zu finden, wohingegen geringe β -Amyloidplaques in MD, VLp und der pulvinären Kerngruppe nachweisbar sind.

Unsere Ergebnisse ergeben in Übereinstimmung mit der Literatur eine Dominanz der α -Synuklein-Ablagerungen im PET-Blot, wobei diese in der vorliegenden Untersuchung in Form retikulärer Ablagerungen v.a. in den limbischen Thalamuskernen, Teilen der intralaminären und pulvinären Gruppe zu finden sind. Diese Areale nehmen maßgeblichen Einfluss auf Gedächtnisprozesse und die Vermittlung von Schmerzimpulsen (Child und Benarroch 2013, Watanabe und Funahashi 2012, Herrero et al. 2002, Morys et al. 1989, Schmahmann 2003). Kramer und Schulz-Schaeffer konnten zeigen, dass die pathophysiologischen Veränderungen der DLB nicht durch das Auftreten von Lewy-Bodies, sondern die Ablagerung kleiner α -Synuklein-Aggregate an den präsynaptischen Dendritenterminalen bedingt werden (Kramer und Schulz-Schaeffer 2007). Folge ist ein cholinerges und dopaminerges Defizit (Minoshima et al. 2002) mit deutlich reduzierter Cholinacetyltransferase-Aktivität im parietalen und temporalen Kortex, das zur Ausprägung bestimmter Symptome wie Halluzinationen führt (Perry RH et al. 1990, Ballard et al. 2000). In einer Studie, die die Acetylcholintransferase-Aktivität in thalamischen Kernen (R, MD, CM) bei DLB- und Parkinson-Patienten untersuchte, waren signifikante thalamische präsynaptische cholinerge Defizite nur in Fällen mit kombinierter kortikaler und subkortikaler Neurodegeneration, die dementielle Symptome nach langer Parkinsonsymptomatik ausbildeten, nachweisbar (Ziabreva et al. 2006). Von unserem Patientenkollektiv waren zu Lebzeiten 5/8 Fällen mit dokumentierter Demenz initial unter der Verdachtsdiagnose eines M. Parkinson behandelt worden. Gemäß den Konsensrichtlinien ist der histopathologische Nachweis von Lewy-Bodies Voraussetzung für die Diagnose einer DLB (McKeith et al. 1996). Diese finden sich auch in unserer Erhebung, obgleich die Intensität der Ablagerungen im Gesamtergebnis gering ausfällt. Übereinstimmend mit Kramer und Schulz-Schaeffer (2007) ist ein Zusammenhang der Lewy-Body-Zahl, bezogen auf die Gesamtzahl der NZ-Verluste mit der Schwere klinischer Symptome und der Erkrankungsdauer, nicht zu erkennen. Dies ist eventuell dadurch zu erklären, dass Lewy-Bodies auch bei Patienten ohne klinische Zeichen einer Demenz bzw. mit zunehmendem Alter nachweisbar sind (Gibb und Lees 1988). 4/8 Fällen zeigen Tau-Ablagerungen in der überwiegenden Zahl der Thalamuskern, wäh-

rend 4/8 Fällen vereinzelte bzw. keine Tau-Ablagerungen aufweisen. Zudem sind in 6/8 Fällen β -Amyloidplaques unterschiedlicher Ausprägung nachweisbar, wobei diese vornehmlich in MD, Teilen der intralaminären und pulvinären Gruppe sowie CGM auftreten. Dies entspricht den Angaben der Literatur, wonach 35-90 % der Patienten eine bislang nicht vollständig geklärte, alzheimerartige Pathologie (Weisman und McKeith 2007) in Form diffuser seniler Plaques und neurofibrillärer Tangles aufweisen (Perry EK et al. 1990). Die neuropathologischen Ablagerungen werden von auffälligen Matrixveränderungen begleitet, die sich vornehmlich in MV, den intralaminären Kernen, den CG, STN und H zeigen. Übereinstimmend mit Brooks und Halliday (2009) finden sich in der intralaminären Kerngruppe Matrixveränderungen und NZ-Verluste in CL, wobei dieser Kern abweichend von der Arbeit vorgenannter Autoren in unserer Untersuchung schwächer betroffen ist als die übrigen Kerne der Gruppe. CM und Pf zeigen abweichend von Brooks und Halliday (2009) Matrixveränderungen, die in ihrem Schweregrad die NZ-Verluste überwiegen. Die Schädigungen der intralaminären Gruppe könnten zu den bei DLB typischen kognitiven Dysfunktionen und Bewegungsstörungen führen (Brooks und Halliday 2009). Entsprechend besteht möglicherweise auch ein Zusammenhang mit der Betroffenheit von MV, der in sämtlichen auswertbaren Fällen eine auffällige Gliose sowie in 4/6 Fällen auffällige Matrixveränderungen und NZ-Verluste zeigt. Die Mittellinienkerne sind zusammen mit den intralaminären Kernen in kognitive, sensorische und motorische Funktionsabläufe involviert. Zudem spielen sie eine Rolle bei der Bewusstseinsbildung (Sadikot und Rymar 2009). Sie tragen zur Synchronisation von Erregungsabläufen des zerebralen Kortex bei und wirken regulierend auf Regelkreisläufe der Basalganglien (Benarroch 2008, Smith et al. 2004).

STN weist bei sämtlichen Patienten des Kollektivs eine Schädigung im H/E-Bild auf, wobei diese bei drei Patienten, die im Alter von 81, 82 und 87 Jahren und damit später als die übrigen Patienten der Gruppe verstarben, stärker ausfällt. Dabei zeigt sich eine Dominanz der Matrixveränderungen über NZ-Verluste und Gliose. Pathologische Ablagerungen sind insgesamt nur gering nachweisbar. Der Kern ist Ziel neurochirurgischer Eingriffe bei der Behandlung parkinsonoider Symptome (Limousin et al. 1995).

Interessanterweise finden sich in der überwiegenden Zahl der Fälle auffällige Matrix- und gliotische Schädigungen in den CG, wohingegen die Intensität der NZ-Verluste schwächer ausgeprägt ist. Obwohl lediglich in drei der untersuchten Fälle optische und akustische Halluzinationen bei fehlendem Nachweis von Seh- bzw. Hörminderung dokumentiert sind, könnte dies auf eine Mitbeteiligung der CG im Rahmen der Erkrankung hindeuten.

H ist in sämtlichen auswertbaren Fällen auffällig durch Matrixveränderungen, Gliose und NZ-Verluste geschädigt. Dem lateralen Habenulaanteil HI wird eine Rolle an emotionalen Entscheidungsprozessen sowie der Kontrolle motorischen und kognitiven Verhaltens zugeschrieben. Beeinträchtigungen dieser Struktur führen zur Ausprägung psychiatrischer Erkrankungsbilder wie Depressionen, Psychosen (Hikosaka et al. 2008) und Schizophrenie (Shepard et al. 2006) wie sie auch in unserem Patientenkollektiv zu finden sind. 5/8 Fällen litten unter Depressionen und psychomotorischer Unruhe, 3/8 Fällen entwickelten ein hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS) sowie 1/8 Fällen Wahnvorstellungen.

4.3.4 M. Alzheimer-Gruppe

Die histopathologische Auswertung der M. Alzheimer-Gruppe zeigt im H/E-Bild eine Dominanz der Gliose (89,13 %) über NZ-Verluste (66,43 %) und Matrixveränderungen (61,11 %). Dabei weisen in der Gesamtauswertung sämtliche Kerne eine mindestens geringe Gliose auf, wobei die intralaminären Kerne Cem, Pc und Pf mit mäßigen Schädigungen am auffälligsten sind. Mäßige NZ-Verluste betreffen AD und VM, während MV, die überwiegende intralaminäre Gruppe, VL_a, VPL, PL_i und CGL gering geschädigt sind. Die übrigen Thalamuskern sind unversehrt. Geringe Matrixveränderungen finden sich in AV, MV, der intralaminären und ventralen Kerngruppe, CGL und STN. Die übrigen Kerne erscheinen unversehrt. Immunhistologisch zeigen 36,17 % der Kerne Tau-Tangles und Neuriten, 20,21 % nur Neuriten sowie 17,02 % nur Tangles. 2/5 Fällen zeigen in sämtlichen Thalamuskernen RD3-positive-, 1/5 Fällen RD4-positive- und 2/5 Fällen RD3- und RD4-positive Ablagerungen. Im PET-Blot sind Tau-Neuriten (61,27 %) stärker ausgeprägt als Neuropil Threads (52,82 %) und neurofibrilläre Tangles (57,04 %). Dabei sind R und AD, gefolgt von PL_m am stärksten von sämtlichen Tau-Ablagerungen betroffen. RD3- und RD4-positive Tau-Ablagerungen sind, mit Ausnahme geringer RD3-positiver neurofibrillärer Tangles in PL_i, im Gesamtergebnis nicht nachweisbar. Diffuse β -Amyloidplaques (59 %), neuritische (58,27 %) und nicht-neuritische (52,48 %) Cored-Plaques finden sich in annähernd gleicher Stärke. Die auffälligsten Ablagerungen zeigen R, PL_m, PL_i und MD. Perivaskuläre Plaques sind in 11,51 % der Kerne nachweisbar. Retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen sind in 49,28 % der Kerne in 5/6 untersuchten Fällen mit Dominanz in R, AV, PL_a, PL_m und LP nachweisbar. 1/6 Fällen, der im Alter von 91 Jahren verstarb, ist mit Ausnahme geringer retikulärer Ablagerungen unversehrt. Lewy-Neuriten finden sich in 6,57 %, Lewy-Bodies in 0,75 % der Kerne in der Gesamtauswertung.

Die histopathologischen Veränderungen in unserer Untersuchung decken sich überwiegend mit den Angaben der Literatur. Der Thalamus als Schaltstation diverser Regelkreisläufe nimmt entscheidenden Einfluss auf Gedächtnisprozesse, die im Rahmen des M. Alzheimer geschädigt werden. Besondere Bedeutung hat dabei die anteriore Kerngruppe (Aggleton und Brown 1999, Di Paola et al. 2007), wobei AD einer der am stärksten geschädigten Kerne bei M. Alzheimer ist (Xuereb et al. 1991). Die Funktionen, die durch die anteriore Kerngruppe beeinflusst werden, sind vielfältig. Als Teil der hippocampalen Regelachse ist sie maßgeblich an der Verarbeitung episodischer Gedächtnisprozesse beteiligt. Darüber hinaus unterhalten die Kerne Beziehungen zu den Corpora mamillaria, dem limbischen System und dem retrosplenialen Kortex (Child und Benarroch 2013, Aggleton et al. 2010). Entsprechend wird die anteriore Kerngruppe den limbischen Thalamuskernen zugeordnet (Schmahmann 2003). Übereinstimmend mit Braak und Braak (1991a) finden sich in unserer Untersuchung Tau- und retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen sowie β -Amyloidplaques in der anterioren Kerngruppe, wobei AD die auffälligsten Tau-Ablagerungen zeigt. AV und LD sind im Vergleich schwächer betroffen. Während AV und LD zudem konstant β -Amyloidplaques aufweisen, finden sich in AD nur in 1/6 Fällen, der im Alter von 44 Jahren verstarb, β -Amyloidplaques. Retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen zeigen sich mit Ausnahme eines Falles, der im Alter von 91 Jahren verstarb, in allen anterioren Kernen der untersuchten Fälle, wobei AV mit mäßigen Ablagerungen am stärksten geschädigt ist. Während sämtliche Kerne der Gruppe eine geringe Gliose aufweisen, sind Matrixveränderungen auf AV und NZ-Verluste auf AD begrenzt. Insbesondere die auffälligen NZ-Verluste in AD decken sich mit den Angaben der Literatur, wobei in einer Erhebung ein NZ-Verlust von bis zu 80 % zu finden war (Xuereb et al. 1991). Es wird vermutet, dass histopathologische Veränderungen in der anterioren Kerngruppe wesentliche Informationsabläufe innerhalb der limbischen Schaltkreise beeinträchtigen (Braak und Braak 1991a). Zudem lassen sich übereinstimmend mit Braak und Braak (1991a) in unserer Untersuchung auffällige Tau-Ablagerungen, retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen und β -Amyloidplaques in R nachweisen, wohingegen die Veränderungen im H/E-Bild als gering zu bewerten sind. Die in unserer Untersuchung nachweislichen NZ-Verluste in R decken sich mit den Angaben anderer Autoren (Xuereb et al. 1991, Maxwell et al. 2006). Es ist jedoch anzumerken, dass die in unserer Untersuchung nachweisbaren H/E-Bild-Veränderungen und insbesondere der NZ-Verlust geringer ausgeprägt sind als von Xuereb et al. (1991) beschrieben. R empfängt sowohl thalamokortikale als auch kortikothalamische Einflüsse und nimmt entsprechend modulatorischen Einfluss auf die Informationen dieser Bahnen (Braak und

Braak 1991a). Übereinstimmend mit den Angaben von Rüb et al. (2002) lassen sich weiterhin in nahezu allen intralaminären Kernen Tau-Ablagerungen sowie β -Amyloidplaques nachweisen. Die Veränderungen werden von Matrixschädigungen, Gliose und NZ-Verlusten begleitet. Ergänzend zur Literatur (Xuereb et al. 1991, Zarei et al. 2010) zeigen sich jedoch die auffälligsten Veränderungen nicht nur in Cem und Pf, sondern auch in Pc. CL ist abweichend von der Untersuchung von Zarei et al. (2010) schwächer betroffen. Xuereb et al. (1991) konnten in ihrer Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen der Kernbeeinträchtigung und dem Erkrankungsalter der Patienten nachweisen. Auffällig ist jedoch, dass in unserem Patientenkollektiv 2/6 Fällen, die im Alter von 44 bzw. 62 Jahren und damit früher als die übrigen Fälle mit einem ermittelten Durchschnitt von 71,66 Jahren verstarben, stärkere Tau-Ablagerungen aufweisen, während dies für β -Amyloidplaques nicht zutrifft. Da jedoch die Erkrankungsdauer eines der genannten Patienten anhand der Aktenlage nicht nachvollziehbar ist und die des anderen Patienten mit sechs Jahren nur unwesentlich über dem Gesamtgruppendurchschnitt von 5,33 Jahren liegt, kann nicht angenommen werden, dass die Amyloid-Kaskaden-Hypothese (Hardy und Higgins 1992, Selkoe 2001, Hardy und Selkoe 2002) in diesen Fällen nicht zutrifft (Rüb et al. 2002). Geringe retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen sind lediglich in Pc, Sg (je 2/6 Fällen) und CL-Inseln (3/6 Fällen) nachweisbar. Die intralaminäre Kerngruppe verfügt über ein breites Netzwerk an Verbindungen und ist im Rahmen des ARAS an Aufmerksamkeits-, Erregungs- und Bewusstseinsprozessen beteiligt (Herrero et al. 2002, Yeo et al. 2013). Darüber hinaus sind insbesondere die rostralen Anteile in limbische Schleifen involviert, die affektives und motivationales Verhalten, Gedächtnis- und Lernprozesse bedingen. Entsprechend wird ein Beitrag dieses Kernareals bei Affekt-, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefiziten, wie sie sich auch in vorliegendem M. Alzheimer-Patientenkollektiv nachweisen lassen, angenommen (Rüb et al. 2002).

Übereinstimmend mit Mitchell und Chakraborty (2013) finden sich in unserer Untersuchung histopathologische Veränderungen in MD. Der Kern unterhält eine Vielzahl an Verbindungen mit dem präfrontalen Kortex und ist direkt am Verarbeitungsprozess kognitiver Funktionen beteiligt (Baxter 2013, Kievit und Kuypers 1977). Obwohl diese Kernregion häufig im Rahmen des M. Alzheimer geschädigt ist (Mitchell und Chakraborty 2013), zeigt sich in unserer Untersuchung eine eher milde Betroffenheit von MD im H/E-Bild. Immunhistologisch lassen sich Tangles und Neuriten nachweisen. Auffällig ist, dass MD im PET-Blot in 4/6 Fällen, ebenso wie die anteriore Kerngruppe, mäßige retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen aufweist. Zudem ist der Kern in 2/6 Fällen, die im Alter von 44 bzw. 62 Jah-

ren verstarben, auffällig von sämtlichen Tau-Ablagerungsformen sowie in 3/6 Fällen von β -Amyloidplaques betroffen. Zudem ist anzumerken, dass sich im Mittellinienkern MV in der Einzelauswertung bei nahezu allen Fällen eine auffällige Gliose und NZ-Verluste sowie moderate Matrixveränderungen nachweisen lassen. Immunhistologisch finden sich Tangles und Neuriten, mittels PET-Blot in 4/6 Fällen auffällige Tau-Ablagerungen, wohingegen β -Amyloidplaques gering ausgeprägt sind. Neben der anterioren- und intralaminären Kerngruppe sowie MD gehören die Mittellinienkerne zu den entscheidenden Strukturen im Rahmen von Gedächtnisdefiziten (Mitchell und Chakraborty 2013). Die in unserer Untersuchung gefundenen Veränderungen der pulvinären Kerngruppe weichen von der Literatur ab, gemäß der eine auffällige Beteiligung dieses Areals bei M. Alzheimer nachgewiesen werden konnte (Zarei et al. 2010, Xuereb et al. 1991). Die pulvinäre Kerngruppe ist an der Bildung und Verarbeitung von Gedächtnisprozessen beteiligt, wobei das linke Pulvinar Einfluss auf verbale und das rechte Einfluss auf nonverbale Gedächtnisprozesse nimmt (Schmahmann 2003, Ojemann et al. 1968). Zudem ist PLI mitunter an der Verarbeitung visueller Information bei Lernprozessen, LP an visuell-räumlichen Funktionen wie zielgerichtetem Greifen, aber auch analytischem Denken beteiligt (Schmahmann 2003). Unsere Ergebnisse zeigen in der Gesamtauswertung entgegen vorgenannter Literatur keine Matrixveränderungen und NZ-Verluste in der pulvinären Kerngruppe, bei jedoch konstant geringer Gliose, Tau-Ablagerungen, retikulären α -Synuklein-Ablagerungen sowie β -Amyloidplaques mit Dominanz in PLm. Ebenso finden sich in unserem Patientenkollektiv keine Hinweise auf Störungen des räumlichen Sehens, visuelle Halluzinationen oder Hörstörungen, was neben der geringen Anzahl untersuchter Patienten mit der milden Betroffenheit der CG in Zusammenhang stehen könnte.

Weiterhin ist in unserer Untersuchung eine konstant geringe Betroffenheit der ventralen Kerngruppe bezüglich Matrixveränderungen und Gliose nachweisbar, wohingegen lediglich VLa und VPl geringe NZ-Verluste aufweisen. Tau-Ablagerungen und β -Amyloidplaques sind mit Ausnahme von VM in sämtlichen Kernen gering nachweisbar. Retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen sind in geringer Stärke lediglich in den motorischen Thalamuskernen zu finden. Die Ablagerungen sind interessanterweise bei Patienten, die die Erkrankung in jüngerem Alter ausbildeten, etwas stärker ausgeprägt. Innerhalb des Patientenkollektivs waren bei 4/6 Patienten eine Ataxie, bei 3/6 Patienten Gangstörungen und bei 2/6 Patienten eine parkinsonähnliche Symptomatik dokumentiert. Die gefundene Beteiligung dieser Kerngruppe könnte demnach ursächlich für vorgenannte Symptome sein. Entsprechend seiner Affer- und Efferenzen spielt der motorische Thalamus eine bedeutende Rolle

beim Erlernen, der Initiierung und Umsetzung von Bewegungsabläufen sowie der aufrechten Körperhaltung. Schädigungen führen zu Ataxie und Dysmetrie des kontralateralen Armes (Bosch-Bouju et al. 2013). Deshalb ist diese Region neurochirurgisches Ziel bei der Behandlung von Tremor, Rigor und weiterer extrapyramidalen Symptomen (Krack et al. 2002). Die damit einhergehenden protopathischen und epikritischen Störungen (Schmahmann 2003) könnten eine Folge der Veränderungen der ventral-posterioren Kerne sein.

Abweichend von der Schädigung der motorischen Thalamuskernkerne weist STN vorliegend nur geringe Matrixveränderungen und Gliose auf. NZ-Verluste, Tau-Ablagerungen, α -Synuklein-Ablagerungen und β -Amyloidplaques sind im Gesamtergebnis nicht nachweisbar. Dem Kern kommt eine entscheidende Rolle in der Regulation von Bewegungsabläufen sowie der Kontrolle und raschen Änderung gezielter Handlungen zu. Durch vornehmlich hemmende Impulse nimmt er direkten Einfluss auf die Modulation automatisierter in situationsangemessene Bewegungsmuster (Isoda und Hikosaka 2008). Übereinstimmend mit den Angaben von Mitchell und Chakraborty (2013) finden sich somit in unserer Untersuchung die auffälligsten histopathologischen Veränderungen in Arealen, die in Gedächtnis-, Lern- und Bewusstseinsprozessen involviert sind und folglich bei M. Alzheimer geschädigt werden. Zudem lässt sich in unserer Untersuchung übereinstimmend mit der Arbeit von Serrano-Pozo et al. (2011) ein annähernd paralleles Verhalten von NZ-Verlusten und Tau-Ablagerungen erkennen.

4.3.5 PSP-Gruppe

Die histopathologische Auswertung der PSP-Gruppe zeigt im H/E-Bild eine Dominanz der Gliose (92,18 %) über Matrixveränderungen (69,35 %) und NZ-Verluste (62,5 %). STN und Pf sind mit deutlichen Matrixveränderungen und Gliose bzw. deutlicher Gliose und NZ-Verlusten die am stärksten geschädigten Kerne. Weiterhin auffällig geschädigt sind MV, die intralaminären Kerne Pc und CM, die CG und H. Während vorgenannte Kerne und die ventral-anteriore Gruppe hinsichtlich aller drei Parameter Schädigungen zeigen, sind MD, die anteriore, ventral-posteriore und pulvinäre Kerngruppe v.a. gliotisch verändert. Immunhistologisch sind Tangles nur in MV, Pc und VA nachweisbar, während sämtliche Kerne ein RD4-positives Muster zeigen. Im PET-Blot sind Tau-Ablagerungen in nahezu allen Kernen nachweisbar, wobei Neuriten (96,66 %) über Neuropil Threads (90 %) und neurofibrilläre Tangles (80,33 %) dominieren. Auffällige Ablagerungen zeigen MD, MV, die intralaminäre, ventrale und pulvinäre Kerngruppe mit Dominanz in PL1 und LP. RD3-positiv Tau-Ablagerungen sind nicht nachweisbar. Die RD4-positiven neurofibrillären

ren Tangles (50 %) dominieren leicht über Neuriten (45,65 %) und Neuropil Threads (45,65 %). Auffällig betroffen sind PLI, PLm und STN. 1/3 Fällen des Kollektivs weist in 85 % der Thalamuskern retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen sowie in 5 % Lewy-Neuriten auf, wohingegen Lewy-Bodies nicht nachweisbar sind. Die auffälligsten Ablagerungen sind dabei in der anterioren und pulvinären Kerngruppe, CL-Inseln, Li und den ventralen Kernen zu finden. β -Amyloidplaques sind in Form geringer nicht-neuritischer (11,48 %) und neuritischer Cored Plaques (16,39 %) in MD, CL-Inseln, Li, PLa und LP zu finden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen weitestgehend die Angaben von Henderson et al. (2000). So lassen sich übereinstimmend Tau-Ablagerungen in unterschiedlicher Ausprägung in sämtlichen Thalamuskernen nachweisen. Dabei zeigen sich die auffälligsten Ablagerungen in MD, MV, STN, der intralaminären-, ventralen- und Teilen der pulvinären Kerngruppe, also Arealen, die mittelbar bzw. unmittelbar mit den Basalganglien in Verbindung stehen und in die Verarbeitung motorischer bzw. visuell-motorischer Impulse involviert sind (Watanabe und Funahashi 2012, Sadikot und Rymar 2009, Benarroch 2008, Saalman 2014, Ilinsky und Kultas-Ilinsky 2002, Isoda und Hikosaka 2008). Schädigungen dieser Areale führen zur Ausbildung PSP-typischer Symptome. Übereinstimmend mit Murray et al. (2014) lässt sich auch in unserer Untersuchung ein Zusammenhang zwischen dem Muster der Tau-Ablagerungen und den für die Ausprägung PSP-typischer Symptome assoziierten Kernarealen erkennen. RD4-positive Tau-Ablagerungen sind in nahezu allen Kerngruppen nachweisbar, wobei LD, CM, CL-Inseln, Sg, die posterior-ventrale Kerngruppe und die CG im Gesamtergebnis ausgespart sind. Den Angaben von Murray et al. (2014) entsprechend finden sich auffällige Ablagerungen in STN sowie geringe in den motorischen Thalamuskernen. Zudem ist die pulvinäre Kerngruppe auffällig betroffen.

β -Amyloidplaques sind in geringer Ausprägung in einzelnen Kernarealen nachweisbar. Gemäß Ishii et al. (2014) soll es sich dabei jedoch nicht um PSP-typische Ablagerungen, sondern eher um eine altersbedingte Amyloidpathologie oder die Ausprägung einer koexistenzialen Erkrankung wie M. Alzheimer handeln. Unter Berücksichtigung der Zuordnung der PSP zu den primären Tau-Aggregationserkrankungen ohne β -Amyloidablagerungen (Jellinger 2005) könnte die in unserer Untersuchung nachweisbare β -Amyloid-Ablagerung bei 1/3 Fällen, der den spätesten Erkrankungsbeginn (70 Jahre), die längste Erkrankungs-dauer (13 Jahre), das höchste Sterbealter (83 Jahre) und eine dokumentierte Demenz aufweist, mit einer nebenbefundlichen M. Alzheimer-Erkrankung in Zusammenhang stehen.

Interessanterweise sind in 1/3 Fällen retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen in nahezu allen Thalamuskernen, mit Ausnahme von Pc und Pf, nachweisbar. Dabei zeigen sich die anterioren Kerne, MD, CL-Inseln, Li, VA, Vmb sowie die pulvinäre Kerngruppe auffällig geschädigt. Das seltene Vorkommen von α -Synuklein-Ablagerungen bei PSP-Patienten ist bekannt (Tong et al. 2010), wobei die Autoren diese als mögliche Erscheinung im Rahmen des Alterungsprozesses bzw. als Folge einer koexistenten MSA- oder M. Parkinson-Erkrankung interpretieren. Das Erkrankungsalter des betroffenen Patienten in unserer Untersuchung lag bei 66 Jahren, die Erkrankung dauerte neun Jahre und er verstarb mit 75 Jahren. Neben vorgenannter alterungsbedingter Begleitpathologie könnte es sich um die Folge einer nebenbefundlich bestehenden idiopathischen Parkinson-Pathologie handeln.

Die motorischen Thalamuskern nehmen entscheidenden Einfluss auf das Erlernen, die Initiierung und Umsetzung von Bewegungsabläufen sowie die aufrechte Körperhaltung (Bosch-Bouju et al. 2013). Eine Schädigung dieses Kernareals sowie daraus resultierende Veränderungen motorisch-kortikaler Aktivitäten sind eng mit der Ausbildung PSP-typischer Symptome wie Bradykinese, Rigidity und posturaler Instabilität, die sich auch in unserem Patientenkollektiv finden, vergesellschaftet (Halliday et al. 2005). Halliday et al. (2005) konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass es im Gegensatz zum M. Parkinson, im Rahmen der PSP zu signifikanten Tau-Ablagerungen in den motorischen Thalamuskernen kommt. Dies lässt sich auch in unserer Erhebung nachweisen, wobei 1/3 Fällen, der den spätesten Erkrankungsbeginn, die längste Erkrankungsdauer und das höchste Sterbealter aufweist, stärker betroffen ist als die beiden anderen Fälle. Weiterhin ließ sich in vorgenannter Untersuchung (Halliday et al. 2005) eine selektive Betroffenheit von VLp und dem primär motorischen Kortex hinsichtlich Matrixveränderungen und NZ-Verlusten ausmachen, die als mögliches Abgrenzungskriterium der PSP zum M. Parkinson interpretiert wird. Dies lässt sich in unserer Erhebung hinsichtlich VLp nicht bestätigen. Zum einen zeigen unsere Ergebnisse ausgeglichen geringe Matrixveränderungen sämtlicher motorischer Thalamuskern sowie eine Dominanz der NZ-Verluste in VA und VM in der M. Parkinson-Gruppe. Zum anderen ist in der PSP-Gruppe VLp im Gesamtergebnis von den ventralen Kernen insgesamt am schwächsten in der Matrix geschädigt, während die NZ-Verluste in den Kernen gering ausfallen. Gliotische Veränderungen dominieren in VA und VM. Ein möglicher Grund dafür kann in unserem kleinen Patientenkollektiv liegen, wobei auch andere Autoren Veränderungen im H/E-Bild in den übrigen Kernen der ventralen Gruppe bei PSP beschreiben (Murray et al. 2014, Dickson et al. 2007). Eine Beziehung zwischen dem Tau-Ablagerungsprofil und den histopathologischen Veränderungen im

H/E-Bild ist übereinstimmend mit Halliday et al. (2005) auch in unserer Untersuchung zu erkennen. Erwartungsgemäß lassen sich in sämtlichen motorischen Thalamuskernen geringe RD4-positive Tau-Ablagerungen nachweisen, wohingegen β -Amyloidplaques nicht zu finden sind. Weiterhin sind keine NZ-Verluste in den limbischen Thalamuskernen nachweisbar. Dies entspricht den Angaben von Henderson et al. (2000). Davon abweichend finden sich jedoch Matrixveränderungen in LD sowie gliotische Veränderungen und Tau-Ablagerungen in AV und LD. RD4-positive Tau-Ablagerungen sind im Gesamtergebnis in geringer Ausprägung nur in AV zu finden. Die limbischen Thalamuskern sind maßgeblich an der Verarbeitung von Gedächtnisprozessen beteiligt (Child und Benarroch 2013) und häufig im Rahmen des M. Alzheimer geschädigt (Braak und Braak 1991a), so dass die vorliegend nachweisbare Betroffenheit dieses Areals möglicherweise mit einer dokumentierten Demenz bei 2/3 Patienten in Zusammenhang steht.

In der intralaminären Gruppe sind die kaudalen Kerne Pf und CM auffällig von Matrixveränderungen, Gliose und NZ-Verlusten geschädigt. Während eine Schädigung dieser Kerne, die regulatorischen Einfluss auf den Ncl. caudatus und das Putamen ausüben, bei PSP von Henderson et al. (2000) beschrieben wird, finden sich davon abweichend in unserer Untersuchung zudem auffällige Schädigungen in den Kernen Pc und Li. Die rostralen Kerne Cem und CL sind übereinstimmend mit Henderson et al. (2000) schwächer betroffen. Hinsichtlich der Tau-Ablagerungen besteht eine Diskrepanz unserer Ergebnisse zu den Daten vorgenannter Arbeitsgruppe. Diese beschreibt in ihrer Untersuchung die Hauptablagerungslast in den kaudalen intralaminären Kernen, wohingegen sämtliche intralaminären Kerne unserer Untersuchung mäßige Tau-positive Neuriten sowie geringe bis mäßige Neuropil Threads und neurofibrilläre Tangles aufweisen. RD4-positive Tau-Ablagerungen geringer Ausprägung betreffen vornehmlich CL, Pc und Li.

Die Mittellinienkerne sind gemeinsam mit der intralaminären Gruppe in kognitive, sensorische und motorische Funktionsabläufe involviert (Sadikot und Rymar 2009). Neben der Synchronisation von Erregungsabläufen innerhalb des zerebralen Kortex wirken sie regulierend in Regelkreisläufen der Basalganglien (Benarroch 2008, Smith et al. 2004). Da die Basalganglien im Rahmen der PSP zu den am stärksten veränderten Regionen gehören (Murray et al. 2014), könnten die in unserer Untersuchung nachweisbare auffällige Schädigung von MV im H/E-Bild sowie die ausgeprägten Tau-Ablagerungen auf eine Schädigung der mit diesen Bereichen in Verbindung stehenden Areale hindeuten.

Neben dem intralaminären Kern Pf zeigt STN die auffälligsten H/E-Bild-Veränderungen. Dabei ist eine deutliche Matrixveränderung und Gliose bei mäßigen NZ-Verlusten nachweisbar. Zudem finden sich auffällige Tau-Ablagerungen. Die Befunde unserer Untersuchung decken sich mit den Angaben der Literatur, wonach STN neben den Basalganglien und der Substantia nigra zu den am stärksten im Rahmen der PSP geschädigten Regionen gehört (Murray et al. 2014, Dickson et al. 2007).

Die pulvinäre Kerngruppe ist im Gesamtergebnis gering gliotisch geschädigt, wohingegen – mit Ausnahme geringer Matrixveränderungen in PLi – die übrigen Kerne weder Gewebeschädigungen noch NZ-Verluste zeigen. Dem gegenüber stehen auffällige Tau-Ablagerungen in sämtlichen Kernen der Gruppe mit Dominanz in PLi und LP sowie RD4-positive Tau-Ablagerungen mit Dominanz in PLi und PLm. Die Veränderungen im H/E-Bild unserer Untersuchung decken sich nicht mit den Ergebnissen von Padovani et al. (2006), die eine Degeneration der pulvinären Kernregion als mitursächlich für die Ausprägung der krankheitscharakteristischen Blickparese ausmachen konnten. Zwar lässt sich anhand der Tau-Ablagerungen auch innerhalb der pulvinären Gruppe ein Zusammenhang mit dem PSP-typischen Symptom der Blickparese nachvollziehen (Murray et al. 2014), jedoch gehen diese in unserer Untersuchung mit nur geringen Veränderungen im H/E-Bild einher. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in MD, der eine auffällige Gliose, auffällige Tau- sowie geringe RD4-positive Tau-Ablagerungen aufweist, wohingegen im Gesamtergebnis keine Matrixveränderungen und NZ-Verluste nachweisbar sind. MD unterhält eine Vielzahl an Verbindungen mit dem präfrontalen Kortex und ist direkt am Verarbeitungsprozess kognitiver Funktionen beteiligt (Baxter 2013, Kievit und Kuypers 1977). Entsprechend zeigt sich dieser Kern in anderen Untersuchungen auffällig atrophisch geschädigt (Cordato et al. 2005). Ein möglicher Grund für die fehlenden Matrixschädigungen und NZ-Verluste kann in unserem kleinen Patientenkollektiv liegen. Es könnte jedoch auch ein Indiz dafür sein, dass sichtbare Veränderungen der Matrix und NZ-Verluste dieser Regionen erst zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung auftreten.

CGL weist in unserer Untersuchung auffällige Matrixveränderungen und Gliose bei geringen NZ-Verlusten auf. Tau-Ablagerungen sind nicht nachweisbar. Als Teil eines Regelkreislafs des visuellen Systems steht CGL reziprok mit dem zerebralen Kortex in Verbindung und ist an der schnellen Verarbeitung visueller Reize beteiligt (Briggs und Usrey 2007). Da eine Tau-Pathologie der Retina bei PSP bisher nicht bewiesen werden konnte (Kassubek et al. 2013), könnte der fehlende Nachweis von Tau-Ablagerungen in CGL unserer Untersuchung möglicherweise mit der Beteiligung an vorgenanntem visuellen Kreis-

lauf in Zusammenhang stehen. CGM ist nur in 1/3 Fällen, der an Hörstörungen litt, mäßig in der Matrix sowie gering von Gliose und NZ-Verlusten geschädigt. Zudem sind geringe Tau-Ablagerungen nachweisbar. Durch Verbindungen zu den Nuclei cochleares (Schofield et al. 2014), dem primären und assoziativen auditiven Kortex ist der Kern an der Verarbeitung auditiver Reize beteiligt (Mesulam und Pandya 1973, Pandya et al. 1994).

4.3.6 FTD-Gruppe

Die histopathologische Auswertung der FTD-Gruppe zeigt im H/E-Bild eine Dominanz der Gliose (100 %) über NZ-Verluste (85,72 %) und Matrixschädigungen (82,69 %), wobei sich im Vergleich der Erkrankungen untereinander die stärksten H/E-Bild-Veränderungen finden. Dabei sind MV und H, gefolgt von PLi, MD, STN, R, Cem und Pf am auffälligsten geschädigt. Während MV und H in der Matrix stark sowie bezüglich Gliose und NZ-Verlusten deutlich betroffen sind, zeigen die übrigen genannten Kerne mäßige bis deutliche Schädigungen. Immunhistologisch weisen in 2/3 Fällen 55 % der Kerne Tau-Ablagerungen auf, wobei 15 % Tangles, 10 % Neuriten sowie 30 % Tangles und Neuriten zeigen. In 1/3 Fällen finden sich RD4-positive Tau-Ablagerungen, in 1/3 Fällen RD3- und RD4-positive Tau-Ablagerungen. 1/3 Fällen ist in der immunhistologischen und PET-Blot-Untersuchung komplett frei von pathologischen Ablagerungen. Im PET-Blot findet sich in 2/3 Fällen ein ausgeglichenes Verhältnis Tau-positiver Neuriten und Neuropiler Threads (55,55 %), bei schwächer ausgeprägten neurofibrillären Tangles (42,59 %). PLi ist mit deutlichen Neuriten und Neuropil Threads sowie mäßigen neurofibrillären Tangles auffälligster Kern. RD3-positive neurofibrilläre Tangles (14,55 %), Neuriten (12,73 %) und Neuropil Threads (7,27 %) sind vereinzelt nachweisbar. Ebenso präsentieren sich die RD4-positiven Tau-Ablagerungen, wobei 17,86 % der Kerne neurofibrilläre Tangles, 8,92 % Neuriten und 7,27 % Neuropil Threads zeigen. β -Amyloidplaques sind nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung entsprechen weitestgehend den Literaturangaben. 45 % der FTD-Fälle stellen Tau-Aggregationserkrankungen dar (Mackenzie et al. 2006), wobei es charakteristischerweise zur Ablagerung von 3R-Tau kommt (Kumar-Singh und Van Broeckhoven 2007). Auf genetischer Ebene konnte 1994 eine autosomal-dominant vererbte Form der FTD mit Parkinsonismus des Chromosoms 17q21-22 nachgewiesen werden (Wilhelmsen et al. 1994). Bei 1/3 Fällen des untersuchten Patientenkollektivs findet sich eine dokumentierte Mutation auf Chromosom 17 bei jedoch fehlendem Hinweis auf Vorliegen eines Parkinsonismus. Dieser und ein weiterer Fall, bei dem eine chromosomale Analyse nicht erfolgte, zeigen Tau-Ablagerungen in nahezu allen Kernen. 1/3

Fällen, bei dem aufgrund nicht verfügbarer Unterlagen lediglich das Sterbealter mit 42 Jahren bekannt ist, ist vollständig Tau-negativ. RD3-positive Tau-Ablagerungen lassen sich lediglich in 1/3 Fällen finden, der den längsten Erkrankungsverlauf bei koexistenziell durchlittenem SHT in der Kindheit zeigte. Dabei weisen die limbischen Kerne, MV, Teile der intralaminären Gruppe und STN RD3-positive Tau-Ablagerungen auf. Hingegen sind interessanterweise RD4-positive Tau-Ablagerungen in 1/3 Fällen gering in Pf, CM und der ventral posterioren Gruppe sowie mäßig bis deutlich in den pulvinären Kernen nachweisbar. Dieser Patient zeigt neben einem dokumentierten Defekt auf Chromosom 17 zudem die auffälligsten H/E-Bildveränderungen im direkten Vergleich der Fälle. Die beiden Tau-Isoformen mit 3- bzw. 4-Bindungsstellen entstehen durch alternatives Splicing von Exon 10 des Tau-Gens. Während sämtliche Tau-Gen-Mutationen zu einem Splicing-Defekt führen, der eine Erhöhung der Summe von 4-repeat-Tau-Isoformen mit nachfolgender Akkumulation unlöslicher Aggregate im Gehirn bedingt, ist eine vermehrte RD3-Ablagerung bei FTD mit Tau-Genmutationen auf Position 19 und 29 vergesellschaftet (Stanford et al. 2003). Übereinstimmend mit den Angaben der Literatur lassen sich in unserer Erhebung auffällige Matrixveränderungen, Gliose und NZ-Verluste in MD sowie den Kernen der anterioren Gruppe nachweisen (Radanovic et al. 2003, Hornberger et al. 2012). Nebenbefundlich finden sich mäßige bzw. geringe Tau-Ablagerungen. Die limbischen Thalamuskern sind Teil des dorsolateralen präfrontalen Regelkreislaufes und beeinflussen exekutive und bewegungsinitiierende Funktionen. Zudem sind AV und MDmf in den lateralen orbitofrontalen Regelkreislauf involviert, dessen Schädigung Persönlichkeitsveränderungen und Stimmungsschwankungen wie Reizbarkeit bedingen. Durch Verbindungen von MD zum anterior-cingulären Regelkreislauf ist der Kern zudem im Rahmen von Schädigungsprozessen an der Ausbildung von Apathie und akinetischem Mutismus beteiligt. Weiterhin nehmen die anterioren Kerne über den mammillo-thalamischen Trakt Einfluss auf Gedächtnisprozesse und die Ausprägung von Emotionen (Radanovic et al. 2003). Vorgenannte Symptome lassen sich zu großen Teilen auch in unserem Kollektiv finden, wobei der Patient mit dokumentiertem Defekt auf Chromosom 17 am auffälligsten betroffen ist.

Die pulvinäre Kerngruppe zeigt eine auffällige Schädigung im H/E-Bild, wobei die überwiegende Zahl der Kerne mäßig bis deutlich hinsichtlich aller drei untersuchten Parameter verändert ist. Zudem ergeben sich insbesondere in PLi, PLl, PLm und LP auffällige Tau- und RD4-positive Tau-Ablagerungen in vorgenanntem Patientenfall. Die pulvinären Kerne sind an der Bildung und Verarbeitung verbaler und nonverbaler Prozesse beteiligt (Schmahmann 2003, Ojemann et al. 1968). So ist PLa in die Wahrnehmung und Einschät-

zung von Schmerzreizen, PLm in die Sprachverarbeitung, PLl in die Verarbeitung somatosensorischer und visueller Informationen bei Lernprozessen (Schmahmann 2003), PLi in die Erkennung und Analyse visueller Eindrücke und Bewegungen (Yeterian und Pandya 1997, Schmahmann 2003) sowie LP in somatosensorische und visuellräumliche Funktionen wie zielgerichtetes Greifen und analytisches Denken involviert (Schmahmann 2003). Eine Schädigung der pulvinären Gruppe bei FTD findet sich auch in der Literatur. So konnten Lee et al. (2014) zeigen, dass insbesondere Träger einer C9orf72-Mutation (DeJesus-Hernandez et al. 2011, Renton et al. 2011), der häufigsten genetischen Ursache der familiären und sporadischen behavioralen Variante der FTD (bvFTD), eine Schädigung des medialen Pulvinars aufweisen. Aus der Unterbrechung der mit diesem Kern korrespondierenden Verbindungen folgerten sie einen Beitrag bei der Ausbildung der bvFTD-typischen Symptome (Lee et al. 2014). Weiterhin finden sich pulvinäre Schädigungen im Rahmen psychiatrischer Erkrankungsbilder wie der Schizophrenie (Cronenwett und Csernansky 2010). Die für diese Erkrankung typischen Symptome, wie Störungen im Bereich von Wahrnehmung, Denken, Affekt, Antrieb und Psychomotorik, sind überlappend zudem kennzeichnend für die FTD und in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv nachweisbar. Ähnliche Schädigungsmuster wie in der pulvinären Gruppe zeigen sich in den CG und STN. Dabei ist die Intensität der Matrixveränderungen und Gliose stärker ausgeprägt als die der NZ-Verluste. Die CG leisten in ihrer Funktion einen Beitrag bei der Umsetzung auditorischer (Mesulam und Pandya 1973, Pandya et al. 1994) und visueller Reize (Briggs und Usrey 2007), während STN als Teil der Basalganglien an der Kontrolle und raschen Änderung gezielter Handlungen und Bewegungsmuster (Isoda und Hikosaka 2008) sowie an der Verarbeitung limbischer und assoziativer Informationen beteiligt ist (Lambert et al. 2012). Läsionen des Kernes führen zu ballistischen Bewegungen der kontralateralen Extremität (Crossman et al. 1984). Neben seiner Bedeutung im Rahmen neurochirurgischer Maßnahmen zur Verbesserung der motorischen Funktionen bei M. Parkinson (Limousin et al. 1995) ist der Kern Zielstruktur bei der Behandlung von Zwangsstörungen (Mallet et al. 2008). Ein Tremor sowie Zwangsstörungen waren bei je einem der zwei Patienten mit vollständigen Krankenunterlagen dokumentiert.

Entgegen den Angaben von Radanovic et al. (2003) finden sich in unserer Untersuchung die auffälligsten histopathologischen Schädigungen in MV, wobei starke Matrixveränderungen über eine deutliche Gliose und NZ-Verluste dominieren. Zudem zeigen sich mäßige Tau-Ablagerungen. Dem gegenüber weist die intralaminäre Gruppe in allen Kernen eine mindestens mäßige Gliose auf. Die Kerne Cem, CL und Pf sind zudem auffällig durch Ma-

trixveränderungen und NZ-Verluste geschädigt. MV unterhält Verbindungen mit dem Hippocampus, dem parahippocampalen Kortex und assoziativen kortikalen Arealen, die deklarative Gedächtnisprozesse implizieren (Van der Werf et al. 2002, Benarroch 2008). Zusammen mit den intralaminären Kernen sind die Mittellinienkerne in kognitive, sensorische und motorische Funktionsabläufe involviert (Sadikot und Rymar 2009). Die in unserer Untersuchung auffällige Schädigung dieser Kernregion ist v.a. durch den schweren Verlauf des Patienten mit Defekt auf Chromosom 17 geprägt. Ähnlich geschädigt imponiert H mit starken Matrixveränderungen, deutlicher Gliose und mäßigen NZ-Verlusten. Eine Schädigung dieser Kernregion ist mit der Ausbildung psychiatrischer Erkrankungsbilder wie Schizophrenie (Shepard et al. 2006) und Psychosen assoziiert (Hikosaka et al. 2008), die sich auch in unserem Patientenkollektiv nachweisen lassen.

5. Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Thalamusproben sechs neurodegenerativer Erkrankungen von 26 Patienten (17 männlich, neun weiblich) wurden histopathologisch untersucht. Sämtliche autopsisch gewonnenen Gewebeproben wurden H/E-, LFB-PAS, immunhistologischen- und PET-Blot-Färbungen unterzogen. In der lichtmikroskopischen Begutachtung wurden die Kriterien Matrixveränderungen, Gliose, NZ-Verlust und pathologische Ablagerungen ohne Kenntnis der Diagnosen für jeden der unterschiedenen 30 Thalamuskern bewertet. Im Anschluss daran erfolgte die Auswertung der Patientendaten nach den Parametern Erkrankungsalter, Sterbealter, Erkrankungsdauer, Geschlecht und Krankheitssymptome.

In der MSA-Gruppe zeigten sich abweichend von der Literatur neuropathologische Veränderungen in nahezu allen Thalamuskernen. Insgesamt dominierte die Gliose, wobei die intralaminäre Gruppe am stärksten betroffen war. Erwartungsgemäß prägten α -Synuklein-Ablagerungen das histopathologische Bild. Dabei waren v.a. motorisch ausgerichtete Kernareale betroffen. Dies war am ehesten durch das Vorliegen einer MSA-P-Variante des Patienten zu erklären und legt die Vermutung nahe, dass sich die thalamischen Schädigungen in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden MSA-Variante unterscheiden. Erkrankungsbeginn und Sterbealter lagen über, die Erkrankungsdauer unter dem in der Literatur angegebenen Durchschnitt. Die Symptome entsprachen den Angaben der Literatur.

In der M. Parkinson-Gruppe zeigte sich ein moderates Schädigungsmuster. Auffälligste Kerne waren CGL und MV. H wies die stärksten NZ-Verluste auf. Reticuläre α -Synuklein-Ablagerungen dominierten in LD, PLa, PLi und CGM. Ein in der Literatur beschriebenes häufigeres Auftreten visueller Halluzinationen bei Patienten mit koexistenzieller Demenz sowie ein Zusammenhang zwischen einer Schädigung von H und der Ausprägung einer Psychose fanden sich auch in unserem Kollektiv. Abweichend von der Literatur wiesen nahezu alle Fälle Schädigungen der anterioren Gruppe und von MD auf. Die Matrixveränderungen und Gliose waren bei Patienten mit Demenz stärker ausgeprägt. Erkrankungs- und Sterbealter, Erkrankungsdauer und -symptome entsprachen den Angaben der Literatur.

In der DLB-Gruppe ergab sich eine Dominanz der Gliose. Auffälligste Kerne waren MV, Li und PLi. Erwartungsgemäß dominierten α -Synuklein-Ablagerungen, wobei die retikulären Ablagerungen in der anterioren und pulvinären Gruppe, MD und Vmb am stärksten waren. Übereinstimmend mit der Literatur ließen sich alzheimerartige Ablagerungen mit

Dominanz in MD, CGM, der intralaminären und pulvinären Gruppe nachweisen. Ein in der Literatur beschriebener Zusammenhang zwischen einer Schädigung von H und psychiatrischen Auffälligkeiten sowie eine erschwerte Abgrenzbarkeit der DLB von anderen neuropathologischen Erkrankungen bei der Diagnosestellung fanden sich auch in unserem Kollektiv. Sechs von acht DLB-Patienten wurden zunächst unter einer anderen Verdachtsdiagnose therapiert. Das Sterbealter und die Krankheitssymptome entsprachen den Literaturangaben, Erkrankungsalter und -dauer wichen hingegen ab.

In der M. Alzheimer-Gruppe zeigte sich eine Dominanz der Gliose, wobei diese in den intralaminären Kernen, der NZ-Verlust in AD und VM am stärksten war. Tau-Ablagerungen dominierten in R, AD und PLm, β -Amyloidplaques in R, PLm, PLi und MD. Zudem wies die Hälfte der Kerne retikuläre α -Synuklein-Ablagerungen mit Dominanz in R auf. Insgesamt zeigten sich Kernareale betroffen, die in die Verarbeitung von Gedächtnis-, Lern- und Aufmerksamkeitsprozessen involviert sind. Ein in der Literatur beschriebenes paralleles Verhalten von NZ-Verlusten und Tau-Ablagerungen war auch in unserem Kollektiv nachweisbar. Ebenso zeigte sich eine Übereinstimmung des Erkrankungs- und Sterbealters, der Erkrankungsdauer und -symptome mit den Angaben der Literatur.

In der PSP-Gruppe zeigte sich eine Dominanz der Gliose, wobei die intralaminären Kerne, STN, MV und H am auffälligsten betroffen waren. Tau-Ablagerungen waren v.a. in der intralaminären, ventralen und pulvinären Gruppe, MV und MD nachweisbar. Das Schädigungsmuster war der Literatur entsprechend v.a. in Arealen zu finden, die mit den Basalganglien in Verbindung stehen und die in die Verarbeitung motorischer bzw. visuell-motorischer Impulse involviert sind. Krankheitssymptome, Erkrankungs- und Sterbealter sowie eine spätere Diagnosestellung bei Männern gegenüber Frauen entsprachen den Angaben der Literatur. Die Erkrankungsdauer lag über den Literaturangaben.

In der FTD-Gruppe zeigte sich die insgesamt stärkste Schädigung mit Dominanz der Gliose. Auffälligste Kerne waren MV und H. Ein Patient mit gesicherter Mutation auf Chromosom 17 sowie einer mit einem in der Kindheit erlittenen SHT zeigten Tau-Ablagerungen in nahezu allen Kernen. Übereinstimmend mit der Literatur waren v.a. Kernareale betroffen, die gedächtnis- und persönlichkeitsbildende Prozesse beeinflussen und deren Schädigung zur Ausbildung FTD-typischer Symptome führt. Erkrankungsalter, Sterbealter und Erkrankungsdauer zeigten eine deutliche Divergenz zu den Angaben der Literatur, wohingegen die Krankheitssymptome die Literaturangaben bestätigten.

5.2 Ausblick

Steigende Lebenserwartung und demografischer Wandel bedingen eine Zunahme neurodegenerativer Erkrankungen. Dabei handelt es sich um überwiegend sporadisch auftretende Erkrankungen, die sich v.a. im höheren Lebensalter manifestieren und neben einzelnen Neuronensystemen das gesamte ZNS betreffen können (Jellinger 2005). Der Thalamus nimmt eine zentrale Rolle in der Verarbeitung peripherer Signale und deren Weiterleitung an den zerebralen Kortex ein (Herrero et al. 2002). Aufgrund seiner anatomischen Lage und funktionellen Bedeutung in der Reizwahrnehmung wird er auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet (Pape et al. 2005). Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob neurodegenerative Erkrankungen ein charakteristisches Läsionsprofil im Thalamus verursachen, das einen Rückschluss auf die Grunderkrankung und eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen ermöglicht. Die Ergebnisse zeigen sowohl eine selektive Schädigung einzelner Thalamuskerns und mit ihnen in Verbindung stehender Areale als auch ein für die jeweilige Grunderkrankung charakteristisches Profil neuropathologischer Ablagerungen. Durch die histopathologische Begutachtung war es möglich, anhand des Schädigungsprofils der thalamischen Kerne einen Rückschluss auf die resultierenden Symptome und die jeweilige Grunderkrankung zu ziehen, welche sich anhand der Aktenauswertungen in dem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv bestätigen ließen. Die in vorliegender Arbeit gefundene selektive neuronale Vulnerabilität neurodegenerativer Erkrankungen am Thalamus liefert Ansatzpunkte für mögliche therapeutische Optionen, wie sie mitunter bereits in der Therapie einzelner Erkrankungen erfolgreich eingesetzt werden. Weitere Studien sind erforderlich, um die Zusammenhänge, aber auch das therapeutische Potential erforschen und nutzen zu können.

6. Anhang

6.1 Immunhistologische Bilder

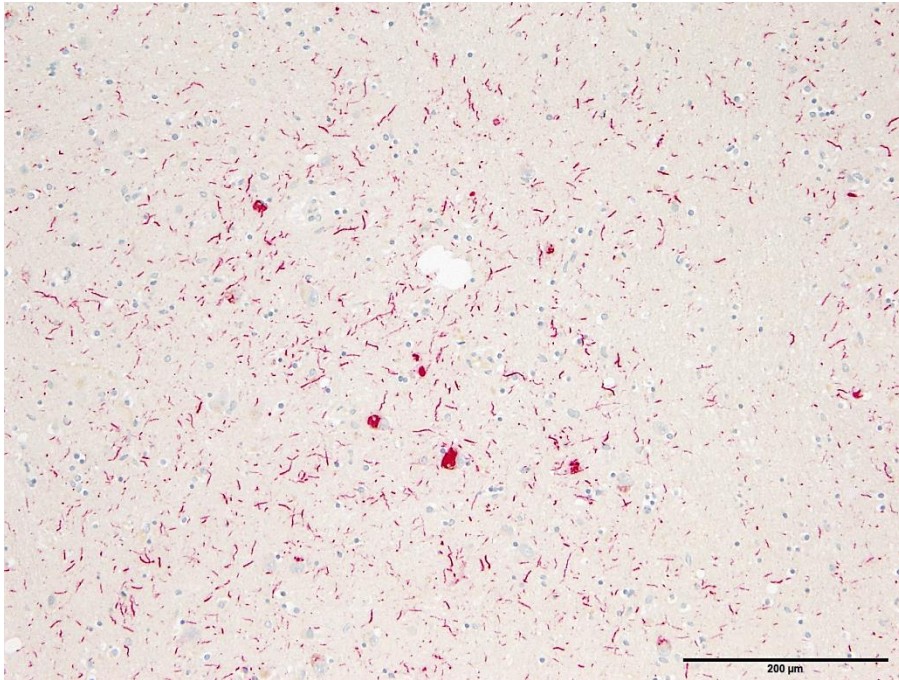


Abbildung 26: Tangles und Neuriten in den Thalamuskernen bei einem M. Alzheimer-Fall (Immunhistologie, Antikörper AT8)

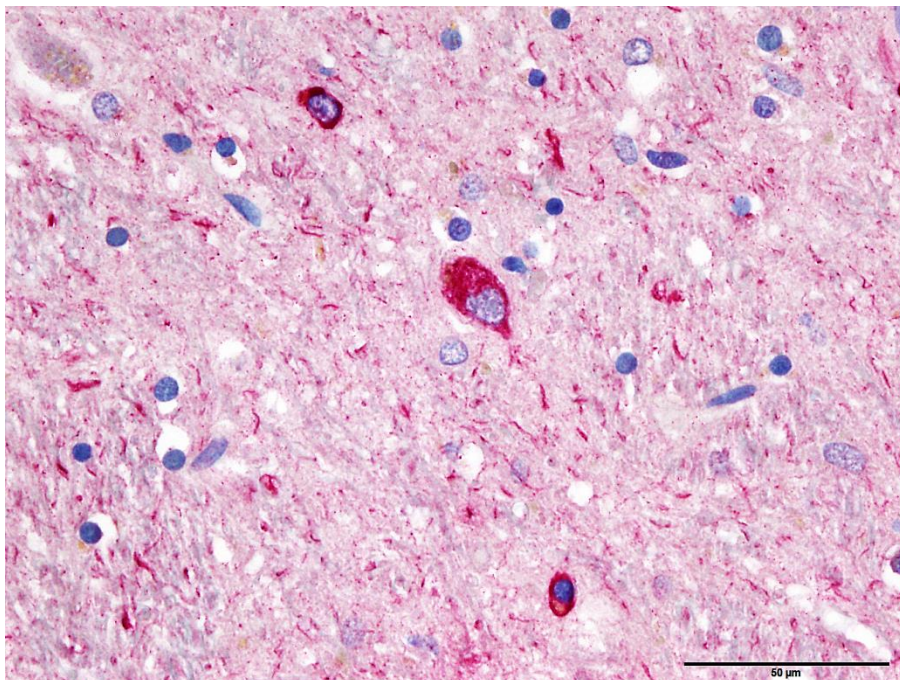


Abbildung 27: Tangles und Neuriten in den Thalamuskernen bei einem PSP-Fall (Immunhistologie, Antikörper AT8)

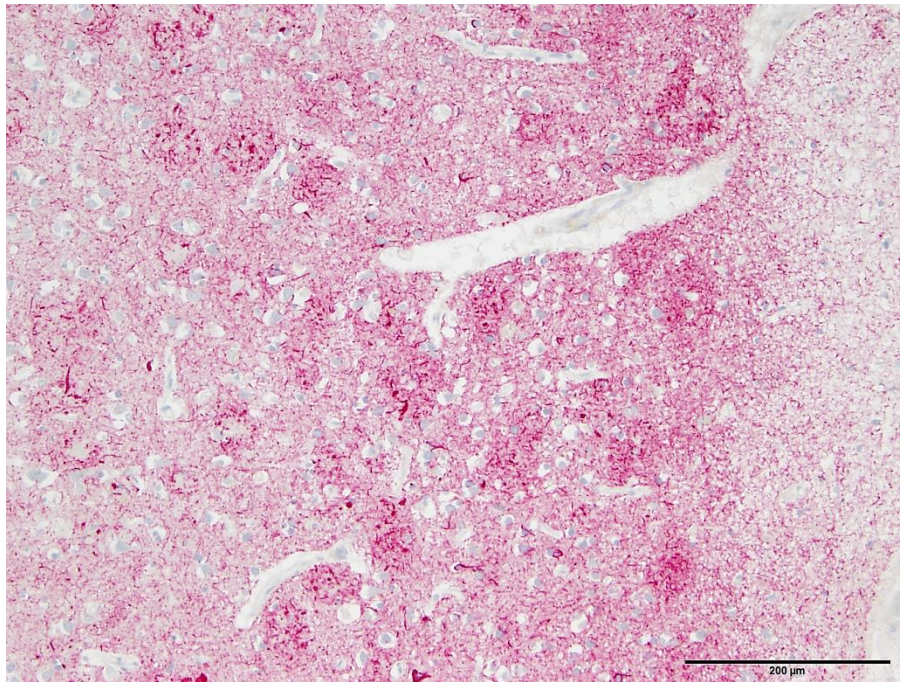


Abbildung 28: Hyperphosphorylierte Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei einem M. Alzheimer-Fall (Immunhistologie, Antikörper AT8)

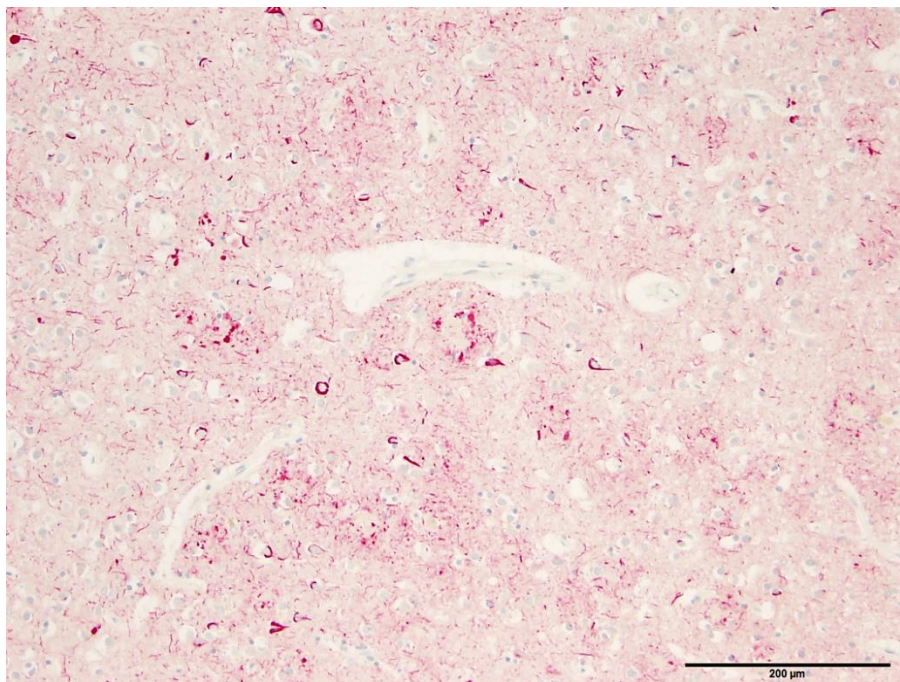


Abbildung 29: RD3-positive Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 28 (Immunhistologie, Antikörper RD3)

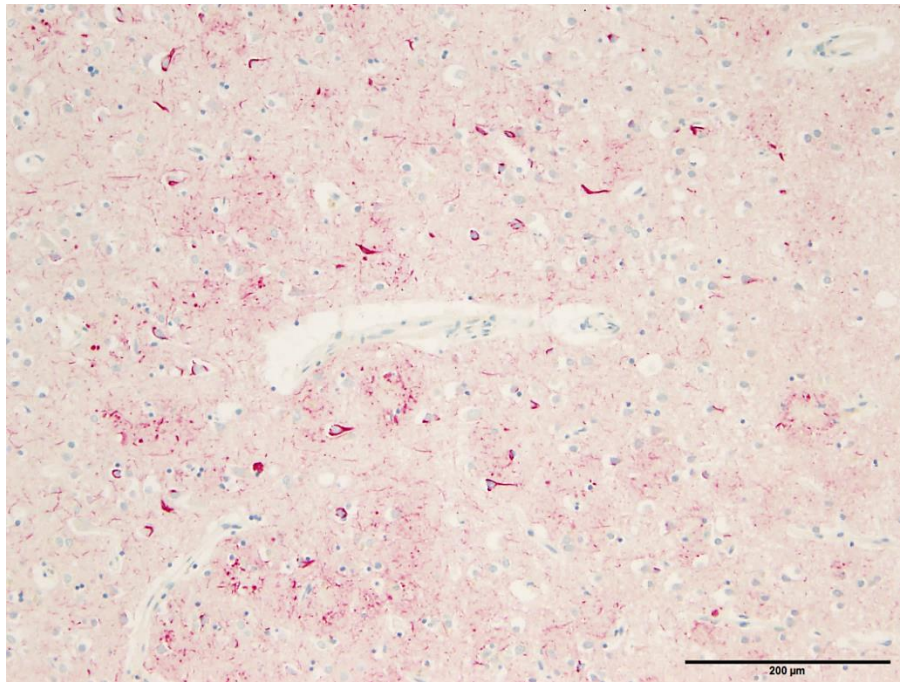


Abbildung 30: RD4-positive Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 28 (Immunhistologie, Antikörper RD4)

6.2 PET-Blot-Bilder

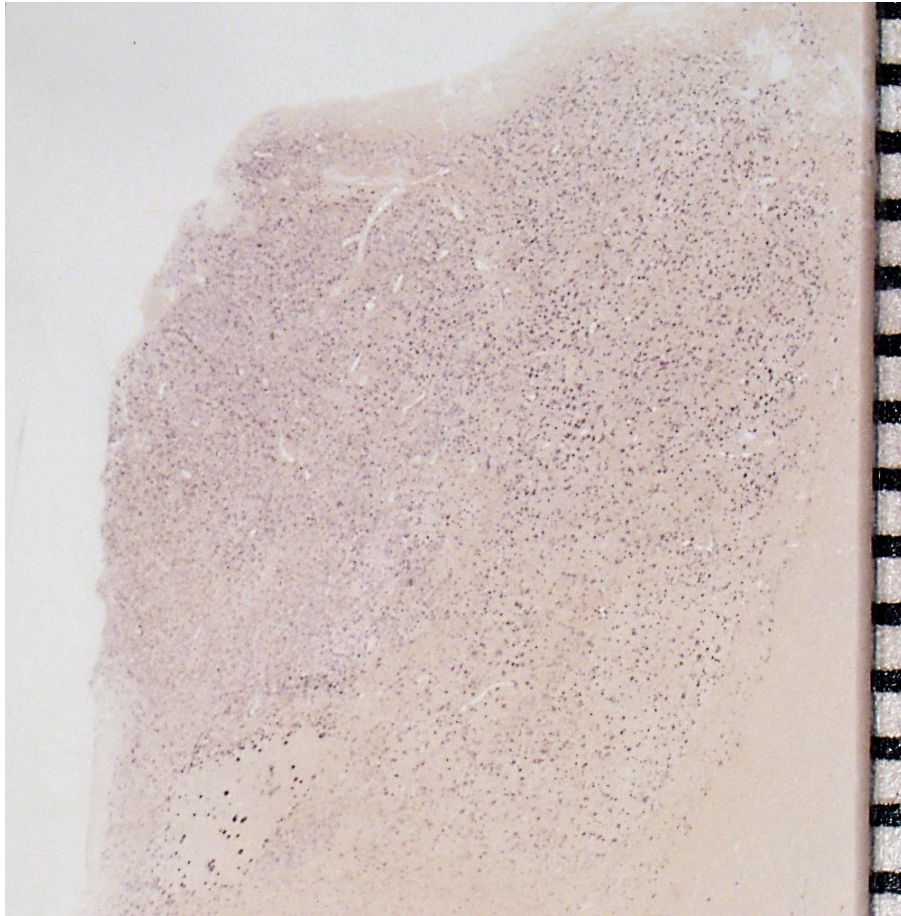


Abbildung 31: β -Amyloid-Aggregate in den Thalamuskernen bei einem M. Alzheimer-Fall (PET-Blot, Antikörper β A4)

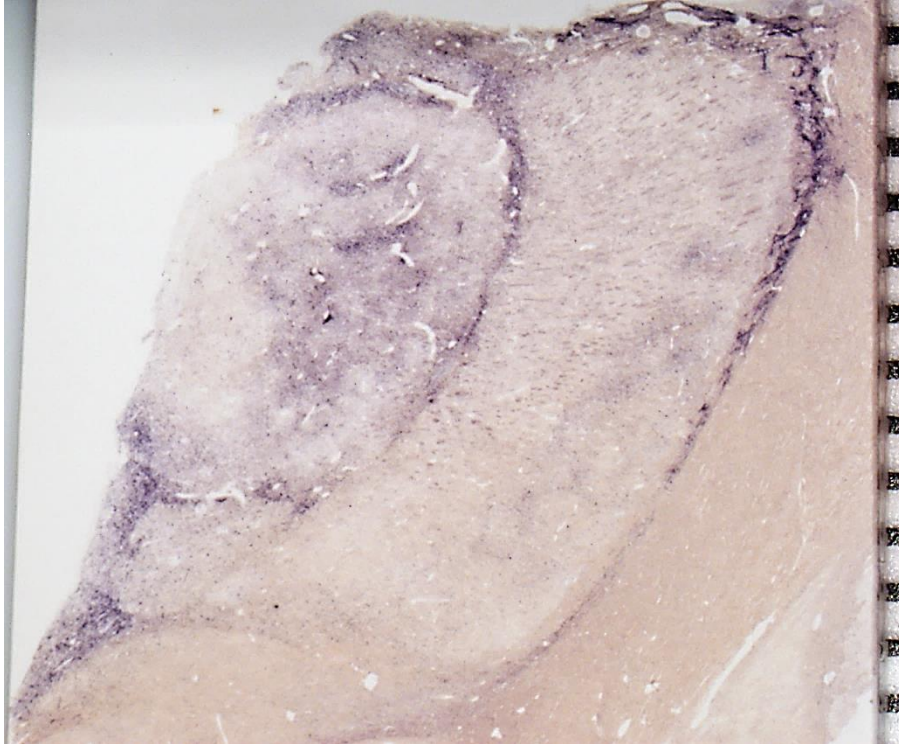


Abbildung 32: Tau-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 31 (PET-Blot, Antikörper AT8)

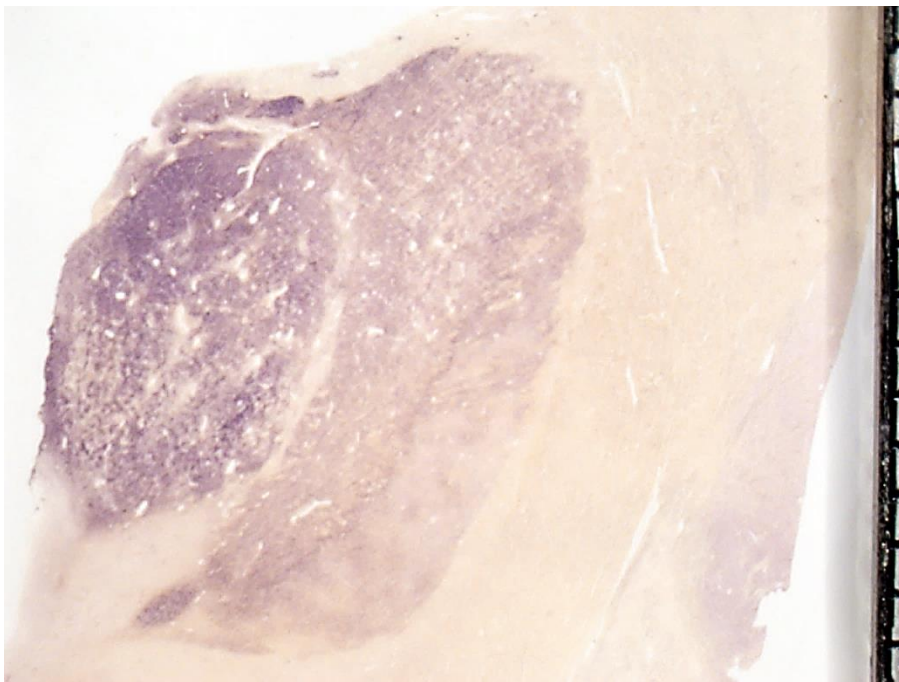


Abbildung 33: α -Synuklein-Aggregate in den Thalamuskernen bei dem gleichen M. Alzheimer-Fall wie in Abbildung 31 (PET-Blot, Antikörper 4B12)

6.3 Personenbezogene Daten und Krankheitssymptome des Patientenkollektivs

Tabelle 16: Übersicht personenbezogener Daten der MSA-Gruppe

Fallnummer	Erkrankungsalter (in Jahren)	Sterbealter (in Jahren)	Krankheitsdauer (in Jahren)	Geschlecht
BN-175	65	70	5	M

Tabelle 17: Übersicht klinischer Symptome der MSA-Gruppe

Symptome	BN-175	Anzahl
Bewegungsverlangsamung	X	1/1
Retropulsion	X	1/1
Rigor	X	1/1
Zahnradphänomen	X	1/1
Tremor	0	0/1
Myoklonien	X	1/1
Orientierungsstörung	0	0/1
Dysdiadochokinese	X	1/1
Progrediente L-DOPA-Resistenz	X	1/1
Gebundene Körperhaltung	X	1/1
Dysarthrische Sprache	X	1/1
Gehunfähigkeit	X	1/1
Notwendigkeit eines Rollstuhls	X	1/1
Z.n. Thalamusinfarkt	X	1/1
Z.n. Reanimation	X	1/1
Harninkontinenz	X	1/1
Todesursache	Aspiration HKV	

X = Symptom vorhanden; 0 = Symptom nicht vorhanden; HKV = Herzkreislaufversagen

Tabelle 18: Übersicht personenbezogener Daten der M. Parkinson-Gruppe

Fallnummer	Erkrankungsalter (in Jahren)	Sterbealter (in Jahren)	Krankheitsdauer (in Jahren)	Geschlecht
BN-281	53	73	20	M
BN-314	65	78	13	M
BN-338	-	73	-	M
BN-343	69	75	6	M
BN-347	-	62	-	M
Maximum	69	78	20	
Minimum	53	62	6	
Mittelwert	62,33 (±6,79)	72,2 (±5,41)	13 (±5,71)	

- = Daten nicht vorhanden

Tabelle 19: Übersicht klinischer Symptome der M. Parkinson-Gruppe

Symptome	BN-281	BN-314	BN-338	BN-343	BN-347	Anzahl
Tremor	X	X	-	X	-	3/3
Rigor	X	X	-	-	-	2/2
Zahnradphänomen	X	-	-	-	-	1/1
Gangstörung	X	X	-	-	-	2/2
Fallneigung	X	X	-	X	-	3/3
Brady-, Dysdiadochokinese	X	X	-	-	-	2/2
Hypomimie	-	X	-	-	-	1/1
Hypophonie	-	X	-	-	-	1/1
Hypersalivation	X	X	-	-	-	2/2
Ataxie	X	X	-	-	-	2/2
Psychomotorische Verlangsamung	X	X	-	-	-	2/2
Aphasie	X	-	-	-	-	1/1
Vertikale Blickparese, Sehstörungen	X	-	-	-	-	1/1
Aggression	X	X	-	-	-	2/2
Unruhe	X	X	-	-	-	2/2
Depression	X	-	-	-	-	1/1
Konzentrationsstörung	X	-	-	-	-	1/1
Krampfanfälle	X	-	-	-	X	2/2
Desorientierung	X	-	-	X	-	2/2
Halluzinationen	X	X	-	X	-	3/3
Wahnvorstellung	X	X	-	X	-	3/3
Gedächtnisstörung	X	-	-	X	-	2/2
Demenz	X	-	-	X	X	3/3
Psychose	X	-	-	X	-	2/2
Polyneuropathie	X	X	-	-	-	2/2
Todesursache	Apoplex	Infarkt HKV	HKV	HKV	Pneumonie	

X = Symptom vorhanden; 0 = Symptom nicht vorhanden; - = Daten nicht vorhanden; HKV = Herz-Kreislaufversagen

Tabelle 20: Übersicht personenbezogener Daten der DLB-Gruppe

Fallnummer	Erkrankungsalter (in Jahren)	Sterbealter (in Jahren)	Krankheitsdauer (in Jahren)	Geschlecht
BN-152	-	87	-	M
BN-153	60	67	7	W
BN-161	-	73	-	M
BN-162	67	77	10	M
BN-181	56	67	11	M
BN-191	-	74	-	W
BN-282	73	82	9	W
BN-309	-	81	-	W
Maximum	73	87	11	
Minimum	56	67	7	
Mittelwert	64 (±6,51)	76 (±6,68)	9,25 (±1,47)	

- = Daten nicht vorhanden

Tabelle 21: Übersicht klinischer Symptome der DLB-Gruppe

Symptome	BN-152	BN-153	BN-161	BN-162	BN-181	BN-191	BN-282	BN-309	Anzahl
Demenz	X	X	X	X	X	X	X	-	7/7
Gedächtnisstörung	X	X	X	X	X	X	X	-	7/7
Konzentrationsstörungen	-	X	X	X	-	-	X	-	4/4
Parkinsonsymptomatik	X	X	X	X	X	-	X	-	6/6
Gangstörung	X	X	X	X	-	-	X	-	5/5
HOPS	X	X	-	-	-	-	X	-	3/3
Bettlägerigkeit	X	-	-	X	-	-	X	-	3/3
V.a. CJD	-	X	-	-	-	-	-	-	1/1
V.a. M. Parkinson	-	-	X	X	X	X	X	-	5/5
V.a. M. Alzheimer	-	-	-	X	-	-	-	-	1/1
V.a. MSA	-	-	-	-	-	-	X	-	1/1
Rigor	-	X	-	X	-	-	-	-	2/2
Tremor	-	X	0	0	-	-	-	-	1/3
Zahnradphänomen	-	-	X	-	-	-	-	-	1/1
Brady-, Dysdiadochokinese	-	X	-	X	-	-	X	-	3/3
Hypo-, Akinese	-	-	X	X	-	-	X	-	3/3
Rigidität	-	X	X	X	X	X	X	-	6/6
EPS	-	X	X	X	-	-	-	-	3/3
Reduzierte Beweglichkeit	-	X	X	X	-	X	X	-	5/5
Inkontinenz	-	-	-	-	-	-	-	-	0/0
Retropulsion	-	-	X	X	-	-	-	-	2/2
Gleichgewichtsstörung	-	-	-	X	-	-	-	-	1/1
Stürze	-	-	-	X	-	-	-	-	1/1
Vigilanzfluktuationen	-	X	X	X	-	-	-	-	3/3
Paradoxe Neuroleptika- reaktion	-	-	X	X	-	-	-	-	2/2
Halluzinationen (akustisch, optisch)	-	X	X	X	-	-	-	-	3/3
Wahnvorstellungen	-	X	-	-	-	-	-	-	1/1
Depressionen	-	X	-	X	X	X	X	-	5/5
Orientierungslosigkeit	-	X	0	0	-	-	-	-	1/3
Sprachstörungen	-	X	X	X	-	-	X	-	4/4
Wortfindungsstörungen	-	X	-	X	-	-	X	-	3/3
Spastik	-	X	-	-	-	-	X	-	2/2
Schlafstörungen	-	X	-	X	-	-	-	-	2/2
Angst	-	X	-	-	-	-	-	-	1/1
Psychomotorische Unruhe	-	X	X	X	-	X	X	-	5/5
Antriebslosigkeit	-	-	X	X	-	-	-	-	2/2
Abgeschlagenheit	-	X	X	X	-	-	-	-	3/3
Tagesmüdigkeit	-	X	X	X	-	-	-	-	3/3
Hypomimie	-	-	X	-	-	-	X	-	2/2
Aggression	-	X	X	-	-	X	-	-	3/3
Schriftbildveränderung	-	-	-	X	-	-	-	-	1/1
Todesursache	Pneu- monie	-	-	Pneu- monie	-	-	-	Pneu- monie	

X = Symptom vorhanden; 0 = Symptom nicht vorhanden; - = Daten nicht vorhanden; HOPS = Hirnorganisches Psychosyndrom;

EPS = extrapyramidal-motorische Störungen

Tabelle 22: Übersicht personenbezogener Daten der M. Alzheimer-Gruppe

Fallnummer	Erkrankungsalter (in Jahren)	Sterbealter (in Jahren)	Krankheitsdauer (in Jahren)	Geschlecht
BN-158	-	91	-	W
BN-182	87	92	5	W
BN-198	-	44	-	M
BN-202	63	68	5	M
BN-246	-	73	-	W
BN-283	56	62	6	M
Maximum	87	92	6	
Minimum	56	44	5	
Mittelwert	68,67 (±13,27)	71,66 (±16,63)	5,33 (±0,47)	

- = Daten nicht vorhanden

Tabelle 23: Übersicht klinischer Symptome der M. Alzheimer-Gruppe

Symptome	BN-158	BN-182	BN-198	BN-202	BN-246	BN-283	Anzahl
Gedächtnisstörungen	X	X	-	X	X	X	5/5
Demenz	X	X	-	X	X	X	5/5
Unruhe	-	-	-	-	-	X	1/1
Affektminderung	-	-	-	-	-	X	1/1
Sozialer Rückzug	-	-	-	-	-	X	1/1
Aphasie	-	-	-	-	-	0	0/1
Apraxie	-	X	-	-	-	X	2/2
Agnosie	-	-	-	-	-	0	0/1
Ataxie	-	X	-	X	X	X	4/4
Gewichtsverlust	-	-	-	-	X	X	2/2
Krampfanfall	-	-	-	-	X	-	1/1
Myoklonien	-	-	-	-	X	X	2/2
Niereninsuffizienz	X	-	-	-	X	-	2/2
Parkinsonsymptome	-	X	-	X	-	-	2/2
Regungslosigkeit	-	X	-	-	-	0	1/2
Stürze	-	-	-	-	-	X	1/1
Gangstörungen	-	X	-	X	-	X	3/3
V.a. CJD	-	-	-	-	X	X	2/2
Aggressivität	-	-	-	-	-	X	1/1
Akustische Halluzinationen	-	-	-	-	-	X	1/1
Apoplex	-	X	-	-	-	X	2/2
Paradoxe Arzneimittel (Neuroleptika)-Reaktion	-	-	-	-	-	X	1/1
Inkontinenz	-	-	-	-	-	X	1/1
Todesursache	Infarkt	Sepsis	-	-	-	Pneumonie	

X = Symptom vorhanden; 0 = Symptom nicht vorhanden; - = Daten nicht vorhanden

Tabelle 24: Übersicht personenbezogener Daten der PSP-Gruppe

Fallnummer	Erkrankungsalter (in Jahren)	Sterbealter (in Jahren)	Krankheitsdauer (in Jahren)	Geschlecht
BN-150	62	64	2	M
BN-219	70	83	13	W
BN-313	66	75	9	W
Maximum	70	83	13	
Minimum	62	64	2	
Mittelwert	66 (±3,26)	74 (±7,78)	8 (±4,54)	

Tabelle 25: Übersicht klinischer Symptome der PSP-Gruppe

Symptome	BN-150	BN-219	BN-313	Anzahl
Gedächtnisstörung	-	X	X	2/2
Demenz	-	X	X	2/2
Sprachstörungen	-	0	X	1/2
Konzentrationsstörungen	-	X	X	2/2
Psychomotorische Verlangsamung	-	X	X	2/2
Wortfindungsstörungen	-	X	X	2/2
Geschmacksstörungen	-	X	-	1/1
Geruchsstörungen	-	X	-	1/1
Ohrgeräusche, Hörstörungen	-	X	-	1/1
Blickparese, Sehstörungen	X	X	X	3/3
Blepharospasmus	-	-	X	1/1
Rigor	-	-	X	1/1
Tremor	-	-	X	1/1
Zahnradphänomen	-	-	X	1/1
Bradykinese	-	-	X	1/1
Gewichtsverlust	-	X	X	2/2
Orientierungsstörungen	-	0	0	0/2
Interessenverlust	-	X	-	1/1
Antriebsstörung	-	X	X	2/2
Depressionen	-	X	X	2/2
Krämpfe	-	X	-	1/1
Gleichgewichtsstörungen	-	X	X	2/2
Sozialer Rückzug	-	X	X	2/2
Gangstörungen	-	X	X	2/2
Stürze	-	X	X	2/2
Posturale Instabilität	-	-	X	1/1
Fallneigung nach hinten	-	-	X	1/1
Hypophonie	-	-	X	1/1
Hypomimie	-	-	X	1/1
Schluckstörungen	-	-	X	1/1
Schriftbildveränderung	-	X	X	2/2
Desorientierung	-	0	X	1/2
Halluzinationen	-	-	X	1/1
Todesursache	HKV	-	Pneumonie	

X = Symptom vorhanden; 0 = Symptom nicht vorhanden; - = Daten nicht vorhanden; HKV= Herzkreislaufversagen

Tabelle 26: Übersicht personenbezogener Daten der FTD-Gruppe

Fallnummer	Erkrankungsalter (in Jahren)	Sterbealter (in Jahren)	Krankheitsdauer (in Jahren)	Geschlecht
BN-151	34	42	8	M
BN-216	-	42	-	M
BN-271	19	48	29	M
Maximum	34	48	29	
Minimum	19	42	8	
Mittelwert	26,5 (±7,5)	44 (±2,82)	18,5 (±10,5)	

- = Daten nicht vorhanden

Tabelle 27: Übersicht klinischer Symptome der FTD-Gruppe

Symptome	BN-151	BN-216	BN-271	Anzahl
Soziale Verhaltensauffälligkeiten	X	-	X	2/2
Häufiges Lügen	-	-	X	1/1
Distanzlosigkeit	X	-	0	1/2
Sexuelle Enthemmtheit	-	-	-	0/0
Aggressivität	X	-	0	1/2
Körperliche Gewalt	X	-	0	1/2
Emotionale Verflachung	X	-	X	2/2
Impulsivität	X	-	0	1/2
Geringe Spontanität	X	-	X	2/2
Antriebsstörung	X	-	X	2/2
Interessenlosigkeit	X	-	X	2/2
Konzentrationsstörungen	X	-	X	2/2
Eingliederungsprobleme	X	-	X	2/2
Kontaktschwierigkeiten	X	-	X	2/2
Einzelgänger	X	-	X	2/2
Sozialer Rückzug, Isolation	X	-	X	2/2
Niedrige Schulbildung	0	-	X	1/2
Niedrige Schulbildung der Familie	-	-	X	1/1
Ausbildungsabbruch, Arbeitsverlust	X	-	X	2/2
Essstörung	X	-	X	2/2
Adipositas	0	-	X	1/2
Vernachlässigung Körperhygiene	X	-	X	2/2
Sprachstörungen	X	-	0	1/2
Inkontinenz	X	-	-	1/1
Primitivreflexe	X	-	-	1/1
Rigidität	X	-	-	1/1
Tremor	-	-	X	1/1
Katatonie	X	-	0	1/2
Halluzinationen	X	-	0	1/2
Zwangsverhalten	X	-	-	1/1
Wahnvorstellungen	X	-	0	1/2
Denkstörungen	X	-	0	1/2
Psychiatrische Auffälligkeiten	X	-	X	2/2
Debilität	X	-	X	2/2
Perineale Schädigung	0	-	X	1/2
Infantilität	X	-	X	2/2
Unfall, Schädel-Hirn-Trauma	0	-	X	1/2
Geistige Minderbegabung	0	-	X	1/1
Impotenz	X	-	-	1/1
Sprachstörungen	X	-	-	1/1
Apraxie	X	-	-	1/1
Defekt Chromosom 17	X	-	-	1/1
Todesursache	Pneumonie	-	-	

X = Symptom vorhanden; 0 = Symptom nicht vorhanden; - = Daten nicht vorhanden

7. Literaturverzeichnis

Aarsland D, Kurz MW (2010): The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 289, 18–22

Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL (2007): Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 78, 36–42

Aggleton JP, Brown MW (1999): Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 22, 425–444; discussion 444–489

Aggleton JP, O'Mara SM, Vann SD, Wright NF, Tsanov M, Erichsen JT (2010): Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions. *Eur J Neurosci* 31, 2292–2307

Akert K, Hartmann-von Monakow K (1980): Relationships of precentral premotor and prefrontal cortex to the mediodorsal and intralaminar nuclei of the monkey thalamus. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 40, 7–25

Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD (1996): Visceral nociceptive input into the ventral posterolateral nucleus of the thalamus: a new function for the dorsal column pathway. *J Neurophysiol* 76, 2661–2674

Alzheimer A (1907): Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat Psych-Gerichtl Med* 64, 146–148

Alzheimer A (1911): Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psych* 4, 356–385

Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Baldereschi M, Brayne C, et al. (1999): Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 53, 1992–1997

Anderson ME, DeVito JL (1987): An analysis of potentially converging inputs to the rostral ventral thalamic nuclei of the cat. *Exp Brain Res* 68, 260–276

Andreadis A, Brown WM, Kosik KS (1992): Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry* 31, 10626–10633

Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, et al. (2006): TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351, 602–611

Arima K, Murayama S, Mukoyama M, Inose T (1992): Immunocytochemical and ultrastructural studies of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. 1. Neuronal cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 83, 453–460

Arvanitakis Z (2010): Update on Frontotemporal Dementia. *Neurologist* 16, 16–22

- Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, Hardy J, Lynch T, Bigio E, Hutton M (1999): Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 8, 711–715
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, et al. (2006): Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442, 916–919
- Ballard C, Piggott M, Johnson M, Cairns N, Perry R, McKeith I, Jaros E, O'Brien J, Holmes C, Perry E (2000): Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 48, 868–876
- Bäumer H (1954): Veränderungen des Thalamus bei Schizophrenie. *J Hirnforsch* 1, 156–172
- Baxter MG (2013): Mediodorsal thalamus and cognition in non-human primates. *Front Syst Neurosci* 7, 38
- Beckstead RM, Morse JR, Norgren R (1980): The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J Comp Neurol* 190, 259–282
- Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O, et al. (2003): Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 6, 750–757
- Benarroch EE (2008): The midline and intralaminar thalamic nuclei: anatomic and functional specificity and implications in neurologic disease. *Neurology* 71, 944–949
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group (2003): Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 18, 267–274
- Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP (1997): Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 48, 384–393
- Berendse HW, Groenewegen HJ (1990): Organization of the thalamostriatal projections in the rat, with special emphasis on the ventral striatum. *J Comp Neurol* 299, 187–228
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR (1990): Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436–1438
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR (1994): The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72, 507–520
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973): Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20, 415–455

- Bjornsdottir A, Gudmundsson G, Blondal H, Olafsson E (2013): Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nationwide study in Iceland. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 84, 136–140
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006): Alzheimer's disease. *Lancet* 368, 387–403
- Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H (Hrsg.): *Pathologie*. 4. Auflage; Urban & Fischer / Elsevier, München 2008
- Bogen JE (1995): On the neurophysiology of consciousness: I. An overview. *Conscious Cogn* 4, 52–62
- Bosch-Bouju C, Hyland BI, Parr-Brownlie LC (2013): Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. *Front Comput Neurosci* 7, 1–21
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA (1997): Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 49, 1284–1288
- Braak H, Braak E (1988): Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathol Appl Neurobiol* 14, 39–44
- Braak H, Braak E (1991a): Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathol* 81, 261–268
- Braak H, Braak E (1991b): Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82, 239–259
- Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K (1986): Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett* 65, 351–355
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002): Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 249, III/1–5
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E (2003): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197–211
- Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K (2006a): Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 112, 389–404
- Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RAI, Del Tredici K (2006b): Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 21, 2042–2051
- Breteler MM (2000): Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 21, 153–160
- Briggs F, Usrey WM (2007): A fast, reciprocal pathway between the lateral geniculate nucleus and visual cortex in the macaque monkey. *J Neurosci* 27, 5431–5436

- Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C (2002): Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59, 1764–1767
- Brooks D, Halliday GM (2009): Intralaminar nuclei of the thalamus in Lewy body diseases. *Brain Res Bull* 78, 97–104
- Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, Bak T, Uttner I, Dubois B, Agid Y, Ludolph A, Bensimon G, Payan C, et al. (2010): Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 133, 2382–2393
- Bruni AC, Conidi ME, Bernardi L (2014): Genetics in degenerative dementia: current status and applicability. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 28, 199–205
- Büchel C, Josephs O, Rees G, Turner R, Frith CD, Friston KJ (1998): The functional anatomy of attention to visual motion. A functional MRI study. *Brain* 121, 1281–1294
- Calne DB, Snow BJ, Lee C (1992): Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 32, S125–127
- Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, Brice A, Tolosa E, Delacourte A, Duyckaerts C (2002): Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain* 125, 801–811
- Carrasquillo MM, Belbin O, Hunter TA, Ma L, Bisceglia GD, Zou F, Crook JE, Pankratz VS, Dickson DW, Graff-Radford NR, et al. (2010): Replication of CLU, CR1, and PICALM associations with alzheimer disease. *Arch Neurol* 67, 961–964
- Cercy SP, Bylsma FW (1997): Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 3, 179–194
- Chambers CB, Lee JM, Troncoso JC, Reich S, Muma NA (1999): Overexpression of four-repeat tau mRNA isoforms in progressive supranuclear palsy but not in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 46, 325–332
- Child ND, Benarroch EE (2013): Anterior nucleus of the thalamus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 81, 1869–1876
- Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH (2004): Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy. Case report. *J Neurosurg* 100, 553–556
- Christoph GR, Leonzio RJ, Wilcox KS (1986): Stimulation of the lateral habenula inhibits dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area of the rat. *J Neurosci* 6, 613–619
- Chrysostome V, Tison F, Yekhle F, Sourgen C, Baldi I, Dartigues JF (2004): Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France. *Neuroepidemiology* 23, 201–208
- Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Masliah E, Thal LJ, et al. (1997): Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 41, 277–281

- Cordato NJ, Duggins AJ, Halliday GM, Morris JGL, Pantelis C (2005): Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain* 128, 1259–1266
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993): Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261, 921–923
- Cowey A, Stoerig P, Bannister M (1994): Retinal ganglion cells labelled from the pulvinar nucleus in macaque monkeys. *Neuroscience* 61, 691–705
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A (1994): A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 372, 770–773
- Cronenwett WJ, Csernansky J (2010): Thalamic pathology in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci* 4, 509–28
- Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A (1984): Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 107, 579–596
- Cruchaga C, Nowotny P, Kauwe JSK, Ridge PG, Mayo K, Bertelsen S, Hinrichs A, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, et al. (2011): Association and expression analyses with single-nucleotide polymorphisms in TOMM40 in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 68, 1013–1019
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, et al. (2011): Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 72, 245–256
- De Lau LML, Breteler MMB (2006): Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5, 525–535
- De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA (1997): Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 62, 10–15
- Deng H, Gao K, Jankovic J (2013): The VPS35 gene and Parkinson's disease. *Mov Disord* 28, 569–575
- Dermaut B, Kumar-Singh S, Engelborghs S, Theuns J, Rademakers R, Saerens J, Pickut BA, Peeters K, van den Broeck M, Vennekens K, et al. (2004): A novel presenilin 1 mutation associated with Pick's disease but not beta-amyloid plaques. *Ann Neurol* 55, 617–626
- Dewulf A: *Anatomy of the Normal Human Thalamus*. Elsevier, Amsterdam, New York 1971
- Di Paola M, Macaluso E, Carlesimo GA, Tomaiuolo F, Worsley KJ, Fadda L, Caltagirone C (2007): Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study. *J Neurol* 254, 774–781

- Dickson DW (1998): Pick's disease: a modern approach. *Brain Pathol* 8, 339–354
- Dickson DW (2012): Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2, 1–15
- Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML (2007): Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol* 17, 74–82
- Duda JE, Lee VM, Trojanowski JQ (2000): Neuropathology of synuclein aggregates. *J Neurosci Res* 61, 121–127
- Errea JM, Ara JR, Aibar C, de Pedro-Cuesta J (1999): Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord* 14, 596–604
- Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granérus AK (1999): Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 14, 28–37
- Fearnley JM, Lees AJ (1991): Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114, 2283–2301
- Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JB, Dobson-Stone C, Brooks WS, Schofield PR, Halliday GM, et al. (2014): Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 13, 686–699
- Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA (2001): Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 108, 205–213
- Fisher SD, Reynolds JNJ (2014): The intralaminar thalamus - an expressway linking visual stimuli to circuits determining agency and action selection. *Front Behav Neurosci* 8, 115
- Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, Chatterjee A, Hurtig HI, Karlawish JH, Rosen HJ, et al. (2006): Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 59, 952–962
- Galton CJ, Hodges JR (1999): The spectrum of dementia and its treatment. *J R Coll Physicians Lond* 33, 234–239
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999): Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56, 33–39
- Gerhard A, Banati RB, Goerres GB, Cagnin A, Myers R, Gunn RN, Turkheimer F, Good CD, Mathias CJ, Quinn N, et al. (2003): [11C] (R)-PK11195 PET imaging of microglial activation in multiple system atrophy. *Neurology* 61, 686–689
- Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I (2005): How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art. *Mov Disord* 20, S11–20
- Gibb WR, Lees AJ (1988): The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 51, 745–752

- Giguere M, Goldman-Rakic PS (1988): Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 277, 195–213
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, et al. (1999): Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 163, 94–98
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, et al. (2008): Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71, 670–676
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L (1991): Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349, 704–706
- Goedert M (2004): Tau protein and neurodegeneration. *Semin Cell Dev Biol* 15, 45–49
- Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA (1989): Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 3, 519–526
- Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA (1992): Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron* 8, 159–168
- Goetz CG, Emre M, Dubois B (2008): Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 64, S81–92
- Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Saffiotti U, Gajdusek DC (1987): Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235, 877–880
- Goldman-Rakic PS, Porrino LJ (1985): The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J Comp Neurol* 242, 535–560
- Gómez-Isla T, Growdon WB, McNamara M, Newell K, Gómez-Tortosa E, Hedley-Whyte ET, Hyman BT (1999): Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 53, 2003–2009
- Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT (1999): Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 53, 1284–1291
- Graham JG, Oppenheimer DR (1969): Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 32, 28–34
- Guillery RW (1995): Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in cortico-cortical communication: a brief review. *J Anat* 187, 583–592
- Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, Green RC, Sadovnick AD, Duara R, DeCarli C, et al. (2000): Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 54, 1316–1323

Halliday GM, Macdonald V, Henderson JM (2005): A comparison of degeneration in motor thalamus and cortex between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 128, 2272–2280

Hamilton RL (2000): Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 10, 378–384

Hardy J, Selkoe DJ (2002): The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297, 353–356

Hardy JA, Higgins GA (1992): Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256, 184–185

Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvin V, Dowzell K, Williams A, et al. (2009): Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41, 1088–1093

Harting JK, Updyke BV, Van Lieshout DP (1992): Corticotectal projections in the cat: anterograde transport studies of twenty-five cortical areas. *J Comp Neurol* 324, 379–414

Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN (2003): The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 74, 1206–1209

Hassler R: Anatomy of the thalamus. In: v. Schaltenbrand G, Baily P (Hrsg.): Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Thieme, Stuttgart 1959, 230–290

Heinsen H, Rüb U, Gangnus D, Jungkunz G, Bauer M, Ulmar G, Bethke B, Schüler M, Böcker F, Eisenmenger W, et al. (1996): Nerve cell loss in the thalamic centromedian-parafascicular complex in patients with Huntington's disease. *Acta Neuropathol* 91, 161–168

Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF (2001): Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol* 154, 642–648

Henderson JM, Carpenter K, Cartwright H, Halliday GM (2000): Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain* 123, 1410–1421

Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, Gureje O, Rodenberg CA, Baiyewu O, Musick BS (1995): Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *Am J Psychiatry* 152, 1485–1492

Herkenham M, Nauta WJ (1977): Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *J Comp Neurol* 173, 123–146

Herrero MT, Barcia C, Navarro JM (2002): Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst* 18, 386–404

- Hikosaka O, Sesack SR, Lecourtier L, Shepard PD (2008): Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J Neurosci* 28, 11825–11829
- Hirai T, Jones EG (1989): A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Brain Res Rev* 14, 1–34
- Hodges JR, Miller B (2001): The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. Neurocase 7, 31–35
- Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G (2003): Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* 61, 349–354
- Holdorff B (2006): Fritz Heinrich Lewy (1885-1950). *J Neurol* 253, 677–678
- Holm IE, Isaacs AM, Mackenzie IR (2009): Absence of FUS-immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. *Acta Neuropathol* 118, 719–720
- Hooks BM, Mao T, Gutnisky DA, Yamawaki N, Svoboda K, Shepherd GMG (2013): Organization of cortical and thalamic input to pyramidal neurons in mouse motor cortex. *J Neurosci* 33, 748–760
- Hornberger M, Wong S, Tan R, Irish M, Piguet O, Kril J, Hodges JR, Halliday G (2012): In vivo and post-mortem memory circuit integrity in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 135, 3015–3025
- Hou CE, Yaffe K, Pérez-Stable EJ, Miller BL (2006): Frequency of dementia etiologies in four ethnic groups. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22, 42–47
- Hsu DT, Price JL (2007): Midline and intralaminar thalamic connections with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 504, 89–111
- Ichinohe N, Mori F, Shoumura K (2000): A di-synaptic projection from the lateral cerebellar nucleus to the laterodorsal part of the striatum via the central lateral nucleus of the thalamus in the rat. *Brain Res* 880, 191–197
- Ilinsky IA, Kultas-Ilinsky K (1990): Fine structure of the magnocellular subdivision of the ventral anterior thalamic nucleus (VAmc) of *Macaca mulatta*: I. Cell types and synaptology. *J Comp Neurol* 294, 455–478
- Ilinsky IA, Kultas-Ilinsky K (2002): Motor thalamic circuits in primates with emphasis on the area targeted in treatment of movement disorders. *Mov Disord* 17, S9–14
- Ince PG, Perry EK, Morris CM (1998): Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome? *Brain Pathol* 8, 299–324
- Ishii K (2014): PET approaches for diagnosis of dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 35, 2030–2038
- Ishizawa K, Komori T, Sasaki S, Arai N, Mizutani T, Hirose T (2004): Microglial activation parallels system degeneration in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63, 43–52

- Ishizawa K, Komori T, Arai N, Mizutani T, Hirose T (2008): Glial cytoplasmic inclusions and tissue injury in multiple system atrophy: A quantitative study in white matter (olivopontocerebellar system) and gray matter (nigrostriatal system). *Neuropathology* 28, 249–257
- Isoda M, Hikosaka O (2008): Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci* 28, 7209–7218
- Ito S, Craig AD (2005): Vagal-evoked activity in the parafascicular nucleus of the primate thalamus. *J Neurophysiol* 94, 2976–2982
- Jankovic J (2008): Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 79, 368–376
- Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT (1993): The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 32, 4693–4697
- Jellinger KA (2005): Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) – Eine aktuelle Übersicht. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 6, 9–18
- Ji H, Shepard PD (2007): Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 27, 6923–6930
- Johnson MD, Ojemann GA (2000): The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. *Brain Cogn* 42, 218–230
- Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B (1987): The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325, 733–736
- Kasashima S, Oda Y (2003): Cholinergic neuronal loss in the basal forebrain and mesopontine tegmentum of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 105, 117–124
- Kassubek J, Juengling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB (2005): Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cereb Cortex* 15, 846–853
- Kassubek J, Danek A, Del Tredici-Braak K, Greenlee MW, Pinkhardt EH (2013): [The eye as a window to the pathophysiology in Parkinson's syndromes]. *Nervenarzt* 84, 909–917
- Kato S, Nakamura H (1990): Cytoplasmic argyrophilic inclusions in neurons of pontine nuclei in patients with olivopontocerebellar atrophy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Neuropathol* 79, 584–594
- Kievit J, Kuypers HG (1977): Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 29, 299–322
- Kirchhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ (2003): Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res* 15, 293–298

Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, et al. (1998): The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 121, 589–600

Kluver H, Barrera E (1953): A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 12, 400–403

Knopman DS, Petersen RC, Edland SD, Cha RH, Rocca WA (2004): The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology* 62, 506–508

Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, et al. (2010): Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 25, 2604–2612

Komori T (1999): Tau-positive glial inclusions in progressive supranuclear palsy, cortico-basal degeneration and Pick's disease. *Brain Pathol* 9, 663–679

Kosaka K, Mehraein P (1978): [Amyotrophic lateral sclerosis with degeneration of thalamus and substantia nigra (author's transl)]. *Acta Neuropathol* 44, 241–244

Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H (1984): Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree - a new disease? *Clin Neuropathol* 3, 185–192

Krack P, Dostrovsky J, Ilinsky I, Kultas-Ilinsky K, Lenz F, Lozano A, Vitek J (2002): Surgery of the motor thalamus: problems with the present nomenclatures. *Mov Disord* 17, S2–8

Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ (2007): Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 27, 1405–1410

Krout KE, Belzer RE, Loewy AD (2002): Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 448, 53–101

Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, Jolley L, Larson EB (2002): Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 59, 1737–1746

Kultas-Ilinsky K, Ilinsky IA (1990): Fine structure of the magnocellular subdivision of the ventral anterior thalamic nucleus (VAmc) of *Macaca mulatta*: II. Organization of nigrothalamic afferents as revealed with EM autoradiography. *J Comp Neurol* 294, 479–489

Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C (2007): Frontotemporal lobar degeneration: current concepts in the light of recent advances. *Brain Pathol* 17, 104–114

Künzle H, Akert K (1977): Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J Comp Neurol* 173, 147–164

- Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK (1999): Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 14, 928–939
- Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, Draganski B, Ashburner J, Frackowiak R (2012): Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage* 60, 83–94
- Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Zelenika D, Bullido MJ, Tavernier B, et al. (2009): Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41, 1094–1099
- Lang AE, Lozano AM (1998): Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 339, 1044–1053
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, et al. (1999): Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 52, 78–84
- Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, Guo CC, Yokoyama JS, Sha SJ, Takada LT, Karydas AM, Block NR, Coppola G, et al. (2014): Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain* 137, 3047–3060
- Lee VM, Giasson BI, Trojanowski JQ (2004): More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 27, 129–134
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K (1995): Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269, 973–977
- Lewy FH: Paralysis agitans. In: Lewandowsky M (Hrsg.): *Handbuch der Neurologie, Spezielle Neurologie II*. Springer, Berlin 1912
- Lewy FH (1913): Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch Z Nervenheilkd* 50, 50–55
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995): Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345, 91–95
- Linn J, Hoffmann LA, Danek A, Brückmann H (2007): [Differential diagnosis of bilateral thalamic lesions]. *Rofo* 179, 234–245
- Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, Giasson B, Baba M, Schmidt ML, Nee LE, O'Connell B, Pollen DA, St George-Hyslop P, et al. (1998): Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol* 153, 1365–1370
- Litvan I (2001): Diagnosis and management of progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol* 21, 41–48

Litvan I (2003): Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 18, S43–50

Litvan I (2004): Update on progressive supranuclear palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4, 296–302

Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, et al. (1996a): Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 47, 1–9

Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, D’Olhaberriague L, Chaudhuri KR, Pearce RK (1996b): Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 60, 615–620

Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, McKee A, Dickson D, Bancher C, Tabaton M, et al. (1996c): Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 55, 97–105

Llinás R, Ribary U (2001): Consciousness and the brain. The thalamocortical dialogue in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 929, 166–175

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, et al. (2000): Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54, S4–9

Lynch JC, Hoover JE, Strick PL (1994): Input to the primate frontal eye field from the substantia nigra, superior colliculus, and dentate nucleus demonstrated by transneuronal transport. *Exp Brain Res* 100, 181–186

Macchi G, Bentivoglio M, Molinari M, Minciacchi D (1984): The thalamo-caudate versus thalamo-cortical projections as studied in the cat with fluorescent retrograde double labeling. *Exp Brain Res* 54, 225–239

Macchi G, Bentivoglio M, Minciacchi D, Molinari M (1996): Trends in the anatomical organization and functional significance of the mammalian thalamus. *Ital J Neurol Sci* 17, 105–129

Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Neary D, Snowden JS, Mann DM (2006): Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 112, 539–549

Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, Hurwitz TA (2008): Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* 131, 1282–1293

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kriegl J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, et al. (2009): Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 117, 15–18

- Maher NE, Currie LJ, Lazzarini AM, Wilk JB, Taylor CA, Saint-Hilaire MH, Feldman RG, Golbe LI, Wooten GF, Myers RH (2002): Segregation analysis of Parkinson disease revealing evidence for a major causative gene. *Am J Med Genet* 109, 191–197
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, et al. (2008): Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359, 2121–2134
- Manetto V, Medori R, Cortelli P, Montagna P, Tinuper P, Baruzzi A, Rancurel G, Hauw JJ, Vanderhaeghen JJ, Mailleux P (1992): Fatal familial insomnia: clinical and pathologic study of five new cases. *Neurology* 42, 312–319
- Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH (1988): Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci* 8, 2804–2815
- Martí MJ, Tolosa E, Campdelacreu J (2003): Clinical overview of the synucleinopathies. *Mov Disord* 18, S21–27
- Martinez-Torres I, Hariz MI, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P (2009): Improvement of tics after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 72, 1787–1789
- Masui K, Nakata Y, Fujii N, Iwaki T (2012): Extensive distribution of glial cytoplasmic inclusions in an autopsied case of multiple system atrophy with a prolonged 18-year clinical course. *Neuropathology* 32, 69–76
- Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Røyttä M (2000): Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 100, 285–290
- Matzeu A, Zamora-Martinez ER, Martin-Fardon R (2014): The paraventricular nucleus of the thalamus is recruited by both natural rewards and drugs of abuse: recent evidence of a pivotal role for orexin/hypocretin signaling in this thalamic nucleus in drug-seeking behavior. *Front Behav Neurosci* 8, 117
- Maxwell WL, MacKinnon MA, Smith DH, McIntosh TK, Graham DI (2006): Thalamic nuclei after human blunt head injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 65, 478–488
- Mayeux R (2003): Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 26, 81–104
- Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, Tang MX, Lantigua R, Wilder D, Gurland B (1995): The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 142, 820–827
- McFarland NR, Haber SN (2002): Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *J Neurosci* 22, 8117–8132
- McGeer PL, McGeer EG (2008): The alpha-synuclein burden hypothesis of Parkinson disease and its relationship to Alzheimer disease. *Exp Neurol* 212, 235–238

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, et al. (1996): Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47, 1113–1124

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, et al. (2005): Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65, 1863–1872

McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ, Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease (2001): Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 58, 1803–1809

McManus JFA (1948): Histological and histochemical uses of periodic acid. *Stain Technol* 23, 99–108

Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R (1999): The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 52, 1408–1412

Mesulam MM, Pandya DN (1973): The projections of the medial geniculate complex within the sylvian fissure of the rhesus monkey. *Brain Res* 60, 315–333

Minoshima S, Foster NL, Petrie EC, Albin RL, Frey KA, Kuhl DE (2002): Neuroimaging in dementia with Lewy bodies: metabolism, neurochemistry, and morphology. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 15, 200–209

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G, Berg L (1991): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41, 479–486

Mitchell AS, Chakraborty S (2013): What does the mediodorsal thalamus do? *Front Syst Neurosci* 7, 37

Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, Robertson RG, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR (1989): Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 32, 213–226

Mizumori SJ, Williams JD (1993): Directionally selective mnemonic properties of neurons in the lateral dorsal nucleus of the thalamus of rats. *J Neurosci* 13, 4015–4028

Moga MM, Weis RP, Moore RY (1995): Efferent projections of the paraventricular thalamic nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 359, 221–238

Morel A, Magnin M, Jeanmonod D (1997): Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* 387, 588–630

Morys J, Dziwiatkowski J, Bobiński M, Narkiewicz O (1989): Nucleus limitans thalami—comparative anatomical study. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 49, 239–247

- Mufson EJ, Mesulam MM (1984): Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J Comp Neurol* 227, 109–120
- Murayama S, Arima K, Nakazato Y, Satoh J, Oda M, Inose T (1992): Immunocytochemical and ultrastructural studies of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. 2. Oligodendroglial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 84, 32–38
- Murray ME, Kouri N, Lin WL, Jack CR, Dickson DW, Vemuri P (2014): Clinicopathologic assessment and imaging of tauopathies in neurodegenerative dementias. *Alzheimers Res Ther* 6, 1
- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002): Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal „hyperdirect“ pathway. *Neurosci Res* 43, 111–117
- Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees AJ, Burn DJ (2001): The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 124, 1438–1449
- Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ (2003): Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 60, 910–916
- Nauta WJ, Mehler WR (1966): Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 1, 3–42
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, et al. (1998): Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546–1554
- Neary D, Snowden J, Mann D (2005): Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 4, 771–780
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, et al. (2006): Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314, 130–133
- Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretzschmar HA, Mackenzie IR (2009): A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 132, 2922–2931
- Nussbaum RL, Ellis CE (2003): Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. *N Engl J Med* 348, 1356–1364
- Oda S, Kishi K, Yang J, Chen S, Yokofujita J, Igarashi H, Tanihata S, Kuroda M (2004): Thalamocortical projection from the ventral posteromedial nucleus sends its collaterals to layer I of the primary somatosensory cortex in rat. *Neurosci Lett* 367, 394–398
- Ojemann GA, Fedio P, Van Buren JM (1968): Anomia from pulvinar and subcortical parietal stimulation. *Brain* 91, 99–116

- Olichney JM, Galasko D, Salmon DP, Hofstetter CR, Hansen LA, Katzman R, Thal LJ (1998): Cognitive decline is faster in Lewy body variant than in Alzheimer's disease. *Neurology* 51, 351–357
- Olszewski - The thalamus of *Macacca mulatta*. An atlas for use with stereotactic instruments. 1. Auflage; Karger, Basel 1952
- Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L, Healy DG, Wood NW, Lees AJ, Holton JL, et al. (2004): The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* 127, 2657–2671
- Padovani A, Borroni B, Brambati SM, Agosti C, Broli M, Alonso R, Scifo P, Bellelli G, Alberici A, Gasparotti R, et al. (2006): Diffusion tensor imaging and voxel based morphometry study in early progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 77, 457–463
- Pandya DN, Rosene DL, Doolittle AM (1994): Corticothalamic connections of auditory-related areas of the temporal lobe in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 345, 447–471
- Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Papatsoris AG, Papapetropoulos N, Mash DC (2007): Causes of death in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 78, 327–329
- Pape HC, Meuth SG, Seidenbecher T, Munsch T, Budde T (2005): Der Thalamus: Tor zum Bewusstsein und Rhythmusgenerator im Gehirn. *Neuroforum* 2, 44–54
- Papp MI, Lantos PL (1992): Accumulation of tubular structures in oligodendroglial and neuronal cells as the basic alteration in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 107, 172–182
- Papp MI, Lantos PL (1994): The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 117, 235–243
- Papp MI, Kahn JE, Lantos PL (1989): Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 94, 79–100
- Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwarz HB, Schechter NP, Butts JD, Hudkins P, Burns DK, Powers JM, Gambetti P (1999): A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 52, 1757–1763
- Paré D, Steriade M, Deschênes M, Oakson G (1987): Physiological characteristics of anterior thalamic nuclei, a group devoid of inputs from reticular thalamic nucleus. *J Neurophysiol* 57, 1669–1685
- Parent A, Mackey A, De Bellefeuille L (1983): The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience* 10, 1137–1150
- Park MR (1987): Monosynaptic inhibitory postsynaptic potentials from lateral habenula recorded in dorsal raphe neurons. *Brain Res Bull* 19, 581–586

- Parkinson J (2002): An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14, 223–236; discussion 222
- Perkins P, Annegers JF, Doody RS, Cooke N, Aday L, Vernon SW (1997): Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees. *Neurology* 49, 44–50
- Perry EK, Marshall E, Perry RH, Irving D, Smith CJ, Blessed G, Fairbairn AF (1990): Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 4, 87–95
- Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK (1990): Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 95, 119–139
- Perry RJ, Watson P, Hodges JR (2000): The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 38, 252–271
- Pick A (1892): Über die Beziehung der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 17, 165–167
- Pick A (1904): Zur Symptomatologie der linksseitigen Schläfenlappenatrophie. *M Schr Psychiatr Neurol* 16, 378
- Pierce RC, Vanderschuren LJM (2010): Kicking the habit: the neural basis of ingrained behaviors in cocaine addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 212–219
- Piguet O, Brooks WS, Halliday GM, Schofield PR, Stanford PM, Kwok JBJ, Spillantini MG, Yancopoulos D, Nestor PJ, Broe GA, et al. (2004): Similar early clinical presentations in familial and non-familial frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75, 1743–1745
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S (1993): Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 342, 697–699
- Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C (1993): Pathology and biology of the Lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol* 52, 183–191
- Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, Andreadis A, Wiederholt WC, Raskind M, Schellenberg GD (1998): Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 43, 815–825
- Porrino LJ, Crane AM, Goldman-Rakic PS (1981): Direct and indirect pathways from the amygdala to the frontal lobe in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 198, 121–136
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL (2014): The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 29, 1583–1590
- Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E (2009): Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 11, 111–128

- Quinn N (1989): Multiple system atrophy – the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatr Suppl*, 78–89
- Quinn NP (2005): How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 20, S5–S10
- Radanovic M, Rosemberg S, Adas R, Miranda SC, Caramelli P, Caixeta L, Nitrini R (2003): Frontotemporal dementia with severe thalamic involvement: a clinical and neuropathological study. *Arq Neuropsiquiatr* 61, 930–935
- Rademakers R, Cruts M, van Broeckhoven C (2004): The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Hum Mutat* 24, 277–295
- Ralston HJ, Ralston DD (1992): The primate dorsal spinothalamic tract: evidence for a specific termination in the posterior nuclei (Po/SG) of the thalamus. *Pain* 48, 107–118
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002): The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58, 1615–1621
- Ray JP, Price JL (1993): The organization of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 337, 1–31
- Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, Schymick JC, Laaksovirta H, van Swieten JC, Myllykangas L, et al. (2011): A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 72, 257–268
- Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J (2014): Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10, 297–310
- Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA (2001): The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 124, 1777–1790
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, et al. (1995): Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376, 775–778
- Rojo A, Pernaute RS, Fontán A, Ruíz PG, Honnorat J, Lynch T, Chin S, Gonzalo I, Rábano A, Martínez A, et al. (1999): Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 122, 1233–1245
- Romanski LM, Giguere M, Bates JF, Goldman-Rakic PS (1997): Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 379, 313–332
- Romeis – Mikroskopische Technik. Hrsg. v. Böck P, 17. Auflage; Urban & Fischer, München 2001
- Roses AD, Saunders AM (1994): APOE is a major susceptibility gene for Alzheimer's disease. *Curr Opin Biotechnol* 5, 663–667

- Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Nelson J, Markesbery W, Davis D, Hardman J, Launer L, Masaki K, Tanner CM, et al. (2004): Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 56, 532–539
- Rosso SM, Kaat LD, Baks T, Joosse M, De Koning I, Pijnenburg Y, De Jong D, Dooijes D, Kamphorst W, Ravid R, et al. (2003a): Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 126, 2016–2022
- Rosso SM, Landweer EJ, Houterman M, Kaat LD, Van Duijn CM, Van Swieten JC (2003b): Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 1574–1576
- Royce GJ, Mourey RJ (1985): Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei: an autoradiographic investigation in the cat. *J Comp Neurol* 235, 277–300
- Rüb U, Del Tredici K, Del Turco D, Braak H (2002): The intralaminar nuclei assigned to the medial pain system and other components of this system are early and progressively affected by the Alzheimer's disease-related cytoskeletal pathology. *J Chem Neuroanat* 23, 279–290
- Rüb U, Del Turco D, Del Tredici K, De Vos RA, Brunt ER, Reifenberger G, Seifried C, Schultz C, Auburger G, Braak H (2003): Thalamic involvement in a spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) and a spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) patient, and its clinical relevance. *Brain* 126, 2257–2272
- Rubin EH, Morris JC, Storandt M, Berg L (1987): Behavioral changes in patients with mild senile dementia of the Alzheimer's type. *Psychiatry Res* 21, 55–62
- Rydenhag B, Olausson B, Andersson SA (1986): Projection of tooth pulp afferents to the thalamus of the cat. I. Focal potentials and thalamocortical connections. *Exp Brain Res* 64, 37–48
- Saalman YB (2014): Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition. *Front Syst Neurosci* 8, 1–8
- Sadikot AF, Rymar VV (2009): The primate centromedian-parafascicular complex: anatomical organization with a note on neuromodulation. *Brain Res Bull* 78, 122–130
- Sakai ST, Inase M, Tanji J (1996): Comparison of cerebellothalamic and pallidothalamic projections in the monkey (*Macaca fuscata*): a double anterograde labeling study. *J Comp Neurol* 368, 215–228
- Sandmann-Keil D, Braak H (2005): [Postmortal diagnosis of Parkinson's disease]. *Pathologe* 26, 214–220
- Saunders-Pullman R (2003): Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both? *Endocrine* 21, 81–87
- Schaltenbrand G, Wahren W (Hrsg.): Atlas for stereotaxy of the human brain. With an accompanying guide. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 1977
- Schmahmann JD (2003): Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 34, 2264–2278

Schmahmann JD, Pandya DN (1990): Anatomical investigation of projections from thalamus to posterior parietal cortex in the rhesus monkey: a WGA-HRP and fluorescent tracer study. *J Comp Neurol* 295, 299–326

Schofield BR, Motts SD, Mellott JG, Foster NL (2014): Projections from the dorsal and ventral cochlear nuclei to the medial geniculate body. *Front Neuroanat* 8, 10

Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP (1999): Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 354, 1771–1775

Schulz JB, Dichgans J (1999): Molecular pathogenesis of movement disorders: are protein aggregates a common link in neuronal degeneration? *Curr Opin Neurol* 12, 433–439

Schulz-Schaeffer WJ (2010): The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol* 120, 131–143

Schulz-Schaeffer WJ (2014): Morbus Parkinson – A synaptic disorder? *Basal Ganglia* 4, 3–8

Schulz-Schaeffer WJ, Tschöke S, Kranefuss N, Dröse W, Hause-Reitner D, Giese A, Groschup MH, Kretzschmar HA (2000): The paraffin-embedded tissue blot detects PrP(Sc) early in the incubation time in prion diseases. *Am J Pathol* 156, 51–56

Schulze-Sturm U: Typisierung des neuropathologischen Läsionsprofils und des PrPSc-Ablagerungsmusters im Thalamus bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung in Abhängigkeit von Prionproteintyp und Codon-129-Polymorphismus. *Med. Diss. Göttingen* 2009

Selkoe DJ (2001): Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 81, 741–766

Sen A, Thom M, Martinian L, Harding B, Cross JH, Nikolic M, Sisodiya SM (2007): Pathological tau tangles localize to focal cortical dysplasia in older patients. *Epilepsia* 48, 1447–1454

Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT (2011): Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1, a006189

Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, Yokoyama JS, Rutherford NJ, Fong JC, Khan B, Karydas A, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, et al. (2012): Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology* 79, 1002–1011

Shepard PD, Holcomb HH, Gold JM (2006): Schizophrenia in translation: the presence of absence: habenular regulation of dopamine neurons and the encoding of negative outcomes. *Schizophr Bull* 32, 417–421

Smith Y, Raju DV, Pare JF, Sidibe M (2004): The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci* 27, 520–527

Smythies J (1997): The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention. *Conscious Cogn* 6, 455–481

Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons ZC, Neary D (2001): Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 70, 323–332

Snowden JS, Neary D, Mann DMA (2004): Autopsy proven sporadic frontotemporal dementia due to microvacuolar-type histology, with onset at 21 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75, 1337–1339

Sommer MA (2003): The role of the thalamus in motor control. *Curr Opin Neurobiol* 13, 663–670

Sourani D, Eitan R, Gordon N, Goelman G (2012): The habenula couples the dopaminergic and the serotonergic systems: application to depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 36, 2822–2829

Spencer SJ, Fox JC, Day TA (2004): Thalamic paraventricular nucleus lesions facilitate central amygdala neuronal responses to acute psychological stress. *Brain Res* 997, 234–237

Spillantini MG, Goedert M (1998): Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 21, 428–433

Stanford PM, Shepherd CE, Halliday GM, Brooks WS, Schofield PW, Brodaty H, Martins RN, Kwok JBJ, Schofield PR (2003): Mutations in the tau gene that cause an increase in three repeat tau and frontotemporal dementia. *Brain* 126, 814–826

Steele JC, Richardson JC, Olszewski J (1964): Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 10, 333–359

Steriade M, Paré D, Parent A, Smith Y (1988): Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. *Neuroscience* 25, 47–67

Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R (1994): Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 271, 1004–1010

Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G (2001): Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 70, 289–297

Storch A, Ott S, Hwang YI, Ortmann R, Hein A, Frenzel S, Matsubara K, Ohta S, Wolf HU, Schwarz J (2002): Selective dopaminergic neurotoxicity of isoquinoline derivatives related to Parkinson's disease: studies using heterologous expression systems of the dopamine transporter. *Biochem Pharmacol* 63, 909–920

Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, Murphy J, Shoemaker C, Rosenfeld J, Leigh PN, et al. (2009): Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 10, 131–146

Tang MX, Cross P, Andrews H, Jacobs DM, Small S, Bell K, Merchant C, Lantigua R, Costa R, Stern Y, et al. (2001): Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in northern Manhattan. *Neurology* 56, 49–56

Tanibuchi I, Kitano H, Jinnai K (2009): Substantia nigra output to prefrontal cortex via thalamus in monkeys. I. Electrophysiological identification of thalamic relay neurons. *J Neurophysiol* 102, 2933–2945

Tanner CM, Aston DA (2000): Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 13, 427–430

Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GA, St George-Hyslop P, Van Keuren ML, Patterson D, Pagan S, Kurnit DM, Neve RL (1987): Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 235, 880–884

Tarsy D, Apetauerova D, Ryan P, Norregaard T (2003): Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy. *Neurology* 61, 247–249

Teismann P, Schulz JB (2004): Cellular pathology of Parkinson's disease: astrocytes, microglia and inflammation. *Cell Tissue Res* 318, 149–161

Thal DR, Braak H (2005): [Post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease]. *Pathologe* 26, 201–213

Thinakaran G, Harris CL, Ratovitski T, Davenport F, Slunt HH, Price DL, Borchelt DR, Sisodia SS (1997): Evidence that levels of presenilins (PS1 and PS2) are coordinately regulated by competition for limiting cellular factors. *J Biol Chem* 272, 28415–28422

Thomas B, Beal MF (2007): Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 16, 183–194

[TLaMG] The Lund and Manchester Groups (1994): Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 57, 416–418

Tong J, Wong H, Guttman M, Ang LC, Forno LS, Shimadzu M, Rajput AH, Muentner MD, Kish SJ, Hornykiewicz O, et al. (2010): Brain alpha-synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a comparative investigation. *Brain* 133, 172–188

Trojanowski JQ (2002): Emerging Alzheimer's disease therapies: focusing on the future. *Neurobiol Aging* 23, 985–990

Tschampa HJ, Herms JW, Schulz-Schaeffer WJ, Maruschak B, Windl O, Jastrow U, Zerr I, Steinhoff BJ, Poser S, Kretschmar HA (2002): Clinical findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease correlate with thalamic pathology. *Brain* 125, 2558–2566

Tu PH, Galvin JE, Baba M, Giasson B, Tomita T, Leight S, Nakajo S, Iwatsubo T, Trojanowski JQ, Lee VM (1998): Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein. *Ann Neurol* 44, 415–422

Twelves D, Perkins KSM, Counsell C (2003): Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18, 19–31

Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ (2002): The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev* 39, 107–140

Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, Takahashi H (1998): Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Neurosci Lett* 249, 180–182

Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, et al. (2002): Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125, 1070–1083

Watanabe Y, Funahashi S (2012): Thalamic mediodorsal nucleus and working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 134–142

Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, Pestronk A, Whyte MP, Kimonis VE (2004): Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 36, 377–381

Weinrich C, Wrede A, Mollenhauer B (2011): Liquordiagnostik bei der Parkinsonkrankheit mit und ohne Demenz und der Demenz mit Lewy-Körpern. *Akt Neurol* 38, 203–210

Weintraub D, Hurtig HI (2007): Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 164, 1491–1498

Weisman D, McKeith I (2007): Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol* 27, 42–47

Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP (1994): Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 117, 835–845

Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP (1997): Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 12, 133–147

Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F (2003): Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord* 18, S34–42

Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, Poewe W, Schlossmacher MG (2008): Multiple system atrophy: a primary oligodendroglionopathy. *Ann Neurol* 64, 239–246

Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG (1994): Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 55, 1159–1165

Williams DR, Lees AJ (2009): Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 8, 270–279

Williams DR, Lees AJ (2010): What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 25, 357–362

- Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, Holton JL, Revesz T, Lees AJ (2005): Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 128, 1247–1258
- Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ (2007): Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 22, 2235–2241
- Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP (2011): The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 72, 126–133
- Wrede, A: Charakterisierung der myopathologischen Veränderungen bei der Kamptokormie des Morbus Parkinson. Med. Diss. Göttingen 2011
- Xiromerisiou G, Dardiotis E, Tsimourtou V, Kountra PM, Paterakis KN, Kapsalaki EZ, Fountas KN, Hadjigeorgiou GM (2010): Genetic basis of Parkinson disease. *Neurosurg Focus* 28, E7
- Xuereb JH, Perry RH, Candy JM, Perry EK, Marshall E, Bonham JR (1991): Nerve cell loss in the thalamus in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain* 114, 1363–1379
- Yaari R, Corey-Bloom J (2007): Alzheimer's disease. *Semin Neurol* 27, 32–41
- Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H (2006): MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci* 249, 115–121
- Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, Nakagawa M, Mineura K, Nishimura T (2010): MR imaging of ventral thalamic nuclei. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 732–735
- Yamawaki M, Kusumi M, Kowa H, Nakashima K (2009): Changes in prevalence and incidence of Parkinson's disease in Japan during a quarter of a century. *Neuroepidemiology* 32, 263–269
- Yeo SS, Chang PH, Jang SH (2013): The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Front Hum Neurosci* 7, 416
- Yeterian EH, Pandya DN (1988): Corticothalamic connections of paralimbic regions in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 269, 130–146
- Yeterian EH, Pandya DN (1991): Corticothalamic connections of the superior temporal sulcus in rhesus monkeys. *Exp Brain Res* 83, 268–284
- Yeterian EH, Pandya DN (1997): Corticothalamic connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 378, 562–585
- Yoshida M (2007): Multiple system atrophy: alpha-synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathology* 27, 484–493

Zaccai J, McCracken C, Brayne C (2005): A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 34, 561–566

Zarei M, Patenaude B, Damoiseaux J, Morgese C, Smith S, Matthews PM, Barkhof F, Rombouts SA, Sanz-Arigita E, Jenkinson M (2010): Combining shape and connectivity analysis: an MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 49, 1–8

Ziabreva I, Ballard CG, Aarsland D, Larsen JP, McKeith IG, Perry RH, Perry EK (2006): Lewy body disease: thalamic cholinergic activity related to dementia and parkinsonism. *Neurobiol Aging* 27, 433–438

Zigman WB, Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Jenkins EC, Urv TK, Wegiel J, Schupf N, Silverman W (2008): Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome. *Int Rev Res Ment Retard* 36, 103–145

Danksagung

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. J. Schulz-Schaeffer für die Vergabe des Themas, die konstruktive und freundliche Zusammenarbeit, die fachliche Unterstützung und stete Diskussionsbereitschaft.

Darüber hinaus möchte ich mich ganz herzlich bei den Mitarbeiterinnen des neuropathologischen Forschungslabors der UMG Tatjana Pfander, Kerstin Brekerbohm und Manuela Becker sowie den Mitarbeitern der Prion-Forschungsgruppe für ihre Unterstützung, Beratung und die schöne Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG für ihre Unterstützung und Ermöglichung der Akteneinsichtnahme und -auswertung.