

Fakultät für Medizin

Validierung und Optimierung der Movement Disorders Society Diagnosekriterien für die  
Progressive Supranukleäre Blickparese

Max-Joseph Grimm

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität zur Erlangung  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Günter Höglinger
2. Prof. Dr. Paul Lingor
3. apl. Prof. Dr. Rüdiger Ilg

Die Dissertation wurde am 21.02.2022 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.

# Validierung und Optimierung der Movement Disorders Society Diagnosekriterien für die Progressive Supranukleäre Blickparese

Wissenschaftliche Arbeit zur Erlangung des Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München.

<b>Betreuer/-in</b>	Dr. Gesine Respondek Translationale Neurodegeneration
<b>Aufgabensteller/-in</b>	Prof. Dr. Günter Höglinger Translationale Neurodegeneration
<b>Eingereicht von</b>	Max-Joseph Grimm
<b>Eingereicht am</b>	München, den 21.02.2022

# Widmung

Nach meiner langen Schul-, Studien- und Promotionszeit bin ich stolz meine Promotionsarbeit meiner Familie, namentlich meiner Mutter Simone, meinem Vater Peter, meiner Schwester Ann-Sophie, meiner Omi Elisabeth, meinen Onkeln Udo und Pedro, meiner Tante Susanne, meinem Onkel Jürgen und meiner Cousine Kristina widmen zu können. Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, um mich für die lebenslange und bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen zu bedanken. Dies hat einen großen Beitrag zu meiner persönlichen Entwicklung geleistet und mein Studium der Medizin zu der einzigartigen wundervollen Zeit gemacht.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Günter Höglinger und meiner Betreuerin Dr. Gesine Respondek für die enge und freundliche Betreuung bedanken, sowie bei allen Co-Autoren meiner bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten für die Bereitstellung von Daten und die konstruktive Kritik bei dem Prozess der Veröffentlichungen.

Zum Abschluss würde ich mich gerne bei der Technischen Universität München und der TUM Graduate School bedanken, die mir nicht nur dabei geholfen hat das wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen, sondern auch die Möglichkeit gegeben hat meine neuen Erkenntnisse auf nationalen und internationalen Kongressen, wie dem *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2019* in Hongkong vorstellen zu dürfen.

# 1. Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Progressive Supranukleäre Blickparese.....	1
1.1.1. Erstbeschreibung der PSP.....	1
1.1.2. Epidemiologie .....	1
1.1.3. Pathologie und Histopathologie .....	2
1.1.4. Symptome und Prädominanztypen der PSP .....	3
1.1.5. Bildgebende Diagnostik der PSP.....	5
1.1.6. Therapiemöglichkeiten der PSP .....	7
1.1.7. Prognose der PSP .....	9
1.2. Diagnose der PSP .....	9
1.2.1. Geschichte der Diagnose der PSP .....	9
1.2.2. NINDS-SPSP Kriterien.....	10
1.2.3. MDS-PSP-Kriterien .....	11
1.3. Bisherige Validierungsstudien .....	15
1.4. Zielsetzung der Arbeit.....	15
<b>2. Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1. Datensatz .....	16
2.1.1. Genehmigung durch den Ethikrat der Technischen Universität München.....	16
2.1.2. Beteiligte Zentren.....	16
2.1.3. Datensammlung.....	17
2.1.4. Demographische Daten .....	18
2.2. Auswertung.....	18
2.2.1. Anwendung der NINDS-SPSP Kriterien auf den Datensatz .....	18
2.2.2. Anwendung der MDS-PSP Kriterien auf den Datensatz.....	19
2.2.3. Statistische Analyse.....	22
2.2.4. Verwendete Software.....	23
<b>3. Zusammenfassung der Veröffentlichungen</b> .....	<b>24</b>
3.1. How to Apply the Movement Disorder Society Criteria for Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy – Movement Disorder Journal Vol. 34, No. 8, August 2019 .....	24
3.2. Clinical Condition "Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy" – Diagnostic Performance – Movement Disorders Journal Vol. 35, No. 12, December 2020 .....	26
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>28</b>
4.1. Zusammenfassung und Interpretation wichtiger Ergebnisse.....	28
4.2. Einordnung in bisherige Datenlage .....	28
4.3. Limitationen der Arbeit.....	29
4.4. Ausblick .....	30

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 79-jährige Patientin mit PSP-RS, T1 gewichtetes MRT mit Kolibri-/Pinguinzeichen im Saggitalschnitt, zum Vergleich ein Bild eines Kolibris (oben) und eines Pinguins (unten).

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der NINDS-SPSP Kriterien

Tabelle 2: Symptomgruppen und klinische Merkmale der MDS-PSP Kriterien; AOS = Sprachapraxie, nfaPPA = nichtflüssige agrammatische primär progrediente Aphasie

Tabelle 3: Grad der diagnostischen Sicherheit und Prädominanztyp, erhalten durch Kombinationen von klinischen Merkmalen und clinical clues gemäß MDS-PSP Kriterien, Höglinger et al 2017

Tabelle 4: Ausschlusskriterien gemäß NINDS-SPSP Kriterien und deren Umsetzung in der Analyse;  $>0$  entspricht dem Vorhandensein eines Symptoms im Verlauf der Erkrankung;  $\leq 2$  entspricht dem Vorhandensein eines Symptoms innerhalb der ersten 2 Jahre nach Krankheitsbeginn

Tabelle 5: Ausschlusskriterien der MDS-PSP Kriterien (Hoeglinger et al., 2017) und Zuordnung der retrospektiv erhobenen Merkmale;  $\leq 2$  entspricht dem Vorhandensein eines Symptoms innerhalb der ersten 2 Jahre nach Krankheitsbeginn

Tabelle 6: Klinische Merkmale gemäß MDS-PSP Kriterien und Zuordnung der retrospektiv erhobenen Merkmale

# Abkürzungsverzeichnis

AD .....	<i>Alzheimer-Erkrankung</i>
AOS .....	<i>Sprechapraxie</i>
CBD .....	<i>Corticobasale Degeneration</i>
FTLD .....	<i>Frontotemporale Lobärdegeneration</i>
GGT .....	<i>Gliale Globuläre Tauopathie</i>
LBD .....	<i>Lewy-Body-Disease</i>
MAX .....	<i>Multiple Allocation Extinction</i>
MRT .....	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MSA-P .....	<i>MSA mit prädominantem Parkinson-Syndrom</i>
nfaPPA .....	<i>nichtflüssige agrammatische primäre progrediente Aphasie</i>
NFT .....	<i>Neurofibrilläre Tangles</i>
NINDS .....	<i>National Institute of neurological Disorders and Stroke</i>
NNIPPS .....	<i>Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes</i>
NT .....	<i>Neuropil Threads</i>
PET .....	<i>Positron-Emissions-Tomographie</i>
PPV .....	<i>Positiver Vorhersagewert</i>
PSP .....	<i>Progressive Supranukleäre Blickparese</i>
PSP-CBS .....	<i>PSP mit corticobasalem Syndrom</i>
PSP-F/PSP-FTD .....	<i>PSP mit prädominanter frontotemporaler Demenz</i>
PSP-OM .....	<i>PSP mit prädominanter Okulomotorikstörung</i>
PSP-P .....	<i>PSP mit prädominantem Parkinson-Syndrom</i>
PSP-PGF .....	<i>PSP mit progressivem Gang-"Freezing"</i>
PSP-RS .....	<i>PSP mit Richardson-Syndrom</i>
PSP-SL .....	<i>PSP mit prädominanter Sprach-/Sprechstörung</i>
vPSP .....	<i>variante PSP</i>



# 1. Einleitung

## 1.1. Progressive Supranukleäre Blickparese

### 1.1.1. Erstbeschreibung der PSP

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine neurodegenerative Erkrankung, welche erstmals im Jahr 1964 durch ein Forscherteam bestehend aus John C. Steele, J. Clifford Richardson und Jerzy Olszewski benannt und beschrieben wurde<sup>1</sup>. Sie wird den atypischen Parkinson-Syndromen (auch Parkinson-Plus-Syndrome) zugerechnet. Nach ihren Erstbeschreibern war sie auch als Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom bekannt<sup>2</sup>, wobei sich der Name „Richardson-Syndrom“ heutzutage auf die klassische Verlaufsform der PSP bezieht (PSP-RS).<sup>3</sup> Sie veröffentlichten eine detaillierte Beschreibung von 9 Patienten mit den Hauptsymptomen Okulomotorikstörung, Pseudobulbärparalyse, axialer Rigor mit Dystonie des Nackens und Oberkörpers.<sup>1</sup> In der histopathologischen Untersuchung post mortem zeigten sich bei allen untersuchten Patienten so genannte neurofibrilläre Tangles, in mehreren Regionen der Basalganglien, des Hirnstamms und des Cerebellums, bei denen es sich nach heutigem Kenntnisstand um intrazelluläre Aggregate des 4-Repeat-Tau-Proteins handelt<sup>4</sup>. Außerdem wurde von Zellverlust, granulovacuolärer Degeneration und Demyelinisierung berichtet. Als Ursache der Entstehung der PSP vermuteten die Autoren eine neurodegenerative Genese, oder eine Assoziation mit einer Enzephalitis. Bereits Steele, Richardson und Olszewski stellten die Vermutung auf, dass die klinische Präsentation Ausdruck der Lokalisation der histopathologischen Auffälligkeiten ist und mit der Zeit Patienten beschrieben werden könnten, die sich hinsichtlich ihrer Symptomatik von denen der ersten Fallsammlung unterscheiden.

### 1.1.2. Epidemiologie

Die PSP ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1-7/100.000 eine seltene Krankheit.<sup>5-7</sup> Jedoch bildet sie damit die häufigste Erkrankung der atypischen Parkinson-Syndrome, beziehungsweise Parkinson-Plus-Syndrome.<sup>5,7-10</sup> Es ist eine Erkrankung des älteren Menschen, bei der das Durchschnittsalter der Erstdiagnose bei 65 Jahren liegt.<sup>8,11</sup> Bisher wurden von keinen pathologisch bestätigten Fällen unter 40 Jahren berichtet. Die Inzidenz steigt im Alter an und wird auf 0,4-1,7/100.000 in der Altersgruppe von 50-59 Jahren und 14,7-15,8/100.000 in der Altersgruppe von 80-89 Jahren geschätzt<sup>9,12</sup>. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen.<sup>6,13</sup> Obwohl die PSP keine klassische hereditäre Erkrankung ist, sondern sporadisch auftritt, sind genetische Risikofaktoren bekannt. Allen voran Varianten des Tau (MAPT) Gens wie der Haplotyp H1 des MAPT Gens.<sup>14</sup>

### 1.1.3. Pathologie und Histopathologie

In der makroskopischen pathologischen Untersuchung gibt es wenige und unspezifische Auffälligkeiten. Das Gewicht des Gehirns liegt häufig im Normbereich und der Kortex erscheint meist unauffällig.<sup>15-17</sup> Das Ventrikelsystem kann dilatiert sein, jedoch ohne Anzeichen für eine schwere Hirnatrophie, wie sie bei der Alzheimer-Krankheit (AD) auftreten.<sup>15-17</sup> Häufig beschrieben wurden Atrophien, welche vor allem das Pallidum, den Subthalamus, die superioren Cilliculi des Mittelhirn, sowie Nukleus dentatus und Pedunculus cerebellaris superior betreffen.<sup>15-21</sup> Substantia nigra, Globus pallidus und Locus caeruleus erscheinen typischerweise blass.<sup>15-17</sup> Somit beschränken sich die Befunde in der makroskopischen Untersuchung auf Diencephalon, Hirnstamm und Cerebellum.

Im Gegensatz zu den makroskopischen Befunden sind die mikroskopischen Auffälligkeiten bei PSP wegweisender. Zu den Hauptbefunden gehören neurofibrilläre Tangles (NFT) und *neuropil threads* (NT), Neuronenverlust und Gliose. Außerdem wurden granulovacuoläre Degeneration und Demyelinisierung beschrieben.<sup>1,16,17</sup>

Bei NFT und NT handelt es sich um zelluläre Einschlüsse des Tau-Proteins. Im normalen Zustand ist das Tau-Protein essenziell für den Zusammenbau und die Stabilität der Mikrotubuli und wird für den axonalen Transport benötigt. Durch eine pathologische Hyperphosphorylierung kommt es zum fehlerhaften Zusammenbau und Aggregation des Tau-Proteins.<sup>22-26</sup> Bei der PSP kommt es durch Splicing des Exon 10 zur erhöhten Expression eines 4-repeat Tau Proteins, weshalb die PSP und die Corticobasale Degeneration (CBD) zu den 4R-Taupathien gezählt wird.<sup>27-29</sup> Aggregiert das Tau-Protein in Oligodendrozyten, nennt man diese „*coiled bodies*“, in Astrozyten bezeichnet man diese als „*tufted astrocytes*“.<sup>17,30-32</sup> Diese *tufted astrocytes* sind ein typisches Merkmal der PSP.<sup>33,34</sup> NFT sind nicht PSP spezifisch und kommen ebenfalls bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der CBD und AD vor.<sup>32,33</sup> NFT treten meistens in Telenzephalon/Dienzephalon (Pallidum, subthalamischen Nuklei, Striatum, Nukleus basalis Meynert), Hirnstamm (Tegmentum pontis, Colliculi, Substantia nigra, periaquäduktale graue Substanz, Nukleus ruber, Basis pontis, Raphekerne, Medulla oblongata und inferiore Olive) und Cerebellum (Nukleus dentatus) auf, können jedoch auch im Kortex cerebri (vor allem präfrontal und präzentral) und dem Rückenmark vorkommen, während der Cortex cerebelli nicht betroffen ist.<sup>1,16,17,35,36</sup> In einer im Mai 2020 veröffentlichten Studie wurde die Verteilung der Tau-Pathologien in verschiedenen klinischen Präsentationen der PSP (Prädominanztypen) untersucht und festgestellt, dass initial bei allen Prädominanztypen zunächst der Hirnstamm und subkortikal gelegene Hirnnervenkerne

von der Tau-Pathologie betroffen sind, sich jedoch die Dynamik und die Ausbreitung bei den einzelnen Prädominanztypen unterscheiden, ähnlich wie es bereits Steele, Richardson und Olszewski vermuteten.<sup>1,37</sup>

Neuronale Degeneration liegt schwerpunktmäßig in verschiedenen Hirnnervenkernen des Diencephalon, Hirnstamm und Cerebellum vor. Typische Lokalisationen sind Nucleus accessorius n. oculomotorii (=Nucleus Edinger-Westphal), Nucleus interstitialis,<sup>38</sup> Nucleus basalis Meynert<sup>39</sup>, Substantia nigra<sup>40</sup>, Nuclei tegmentales<sup>41,42</sup> und Formatio reticularis<sup>43</sup>. Das Ausmaß des Zellverlustes und das Auftreten von NFT hängen miteinander zusammen. Orte mit hoher Anzahl an NFT haben auch eine starke Neurodegeneration, jedoch ist diese nicht zwingend auf diese Lokalisationen beschränkt. Zudem ist an Stellen der neuronalen Degeneration in der Regel eine Gliose beziehungsweise Astrozytose vorhanden.<sup>17</sup>

#### **1.1.4. Symptome und Prädominanztypen der PSP**

Die PSP präsentiert sich mit einer Vielzahl von Symptomen und Symptomkombinationen. Entsprechend der vorherrschenden Symptomatik lässt sich die PSP klinisch in unterschiedliche Prädominanztypen einteilen. Der häufigste Prädominanztyp ist das Richardson-Syndrom (PSP-RS), welcher sich durch eine posturale Instabilität und dadurch bedingte Stürze sowie spezifische Okulomotorikstörungen, inklusive der supranukleären Blickparese präsentiert<sup>44,45</sup> Neben dem vollen Bild eines PSP-RS ist es auch möglich, dass nur eine der beiden Symptome, d.h. posturale Instabilität oder Okulomotorikstörung vorhanden ist und sich somit eine PSP mit prädominanter posturaler Instabilität (PSP-PI)<sup>11,46</sup> oder eine PSP mit prädominanter Okulomotorikstörung (PSP-OM)<sup>11</sup> zeigt. Bei vorrangiger motorischer Symptomatik kann die PSP auch mit prädominantem Parkinson-Syndrom (PSP-P),<sup>3,47,48</sup> oder mit progressiven Gang-„Freezing“ (PSP-PGF)<sup>49,50</sup> auftreten. Des Weiteren können PSP Patienten mit kortikalen Symptomen auffallen. Zu diesen kortikalen Prädominanztypen gehören die PSP mit prädominanter frontotemporaler Demenz (PSP-F/PSP-FTD)<sup>51-53</sup>, die PSP mit corticobasalem Syndrom (PSP-CBS)<sup>11,54-56</sup> und die PSP mit prädominanter Sprech- oder Sprachstörung (PSP-SL) inklusive der nichtflüssiger agrammatischer Variante der primär progredienten Aphasie (nfaPPA)<sup>57-59</sup> und der Sprechapraxie (AOS)<sup>59,60</sup>. Die klinische Einteilung der PSP nach Prädominanztyp sollte als dynamisches System verstanden werden. Im Krankheitsverlauf eines Patienten kann sich der Prädominanztyp ändern. Zum Beispiel ist aus Fallberichten sowohl in der Literatur als auch in den eigenen Analysen zu sehen, dass variante PSP-Prädominanztypen (vPSP), d.h. Prädominanztypen, die nicht dem PSP-RS

entsprechen, nach mehreren Jahren häufig dennoch verlangsamte Sakkaden und schließlich eine supranukleäre Blickparese entwickeln.<sup>47,49,51,61</sup>

Im Folgenden wird auf die wichtigsten und häufigsten Symptome im Detail eingegangen.

Zu den typischen Okulomotorikstörungen der PSP gehört die vertikale supranukleäre Blickparese, welche oft erst in späteren Stadien der PSP auf.<sup>11</sup> Frühere Okulomotorikstörungen, die auf eine PSP hindeuten, sind verlangsamte Sakkaden und *macro square wave jerks*, sakkadische Oszillation. Außerdem können auch unspezifische okuläre Symptome auftreten, wie beispielsweise trockene Augen, Apraxie der Augenlider, Bлеpharospasmus, Augenschmerzen, Diplopie, reduzierte Blinzelfrequenz oder Ptose.<sup>62-64</sup>

Die posturale Instabilität ist am häufigsten vertreten und meist das erste Symptom, das auftritt.<sup>11</sup> Sie äußert sich zunächst durch einen unsicheren breitbasigen Gang, welcher in der klinischen Untersuchung durch einen pathologischen Pulltest auffallen kann. Hierbei stellt sich der Untersucher hinter den Patienten und schubst ihn unter Auffangbereitschaft auf sich zu. Bei mehr als zwei Ausgleichsschritten wertet man diesen Test als pathologisch. Im späteren Verlauf führt die Erkrankung häufig zu Stürzen. Je früher die posturale Instabilität auftritt, desto spezifischer ist sie für das Vorliegen einer PSP.<sup>8,62,63</sup>

Eine weitere Symptomgruppe bei PSP sind die akinetischen Symptome. Ein seltenes, jedoch sehr spezifisches akinetisches Symptom ist das *Progressive Gait Freezing*, bei dem Patienten während des Gehens oder beim Start der Bewegung wie eingefroren stehenbleiben, bevor Sie ihre Bewegung fortsetzen können.<sup>49,50</sup> Außerdem kann sich die PSP mit den typischen Parkinson-Symptomen Akinese, Rigor und Tremor präsentieren, wobei eine Kombination aus axialer Akinese, Rigor und Levodoparesistenz typisch für PSP-RS ist.<sup>3,48</sup> Bei der PSP-P hingegen können auch ein gewisses Ansprechen auf Levodopa sowie asymmetrischer Extremitätenrigor und Tremor vorkommen.<sup>65</sup>

Verhaltensveränderungen, soziale Dysfunktion sowie exekutive Dysfunktion werden als frontale Präsentation zusammengefasst. Diese gehört zusammen mit Sprach- und Sprechstörungen zu den kognitiven Symptomen einer PSP. Verhaltensauffälligkeiten können sich mit Positivsymptomatik wie Agitation, Euphorie, Distanzverlust und sexuelle Enthemmung sowie Negativsymptomatik wie Apathie, sozialer Rückzug und Empathieverlust äußern. Eine typische Sprachstörung, die bei PSP-Patienten auftreten kann, ist die nfaPPA. Bei dieser Sprachstörung kommt es zu Agrammatismus, simplen gesprochenen Syntax und gestörtem Sprachverständnis für komplexen Syntax. Die Objekterkennung und das Verständnis von einzelnen Wörtern bleibt erhalten.<sup>66</sup> Eine für PSP

typische Sprechstörung ist die AOS.<sup>59</sup> Sie ist eine motorische Sprechstörung, bei der die Aussprache beeinträchtigt ist und tritt alleine oder in Kombination mit nfaPPA auf.<sup>59</sup> Außerdem kann sich die PSP mit den Symptomen eines corticobasalen Syndroms präsentieren. Hierbei treten sowohl kortikale Symptome wie Alien-Limb-Phänomen, Apraxie der Extremitäten oder kortikale Sensibilitätsstörungen, als auch motorische Symptome wie Rigidität, Akinesie und Myoklonie der Extremitäten auf.<sup>11,55,56</sup>

Weitere unspezifische Symptome können ebenfalls hinweisend für eine PSP sein. Eine Neurodegeneration in den Pyramidenbahnen kann zu einer hypokinetischen spastischen Dysarthrie führen.<sup>15,63</sup> Ein häufiges, aber unspezifisches Symptom vor allem in mittleren und späteren Stadien der PSP ist die Dysphagie und Photophobie.<sup>8</sup>

### **1.1.5. Bildgebende Diagnostik der PSP**

Die bildgebende Diagnostik für die PSP gehört bislang nur im Rahmen der Ausschlussdiagnostik zur klinischen Routine. Mehrere Ansätze werden derzeit erforscht, die ermöglichen sollen, bereits vor dem Tod mittels bildgebender Verfahren die Diagnose einer PSP zu erhärten, jedoch hat sich bis heute noch kein Verfahren etabliert, welches spezifischer ist als die klinische Präsentation.

Mittels struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) wurden verschiedene Marker erforscht. Dabei wurde die Mittelhirnatrophie als charakteristisches Merkmal bei Patienten mit PSP-RS identifiziert, welche z.B. als Kolibri-Zeichen<sup>67-69</sup> (*Hummingbird-Sign*, auch Pinguin-Zeichen/ *Penguin-Sign*, s. Abbildung 1) sichtbar wird, bei dem durch Atrophie das Mittelhirn im Sagittalschnitt einem Kolibri oder Pinguin ähnelt, und dem *Morning Glory* Zeichen<sup>70</sup> (engl. Morning Glory = Ackerwinde), welche im Axialschnitt durch konkave laterale Ränder des Tegmentum zustande kommt. Außerdem wurden metrische Parameter vorgeschlagen, die PSP-Patienten von anderen, klinisch ähnlichen Erkrankungen wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) und der Multisystematrophie (MSA) differenzieren soll. Dazu gehören Mittelhirnfläche, -durchmesser und -volumen, sowie Mittelhirn-Pons Ratio (MPR) und der MR Parkinson Index (MRPI).<sup>71-82</sup> Zudem zeigt sich bei Patienten mit PSP häufig eine Atrophie im prämotorischen und präfrontalen Cortex, welche im MRT ebenfalls zur Differenzierung herangezogen werden kann.<sup>78,83-86</sup> Ein computergestützte Analyse von MRT-Atrophiemustern unterschiedlicher Hirnregionen liefert zumindest für Patienten mit PSP-RS die besten Ergebnisse in Bezug auf die Unterscheidung von ähnlichen neurologischen Erkrankungen.<sup>87-94</sup> Eine weitere Möglichkeit zur MRT-gestützten Diagnose ist die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI). Hier ergeben sich bei der PSP eine veränderte Diffusion in Regionen wie Pedunculus

cerebellaris superior, Globus pallidus und Mittelhirn im Gegensatz zu anderen neurologischen Erkrankungen.<sup>95-97</sup>

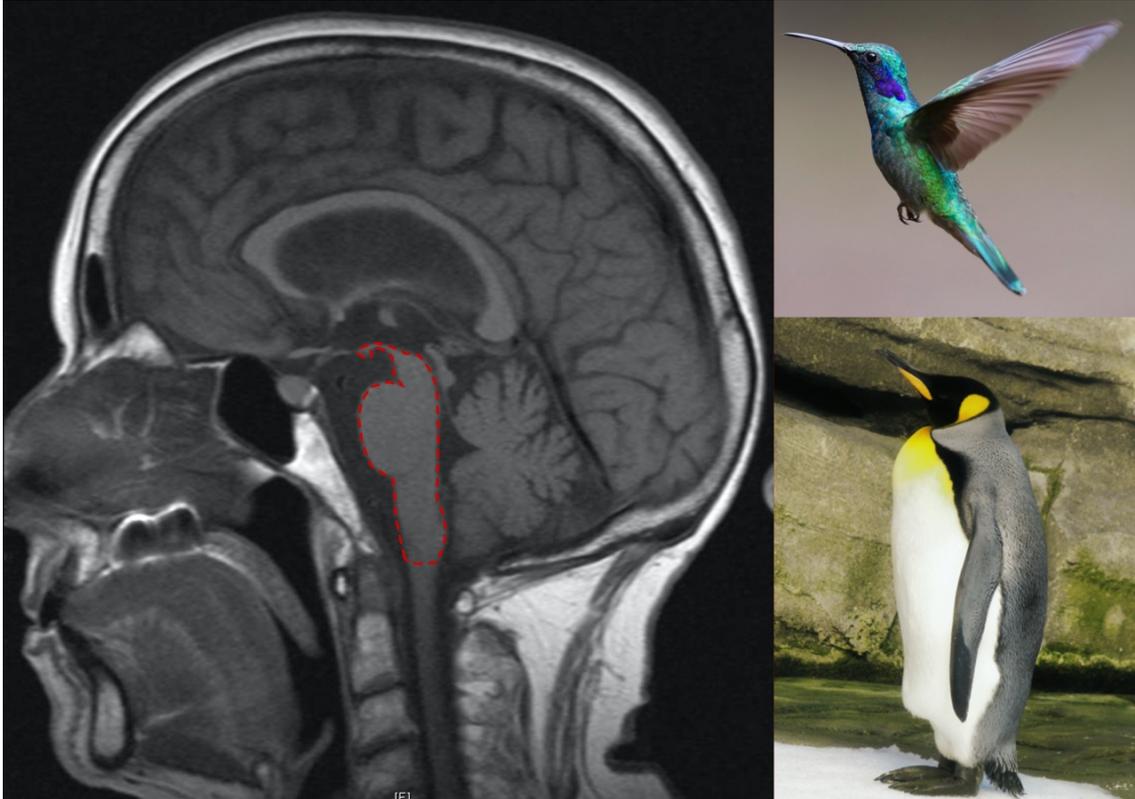


Abbildung 1: 79-jährige Patientin mit PSP-RS, T1 gewichtetes MRT mit Kolibri-/Pinguinzeichen im Sagittalschnitt, zum Vergleich ein Bild eines Kolibris (oben) und eines Pinguins (unten).

Neben dem MRT kann auch die Positron-Emissions-Tomographie (PET) genutzt werden. Mit F18-Fluorodeoxyglucose als Marker kann Hypometabolismus bei PSP-RS im Mittelhirn, Basalganglien, Thalamus und Frontallappen nachgewiesen werden.<sup>98-110</sup> Jedoch gibt es noch zu wenig vergleichbare standardisierte Daten.<sup>87</sup>

Die bisherigen Untersuchungen aus der bildgebenden Diagnostik beziehen sich zu einem Großteil auf Patienten mit PSP-RS in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, sodass es für die PSP in einem frühen Stadium, sowie vPSP bislang kaum belastbare Daten existieren. Um eine fundierte Aussage über die bildgebenden Merkmale in der frühen Phase einer PSP, oder bei vPSP zu treffen, benötigt es noch weitere Studien.

Die modernste Entwicklung in der bildgebenden Diagnostik bei PSP ist das Tau-PET, bei der mit speziellen Liganden das aggregierte Tau-Protein nachgewiesen werden

soll.<sup>111</sup> Diese Technik erscheint vielversprechend, jedoch werden noch weitere Studien für die tatsächliche Aussagekraft benötigt.<sup>87,112</sup>

Im Jahr 2017 verglichen *Whitwell et al.* in einer Metanalyse die Sensitivität und Spezifität der wichtigsten Biomarker in der Bildgebung für PSP und teilte sie in fünf Level der diagnostischen Sicherheit für PSP-RS und vPSP ein.<sup>87</sup> Ein bildgebender Biomarker mit der höchsten diagnostischen Sicherheit Level 4 – unterstützende Befunde für eine pathologische Diagnose – und Level 5 – definitive Diagnose – ist laut dieser Metaanalyse noch nicht gefunden. Für das Level 3 – unterstützende Befunde für eine frühe klinische Diagnose – gibt es für das PSP-RS die Mittelhirn-Pons Ratio in Zusammenspiel mit dem MR Parkinson Index, welcher ebenfalls für PSP-P aussagekräftig ist, und ein frontaler Hypometabolismus im FDG-PET.<sup>87</sup> Trotz des Fortschritts in der bildgebenden Diagnostik der PSP hat sich noch kein Biomarker etabliert, der die klinische Diagnose anhand der Symptomatik ersetzen kann.

#### **1.1.6. Therapiemöglichkeiten der PSP**

Bis heute gibt es keine ursächliche oder prognoseverbessernde Therapie der PSP. Jedoch existieren verschiedene Ansätze zur Therapie der PSP, sowohl medikamentös als auch nicht-medikamentös, um die Lebensqualität aufrecht zu erhalten. Essenziell ist eine interdisziplinäre Therapiestrategie mit Fokus auf die Symptome des jeweiligen Patienten. Diese sollte Fachpersonal der Physiotherapie, Ergotherapie, Neurologie, Logopädie, Ernährungsberatung, Psychiatrie, Neuropsychologie, Sozialarbeit und Palliativmedizin enthalten.<sup>113-115</sup>

Die nichtmedikamentöse Therapie sollte frühzeitig nach der Diagnosestellung begonnen werden. Physiotherapie hilft dabei, die Gangunsicherheit und die Anzahl der Stürze zu reduzieren. Objektiv zeigt sich eine Verbesserung in verschiedenen Scores, wie beispielsweise der PSP Rating Scale.<sup>116,117</sup> Die okulomotorischen Defizite können mittels einer Spiegel-Prisma Brille kompensiert werden, um eine länger anhaltende Selbständigkeit zu gewährleisten.<sup>114</sup> Eine Augenlidöffnungsapraxie oder ein Blepharospasmus kann mittels Augenlidkrücken und gegebenenfalls Botox Injektionen behandelt werden.<sup>118</sup> Ebenso kann bei reduzierter Blinzelrate der Einsatz von künstlichen Tränen hilfreich sein.<sup>114</sup> Ein Symptom mit hoher Komplikationsrate ist die Dysphagie, welche durch Aspirationen zu Pneumonien führen kann und eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität ist. Es sollte regelmäßig eine Kontrolle der Schluckfähigkeit erfolgen und die Ernährung angepasst werden. Die Anlage einer perkutanen Magensonde kann indiziert sein, jedoch bietet diese keinen absoluten Aspirationsschutz.<sup>114,115</sup> Ist die Sprache oder

die Sprechmotorik in Form einer Dysarthrie oder Sprachapraxie betroffen, sollte frühzeitig mit einer Sprach- und Sprechtherapie sowie einer kognitiven Therapie begonnen werden. Bei schnellem Fortschreiten oder schwerer Ausprägung sollte nach alternativen Kommunikationswegen gesucht werden.<sup>114,115</sup> Spezialisten der Palliativmedizin sollten bereits bei Diagnosestellung einbezogen werden, um den Patienten zu unterstützen und die weitere Behandlungsoptionen, wie künstliche Ernährung, intensivmedizinische Versorgung, Reanimationseinwilligung und Wünsche zum Tod und zur Beerdigung zu besprechen.<sup>114,115,119</sup>

Eine medikamentöse symptomatische Therapie zeigt meist eine unbefriedigende Wirkung. Ein symptomatischer Therapieversuch mit Medikamenten, welche für Patienten mit IPS eingesetzt werden, wird häufig gestartet und bleibt dabei erfolglos.<sup>47,49</sup> In jedem Fall ist jedoch ein Therapieversuch mit Levodopa über einen Monat indiziert, um die Wirksamkeit zu erproben. Das fehlende Ansprechen von Levodopa ist typisch für die PSP und hilft dabei, sie vom IPS zu unterscheiden. Jedoch kann es vorkommen, dass es zu einer zeitweise moderaten Verbesserung der Symptomatik kommt. Außerdem sprechen Patienten mit PSP-P im Gegensatz zu den anderen Prädomanztypen häufiger auf eine Therapie mit Levodopa an.<sup>47,115,120,121</sup> Auch Amantadin kann manchmal dazu beitragen, das Gangbild und die Dysphagie zu verbessern.<sup>115,122-124</sup>

Als invasive Therapiemaßnahme wurde die Tiefenhirnstimulation des pedunculopontinen Nucleus in einer randomisierten Doppelblindstudie mit acht Patienten getestet. Diese zeigte jedoch keine signifikante Besserung der Symptome.<sup>125</sup>

Bisher abgeschlossene klinische Studien mit krankheitsmodifizierendem Behandlungsansatz brachten keinen durchbrechenden Erfolg. Dazu gehörten z.B. der Wirkstoff Tideglusib, welcher die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins verhindern sollte, der Wirkstoff Davunetide, welches in präklinischen Studien Hinweise für eine mikrotubulistabilisierende Wirkung und eine reduzierte Tau-Phosphorylierung zeigte, sowie monoklonale Antikörper, welche gegen extrazelluläres pathologisches Tau gerichtet sind.<sup>126-131</sup> Obwohl diese Substanzen nicht den erhofften Erfolg brachten, sind die genannten Ansätze Gegenstand der aktuellen Forschung.<sup>132</sup> Ein weiterer Ansatzpunkt ist der Energiemetabolismus der Mitochondrien, welcher durch ein Defekt des Komplex I bei der PSP gestört ist.<sup>133,134</sup> Um diesen Defekt auszugleichen wurden Studien mit der Substitution des physiologischen Elektronenakzeptors Coenzym Q10 durchgeführt. Die anfangs positiven Ergebnisse konnte sich in Langzeitstudien nicht bestätigen.<sup>134,135</sup>

Auch wenn im Moment keine krankheitsmodifizierende Therapie existiert, machen die Fortschritte in der Forschung über die letzten Jahre Hoffnung darauf, dass die PSP eines Tages heilbar ist, oder zumindest der Progress der Erkrankung aufgehalten werden kann.

### **1.1.7. Prognose der PSP**

Die Erkrankung schreitet in der Regel schnell und stetig voran. Dementsprechend ist die Prognose für PSP-Patienten schlecht. Das mittlere Überleben liegt je nach Quelle zwischen 6,8 und 8,6 Jahren.<sup>11,136,137</sup> Die Lebensqualität ist zuvor bereits durch motorische und kognitive Einschränkungen, Verlust der Selbstständigkeit und begleitender Depression reduziert.<sup>138</sup> In einer im Jahr 2017 im *Journal of Neurology* veröffentlichten Metaanalyse wurden Prognosefaktoren für den Verlauf der Erkrankung untersucht. Für einen rascheren Verlauf mit geringerer Überlebenszeit wurden das frühe Auftreten von Dysphagie, kognitive Defizite und Stürze identifiziert. Die prognostische Aussagekraft über das Auftreten der charakteristischen Blickparese bleibt unklar.<sup>139</sup> Da bisher noch keine prognoseverbessernde Therapie für die PSP existiert, sollte die Erhaltung der Lebensqualität hohe Priorität erhalten. Da die motorischen Symptome schwer zu behandeln sind, sollte die Behandlung der neuropsychologischen Symptome wie Depression besonderes Augenmerk geschenkt werden.<sup>138</sup>

## **1.2. Diagnose der PSP**

### **1.2.1. Geschichte der Diagnose der PSP**

Im Jahr 1994 wurden die pathologischen Diagnosekriterien veröffentlicht.<sup>16</sup> Diese wurden durch eine Forschungsgruppe des *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) im Rahmen eines Kongresses entwickelt und sind bis heute gültig. Sie enthalten die typischen Verteilungsmuster der NFT und NT und werden von den typischen Differentialdiagnosen wie AD, MSA, CBD und Lewy-Body-Disease (LBD) abgegrenzt.

Zwei Jahre später wurden durch die NINDS und die *Society for Progressive Supranuclear Palsy* (SPSP) die ersten klinischen Diagnosekriterien (NINDS-SPSP) veröffentlicht, welche sich im klinischen Alltag durchsetzen konnten.<sup>140</sup> Diese fokussierten sich auf die PSP-RS und werden im folgenden Kapitel detailliert dargestellt. Eine Weiterentwicklung dieser Kriterien bieten die *Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes* (NNIPPS)-Kriterien, welche das Ziel hatten, die Diagnose zu simplifizieren und

die Sensitivität zu verbessern. Sie wurden unter anderem zum Einschluss in eine klinische Medikamentenstudie mit Riluzol verwendet, im klinisch Alltag spielen sie allerdings eine untergeordnete Rolle.<sup>141</sup> Die *Movement Disorder Society* veröffentlichte 2017 neue Diagnosekriterien für die PSP, welche heute den Standard darstellen.<sup>142</sup> Diese zielen unter anderem darauf ab, die verschiedenen Prädomanztypen der PSP ebenfalls zu erfassen und die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung zu reduzieren. Eine detaillierte Darstellung dieser Kriterien ist in Kapitel 1.2.3. zu finden.

Alle bisher veröffentlichten klinischen Diagnosekriterien der PSP erlauben keine definitive Diagnose der PSP. Diese kann bislang ausschließlich post mortem anhand einer histopathologischen Untersuchung des Gehirns gestellt werden.

### **1.2.2. NINDS-SPSP Kriterien**

Das *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* und die *Society for Progressive Supranuclear Palsy* veröffentlichten im Jahr 1996 die NINDS-SPSP Kriterien für die klinische Diagnosestellung der PSP.<sup>140</sup> Eine Übersicht über die NINDS-SPSP Kriterien ist in Tabelle 1 dargestellt. Diese Kriterien teilen die Diagnose der PSP in drei Sicherheitsniveaus ein: *possible*, *probable* und *definite PSP*, wobei *definite PSP* nur post mortem durch die histopathologische Untersuchung gestellt werden kann. Ein Alter über 40 Jahren und ein progredienter Krankheitsverlauf stellen die obligatorischen Voraussetzungen für die klinische Diagnose der PSP dar. Um die Vorgaben für *possible PSP* zu erfüllen, müssen entweder eine vertikale supranukleäre Blickparese oder verlangsamte Sakkaden zusammen mit posturaler Instabilität mit Stürzen seit dem ersten Krankheitsjahr vorhanden sein. *Probable PSP* ist definiert als Kombination von vertikaler Blickparese und posturaler Instabilität mit Stürzen seit dem ersten Krankheitsjahr. Patienten mit Enzephalitis in der Vorgeschichte, Alien-Limb-Phänomen, kortikaler Sensibilitätsstörung, frontaler oder parietaler Hirnatrophie, Alzheimer-typischen Demenzzeichen, cerebellärer oder autonomer Symptomatik, deutlicher Asymmetrie der Parkinson-Symptome, struktureller Hirnschädigung oder Nachweis einer Whipple-Erkrankung stellen Ausschlusskriterien dar. Die NINDS-SPSP Kriterien fokussieren sich auf die häufigsten und spezifischsten Symptome der PSP, welche jedoch nur bei der PSP-RS immer vorhanden sind. Dies führt zu einer geringen Sensitivität. Die Sensitivität der NINDS-SPSP Kriterien betrug in unabhängigen retrospektiven Studien zwischen 50% und 75% und die Spezifität zwischen 92,5% und 98,5%.<sup>61,143</sup>

<b>PSP</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Obligate Voraussetzungen	Krankheitsbeginn im Alter von 40 Jahren oder später Stetig fortschreitende Erkrankung	Enzephalitis in der Vorgeschichte Alien-Limb-Phänomen, Kortikale Sensibilitätsstörung, fokale frontale oder parietotemporale Hirnatrophie
Possible	A: Vertikale Blickparese ODER B: Verlangsamung der Sakkaden und Posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Krankheitsjahr	Nicht-medikamentös induzierte Halluzinationen Kortikale Demenz des Alzheimer-Typs (schwere Amnesie und Aphasie oder Agnosie nach NINCDS-ADFDU Kriterien) Prominente, frühe cerebelläre Symptome oder prominente frühe unerklärbare autonome Dysfunktion
Probable	Vertikale Blickparese und Posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Krankheitsjahr	Schwere, asymmetrische Parkinson-Symptome
Definite	Klinische Diagnose mit <i>possible</i> oder <i>probable</i> PSP und histopathologischer Nachweis der PSP	Neuroradiologischer Nachweis von relevanten strukturellen Auffälligkeiten Morbus Whipple, mit PCR bestätigt

Tabelle 1: Übersicht der NINDS-SPSP Kriterien

### 1.2.3. MDS-PSP-Kriterien

Die MDS-PSP Kriterien wurden 2017 von der Movement Disorders Society veröffentlicht. Sie gliedern sich in vier funktionelle Domänen beziehungsweise Symptomgruppen, von denen jede in drei verschiedene diagnostische Sicherheitsniveaus (*Certainty Levels*) untergliedert werden können, wobei eine niedrigere Zahl einem höheren Sicherheitsniveau entspricht. Das diagnostische Sicherheitsniveau 1 spricht daher mehr für eine Diagnose der PSP als ein Sicherheitsniveau 2 oder 3. Die funktionellen Domänen werden dabei mit den Buchstaben O (Okulomotorik), P (Posturale Instabilität), A (Akinesie) und C (Kognitive Dysfunktion) und der Ziffer des diagnostischen Sicherheitsniveau abgekürzt. Die Domäne der Okulomotorik gliedert sich in vertikale Blickparese (O1), verlangsamte Sakkaden (O2) und *macro square wave jerks*, beziehungsweise Apraxie der Augenlidöffnung (O3). Unprovozierte Stürze (P1), Tendenz beim Pull-Test zu stürzen (P2) und mehr als zwei Schritte zurück beim Pull-Test (P3) innerhalb der ersten drei Jahre nach Erkrankungsbeginn bilden die Domäne der posturalen Instabilität. Bei der Domäne der Akinesie stellt das höchste Sicherheitsniveau das *Progressive Gait-Freezing* dar (A1), gefolgt von Parkinson-Syndrom vom akinetisch-rigiden Typ mit axialer, symmetrischer

Verteilung und fehlendem Ansprechen auf Levodopa (A2) und Parkinson-Syndrom mit Asymmetrie und / oder Tremor und oder Ansprechen auf Levodopa (A3). Die Domäne der kognitiven Dysfunktion gliedert sich in Sprach-/Sprechstörung (C1), frontale Präsentation (C2) und CBS (C3). Eine Übersicht über die Einteilung der Symptome ist in Tabelle 2 zu sehen. Zusätzlich gibt es noch vier supportive Zeichen, die *Clinical Clues* (CC), welche häufig mit der PSP vergesellschaftet sind. Hierzu zählen Levodopa-Resistenz (CC1), hypokinetische spastische Dysarthrie (CC2), Dysphagie (CC3) und Photophobie (CC4).

<b>Symptomgruppen</b>				
<b>Sicherheitsniveau</b>	<b>Okulomotor</b>	<b>Posturale Instabilität</b>	<b>Akinesie</b>	<b>Kognitive Dysfunktion</b>
Stufe 1	Vertikale Blickparese	Wiederholte unprovozierte Stürze innerhalb der ersten 3 Jahre	Progressives Gang- <i>Freezing</i> innerhalb der ersten 3 Jahre	Sprach-/Sprechstörung (z.B. nfaPPA, AOS)
Stufe 2	Verlangsamung der Sakkaden	Tendenz beim Pull-Test zu Stürzen innerhalb der ersten 3 Jahre	Parkinsonismus, akinetisch-rigide, axialbetont und Levodopa-Resistent	Frontale kognitive/ verhaltensgestörte Präsentation
Stufe 3	Häufige <i>macro square wave jerks</i> oder Apraxie der Augenlidöffnung	Mehr als zwei Schritte zurück im Pull-Test innerhalb der ersten 3 Jahre	Parkinsonismus, mit Tremor, und/oder Asymmetrie, und/oder Levodopa-Response	Corticobasales Syndrom

*Tabelle 2: Symptomgruppen und klinische Merkmale der MDS-PSP Kriterien; AOS = Sprachapraxie, nfaPPA = nichtflüssige agrammatische primär progrediente Aphasie*

Je nachdem, welche Symptome vorliegen, kann jeder Patient mindestens einem Prädominanztyp und mindestens einem Sicherheitsniveau zugeordnet werden. Die diagnostische Sicherheit ist wie folgend definiert:

- *Definite PSP* (definitive PSP): neuropathologischer Diagnosestellung
- *Probable PSP* (wahrscheinliche PSP): klinische Diagnose mit einer Symptomkonstellation, welche für eine PSP spezifisch ist

- *Possible PSP* (mögliche PSP): klinische Diagnose mit einer Symptomkonstellation, welche die Sensitivität erhöht
- *Suggestive of PSP* (suggestive PSP): Symptome oder Symptomkonstellationen, die einen Hinweis für das Vorliegen einer PSP geben

Außerdem wird zwischen diesen Prädominanztypen unterschieden: PSP-RS, PSP-OM, PSP-PI, PSP-P, PSP-F, PSP-PGF, PSP-CBS, PSP-SL.

Folgende zwei Beispiele sollen dazu dienen, die Diagnosestellung nach den MDS-PSP Kriterien zu veranschaulichen: Patienten mit einer okulomotorischen und posturalen Symptomatik mit der Stufe 1 und 2 erhalten die Diagnose einer PSP-RS mit dem diagnostischen Sicherheitsniveau *probable* PSP. Patienten mit einer Parkinson-Symptomatik (A2 oder A3) und einer zusätzlichen Symptomatik bestehend aus 1) posturaler Instabilität in Form von unprovokierten Stürzen (P1) oder 2) der Tendenz zu Stürzen bei Provokation durch den Pull-Test (P2) oder 3) *Macro Square Wave Jerks* (O3), oder 4) Sprach-/Sprechstörung (C1) oder 5) frontaler Präsentation (C2), oder 6) einem *Clinical Clue* (CC1-4), erhalten dagegen die Diagnose einer PSP-P mit dem diagnostischen Sicherheitsniveau *suggestive of PSP*. Die ausführliche Beschreibung, welcher Prädominanztyp und welche diagnostische Sicherheit bei welcher Symptomatik gemäß MDS-PSP Kriterien vorliegt, ist in Tabelle 3 dargestellt.

Eine weitere Neuerung der MDS-PSP Kriterien im Vergleich zu den NINDS-SPSP Kriterien war die Weiterentwicklung der Ausschlusskriterien. Es führen ähnlich wie bei den NINDS-SPSP Kriterien die folgenden Symptome zum Ausschluss: Alzheimer-typische Gedächtnisstörungen, autonome Dysfunktion und nicht-medikamentös induzierte Halluzinationen. Dies gilt jedoch nur, wenn die genannten Symptome im Vordergrund der Symptomatik stehen. Zusätzlich gilt eine Kombination aus Dysfunktion der oberen und unteren Motoneuronen als Ausschlusskriterium. Weitere Ausschlusskriterien sind ein plötzlicher Beginn oder schubförmiges Fortschreiten von Symptomen, prominente Extremitätenataxie und eine identifizierbare Ursache der posturalen Instabilität, sofern ohne diese die Diagnose der PSP nicht gestellt werden kann. Die Vorgeschichte einer Enzephalitis wurde als Ausschlusskriterium beibehalten. Eine Asymmetrie der Parkinson-Symptome sowie ein CBS stellen hingegen im Gegensatz zu den NINDS-SPSP Kriterien keine Ausschlusskriterien mehr dar.

<b>Sicherheitsniveau</b>	<b>Prädomanztyp</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Kombination</b>
<i>Definite PSP</i>	Jeder		Neuropathologische Diagnose
<i>Probable PSP</i>	mit Richardson-Syndrom	Prob. PSP-RS	(O1 oder O2) + (P1 oder P2)
	mit <i>Progressive Gait Freezing</i>	Prob. PSP-PGF	(O1 oder O2) + A1
	mit prädominantem Parkinsonismus	Prob. PSP-P	(O1 oder O2) + (A2 oder A3)
	mit prädominanter frontaler Präsentation	Prob. PSP-F	(O1 oder O2) + C2
<i>Possible PSP</i>	mit prädominanter Okulomotorikstörung	Poss. PSP-OM	O1
	mit Richardson-Syndrom	Poss. PSP-RS	O2 + P3
	mit <i>Progressive Gait Freezing</i>	Poss. PSP-PGF	A1
	mit prädominanter Sprach-/Sprechstörung	Poss. PSP-SL	(O1 oder O2) + C1
	mit prädominantem kortikobasalen Syndrom	Poss. PSP-CBS	(O1 oder O2) + C3
<i>Suggestive of PSP</i>	mit prädominanter Okulomotorikstörung	s.o. PSP-OM	O2 oder O3
	mit prädominanter posturaler Instabilität	s.o. PSP-PI	P1 oder P2
	mit Richardson-Syndrom	s.o. PSP-RS	O3 + (P2 oder P3)
	mit prädominantem Parkinsonismus	s.o. PSP-P	(A2 oder A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, oder CC4)
	mit prädominanter Sprach-/Sprechstörung	s.o. PSP-SL	C1
	mit prädominanter frontaler Präsentation	s.o. PSP-F	C2 + (O3 oder P3)
	mit prädominantem kortikobasalen Syndrom	s.o. PSP-CBS	C3

*Tabelle 3: Grad der diagnostischen Sicherheit und Prädominanztyp, erhalten durch Kombinationen von klinischen Merkmalen und clinical clues gemäß MDS-PSP Kriterien, Höglinger et al 2017*

### 1.3. Bisherige Validierungsstudien

Bisher wurden drei retrospektive Studien veröffentlicht, welche die MDS-PSP mit den NINDS-SPSP Kriterien verglichen.<sup>144-146</sup> Die Forschungsgruppe um Ali et al.<sup>144</sup> validierte die MDS-PSP Kriterien an einer Kohorte von 66 Autopsie bestätigten PSP Patienten mit 63 Patienten einer anderen neurodegenerativen Erkrankung, darunter frontotemporale Lobärdegeneration mit TDP-Pathologie (FTLD-TDP), Glialer Globulärer Tauopathie (GGT), CBD, MSA und LBD. Hierbei zeigte sich eine deutlich erhöhte Sensitivität von 87,9% der MDS-PSP Kriterien gegenüber 45,5% der NINDS-SPSP Kriterien und eine leicht reduzierte Spezifität von 85,7% der MDS-PSP Kriterien gegenüber 90,5% der NINDS-SPSP Kriterien. Ein ähnliches Ergebnis wird in der Studie Gazzina et al.<sup>145</sup> dargestellt. Die Sensitivität der MDS-PSP Kriterien war der der NINDS-SPSP überlegen (72.2%–100% vs 48.1%–61.1%), bei der Spezifität unterlag sie jedoch (53.1%–95.1% vs 97.5%–100%). Außerdem zeigte eine Studie von Respondek et al.<sup>146</sup> dass sich die MDS-PSP Kriterien für die spezifische Diagnose einer 4RT-Tauopathie (PSP und CBD zusammen) eignen. Die in dieser Studie untersuchte Patientenkohorte entspricht der, in dieser Dissertation untersuchten Kohorte.

### 1.4. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die MDS-PSP Kriterien anhand einer großen autopsiebestätigten Kohorte auf ihre praktische Anwendbarkeit zu überprüfen. Außerdem sollten die Kriterien retrospektiv mit autopsiebestätigten PSP-Patienten und Krankheitskontrollen validiert, und mit den NINDS-SPSP Kriterien verglichen werden. Zuletzt sollte die Relevanz des neuen diagnostischen Sicherheitsniveaus *suggestive of PSP* für die klinische Diagnose der PSP überprüft werden.

## 2. Methoden

### 2.1. Datensatz

#### 2.1.1. Genehmigung durch den Ethikrat der Technischen Universität München

Die Durchführung dieser Arbeit wurde durch den Ethikrat der Technischen Universität genehmigt. Alle Patienten stimmten zu, ihre Daten, sowie Gehirngewebe zu Forschungszwecken nutzen zu dürfen.

#### 2.1.2. Beteiligte Zentren

Die Datensammlung erfolgte international an neun Zentren:

- 1) Neurobiobank München, Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland.
- 2) MRC London Neurodegenerative Diseases Brain Bank, King's College, London, Vereinigtes Königreich.
- 3) Netherlands Brain Bank, Amsterdam in Kollaboration mit dem Department für Neurologie, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande.
- 4) Neurological Tissue Bank of the Biobanc-Hospital Clinic-IDIBAPS in Kollaboration mit dem Department für Neurologie der Hospital Clinic Barcelona, Barcelona, Spanien.
- 5) Centre de Ressources Biologiques-Bordeaux Biothèque Santé, Bordeaux, Frankreich.
- 6) Brain Bank of Region Skane, Department für Pathologie, Lund Universität, Lund, Schweden.
- 7) Johns Hopkins Medical Institutions (JHMI) Brain Resource Center, Baltimore, USA.
- 8) Penn Center for Neurodegenerative Disease Research (CNDP) brain bank, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA.
- 9) Brain Bank of the Royal University Hospital, University of Saskatchewan, Kanada.

### 2.1.3. Datensammlung

Die Datenbanken der oben genannten Zentren wurden nach Fällen mit folgenden pathologischen Diagnosen durchsucht: PSP<sup>16,31,147</sup>, MSA mit prädominanten Parkinsonsyndrom (MSA-P)<sup>148</sup>, CBD<sup>149</sup>, LBD<sup>150</sup> mit der klinischen Diagnose eines IPS und 4-repeat-Tau negativer FTLD (non-4RT FTLD)<sup>151</sup>. Fälle, bei denen lediglich demographische und keine klinischen Daten identifiziert werden konnten, wurden nicht berücksichtigt.

Die Daten wurden retrospektiv durch eine Analyse der Patientenakten generiert und anonymisiert. Folgende demographische Parameter wurden aus den Akten ermittelt: Alter bei Symptombeginn, Alter bei Eintritt des Todes und Geschlecht. Außerdem wurde nach Vorhandensein folgender Symptome recherchiert und das Jahr des Auftretens notiert (in alphabetischer Reihenfolge): abnormale Sakkaden, Alien-Limb-Phänomen, Alzheimer-ähnliche Defizite, Ansprechen auf Levodopa, Apraxie der Extremitäten, Apraxie der Sprache, Asymmetrie bei Symptombeginn, (persistierende) Asymmetrie, autonome Dysfunktion, Bradykinese, cerebelläre Zeichen, Dysarthrie, Dysphagie, Dystonie (axial), Dystonie der Extremitäten, Stürze, *Freezing of Gait*, *Freezing of Speech*, frontale Dysfunktion, Halluzinationen (L-Dopa-induziert), Halluzinationen (spontan), kognitive Dysfunktion, kortikale sensorische Defizite, Myoklonus, nicht-flüssige/agrammatische primäre progressive Aphasie, posturale Instabilität, Pyramidenbahnzeichen, Ruhetremor, Rigor (axial betont), Rigor (Extremitäten-betont), schnelle Hypophonie, schnelle Mikrographie, semantische Demenz, Starthemmung, supranukleäre Blickparese, Tremor, unspezifische visuelle Symptome. Zusätzlich wurden andere neurologische Auffälligkeiten, die nicht Bestandteil dieser Auflistung waren, in einer Kommentarspalte festgehalten. Hierzu gehören Enzephalitis in der Vorgeschichte, Ataxie, Motoneuron-Erkrankung und Befunde in der Bildgebung. Der Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen war nicht immer nachvollziehbar. In solchen Fällen wurde in der Datenerhebung der jeweiligen Symptome lediglich mit „*present*“ (=vorhanden) dokumentiert. Dies wurde bei der Analyse restriktiv verwendet: Für Symptome, die zu einer PSP-Diagnose führen würden, wurde angenommen, dass diese erst am Ende der Aufzeichnung aufgetreten sind. Für Symptome, die als Ausschlusskriterium gelten, wurde angenommen, dass diese zu Beginn der Erkrankung aufgetreten sind. Der Krankheitsbeginn wurde als der Zeitpunkt des ersten Auftretens von Symptomen, die mit einer PSP vereinbar waren definiert.

#### **2.1.4. Demographische Daten**

Untersucht wurden 209 PSP-Patienten, von denen für 204 eine ausreichende Dokumentation der klinischen Befunde für eine ausführliche Analyse vorlag. Die Geschlechterverteilung lag bei 52,5% (N=107) Männer und 47,5% (N=97) Frauen. Im Durchschnitt waren die Patienten 66,3 (SEM  $\pm$  0,6; 41-91) Jahre alt als sie erstmals Symptome zeigten. Das durchschnittliche Alter beim Eintritt des Todes war 74,1 Jahre (SEM  $\pm$  0,6; 54-94). Die Dauer der Erkrankung bis zum Eintritt des Todes betrug im Schnitt 7,7 Jahre (SEM  $\pm$  0,3; 0-27).

Als Kontrollgruppe diente eine Kohorte aus 216 Patienten mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen. Sie setzte sich aus 50 Probanden mit CBD, 50 MSA, 51 LBD und 60 FTLD zusammen. Die Geschlechterverteilung war mit 51,9% (N=112) und 48,1% (N=104) ähnlich wie in der PSP-Gruppe. Das Alter bei Symptombeginn betrug hier im Schnitt 59,6 Jahre (SEM  $\pm$  0,6; 47-81). Im Durchschnitt verstarben Patienten aus der Kontrollgruppe in einem Alter von 68,4 Jahren (SEM  $\pm$  0,6; 47-92). Die durchschnittliche Zeit vom ersten Auftreten von Symptomen bis zum Eintritt des Todes betrug im Schnitt 8,6 Jahre (SEM  $\pm$  0,4; 1-35).

## **2.2. Auswertung**

### **2.2.1. Anwendung der NINDS-SPSP Kriterien auf den Datensatz**

Die Einschlusskriterien der NINDS-SPSP Kriterien waren Teil des retrospektiv erhobenen Datensatzes, während einige Ausschlusskriterien nicht explizit erhoben werden konnten. So standen zum Beispiel neuroradiologische Befunde nur in Einzelfällen zur Verfügung. Wenn Patienten die Ausschlusskriterien erfüllten, wurde festgestellt in welchem Jahre nach dem Auftreten die Ausschlusskriterien zutrafen. In der Analyse wurden diese Patienten bis zu dem Zeitpunkt der Erfüllung der Ausschlusskriterien noch berücksichtigt. Eine Übersicht über die Zuordnung der retrospektiv erhobenen Merkmale zu den Ausschlusskriterien der NINDS-SPSP Kriterien in unserer Analyse ist in Tabelle 4 dargestellt. Symptome, die zu einem beliebigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf auftreten, wurden mit „> 0“ gekennzeichnet. Als „prominent“ wurde ein Symptom angesehen, welches innerhalb der ersten zwei Jahre nach Symptombeginn auftrat ( $\leq$  2).

<b>Ausschlusskriterien nach NINDS-SPSP Kriterien</b>	<b>Zuordnung der retrospektiv erhobenen Merkmale</b>
Enzephalitis in der Vorgeschichte	Nicht möglich
Alien-Limb-Phänomen, Kortikale Sensibilitätsstörung, fokale frontale oder parietotemporale Hirnatrophie	Alien-Limb-Phänomen > 0, kortikale Sensibilitätsstörung > 0
Nicht-medikamenteninduzierte Halluzinationen	Halluzinationen (spontan) > 0
Kortikale Demenz des Alzheimer-Typs (schwere Amnesie und Aphasie oder Agnosie nach NINCDS-ADLU Kriterien)	Kognitive Dysfunktion > 0 und Alzheimer-ähnliche mnestiche Defizite > 0
Prominente, frühe cerebelläre Symptome oder prominente frühe unerklärbare autonome Dysfunktion	Cerebelläre Zeichen ≤ 2
Schwere asymmetrische Parkinson-Symptome	Asymmetrie bei Beginn > 0 oder unilateraler Beginn > 0 und persistierende Asymmetrie > 0 und Bradykinese > 0 und Rigor (Extremitäten betont) > 0
Neuroradiologischer Nachweis von Strukturrellen Abnormitäten	Für einen Teil der Patienten als Kommentar vorhanden
Morbus Whipple, PCR bestätigt	Nicht möglich

*Tabelle 4: Ausschlusskriterien gemäß NINDS-SPSP Kriterien und deren Umsetzung in der Analyse; >0 entspricht dem Vorhandensein eines Symptoms im Verlauf der Erkrankung; ≤2 entspricht dem Vorhandensein eines Symptoms innerhalb der ersten 2 Jahre nach Krankheitsbeginn*

### **2.2.2. Anwendung der MDS-PSP Kriterien auf den Datensatz**

Die Einschlusskriterien der MDS-PSP Kriterien waren Teil des retrospektiv erhobenen Datensatzes. Die Ausschlusskriterien der MDS-PSP Kriterien untergliedern sich in verpflichtende Ausschlusskriterien, und kontextabhängige Ausschlusskriterien. Bei den verpflichtenden Ausschlusskriterien wurden nochmals in klinische und bildgebende Ausschlusskriterien unterschieden, von denen in der Analyse nur die klinischen Ausschlusskriterien zur Datenauswertung zur Verfügung standen. Wie bei der Anwendung der NINDS-SPSP Kriterien wurde das Krankheitsjahr in welchem die Ausschlusskriterien

zutrafen festgestellt und die Patienten bis zu diesem Zeitpunkt in der Analyse berücksichtigt. Eine Übersicht über die klinischen Ausschlusskriterien und wie diese umgesetzt wurden ist in Tabelle 5 dargestellt. Der bei den MDS-PSP Kriterien verwendete Begriff der prädominanten Symptome wurde als Symptome, die in den ersten zwei Jahren der Erkrankung auftreten interpretiert ( $\leq 2$ ). Verpflichtende und kontextabhängige Ausschlusskriterien, für welche bildgebende Befunde, Laborparameter und genetische Diagnostik notwendig sind, wurden nicht angewandt.

<b>Ausschlusskriterien nach MDS-PSP Kriterien</b>	<b>Zuordnung der retrospektiv erhobenen Merkmale</b>
Prädominante, nicht erklärbare Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, Verdacht auf Alzheimer-Krankheit	Alzheimer-ähnliche mnestiche Symptome $\leq 2$
Vorherrschende, nicht erklärbare Dysfunktion des Autonomen Nervensystems, Verdacht auf Multisystematrophie oder Demenz mit Lewy-Körperchen	Autonome Dysfunktion $\leq 2$
Prädominante, nicht erklärbare visuelle Halluzinationen oder Fluktuationen in der Vigilanz, Verdacht auf Demenz mit Lewy-Körperchen	Spontane Halluzinationen $\leq 2$
Prädominante, nicht erklärbare multisegmentale obere und untere Motoneuronenausfälle	Pyramidenbahnzeichen + Untere Motoneuronenausfälle in den Kommentaren
Plötzlicher Beginn oder schnelles Fortschreiten der Symptome, in Verbindung mit bildgebender Diagnostik Verdacht auf vaskuläre Genese, Autoimmungenzephalitis, metabolische Enzephalitis, oder Prion-Erkrankung	Nicht möglich
Enzephalitis in der Vorgeschichte	Nicht möglich
Ataxie der Extremitäten	In Kommentaren
Bekannte Ursache für posturale Instabilität	In Kommentaren

*Tabelle 5: Ausschlusskriterien der MDS-PSP Kriterien (Hoeglinger et al., 2017) und Zuordnung der retrospektiv erhobenen Merkmale;  $\leq 2$  entspricht dem Vorhandensein eines Symptoms innerhalb der ersten 2 Jahre nach Krankheitsbeginn*

Den klinischen Merkmalen der MDS-PSP Kriterien sowie den *Clinical Clues* wurden die retrospektiv erhobenen Merkmale für die weitere Analyse zugeordnet. Eine Übersicht über diese Zuordnung ist in Tabelle 6 dargestellt. Nicht alle der in den Diagnosekriterien erhaltenen Merkmale konnten erhoben werden. So waren ein pathologischer Pull-Test (P3) sowie *Makro Square Wave Jerks* (Neben Lidapraxie Teil von O3) in den retrospektiv erhobenen Daten nicht vorhanden. Dies hatte zur Folge, dass manche Prädomanztypen gar nicht, wie im Fall von *possible* PSP-RS (O2 + P3), oder nur eingeschränkt diagnostiziert werden konnten, wie bei *suggestive of* PSP-RS (O3 + P2/P3), *suggestive of* PSP-F (C2 + O3/P3), *suggestive of* PSP-OM (O2/O3), *suggestive of* PSP-P (A2/A3 + O3/P1/P2/C1/C2/CC1/CC2/CC3/CC4). Für jeden Patienten wurde tabellarisch festgehalten, wie viele Jahre nach Symptombeginn das jeweilige klinische Merkmal zutrifft.

In der weiteren Analyse wurden jedem Patienten gemäß der MDS-PSP Kriterien Prädomanztyp und Diagnosesicherheit mit dem jeweiligen Jahr nach Erkrankungsbeginn zugeordnet.

Aufgrund von Mehrfachzuordnungen bei der Anwendung der MDS-PSP Kriterien wurden die *Multiple Allocation Extinction Rules* zur Vereinfachung der Anwendung entwickelt und in der weiteren Analyse berücksichtigt. Diese Regeln wurden in einem ersten Paper „*How to Apply the Movement Disorder Society Criteria for Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy*“ im *Movement Disorders Journal* veröffentlicht und ist im Kapitel 3.1 zusammengefasst.

<b>Klinische Merkmale MDS-PSP Kriterien</b>	<b>Zuordnung retrospektiv erhobene Merkmale</b>
O1 Vertikale supranukleäre Blickparese	Supranukleäre Blickparese
O2 Abnormale, verlangsamte Sakkaden	Abnormale Sakkaden oder Augenfolgebewegung
O3 Häufige Makro Square Wave Jerks, oder Apraxie der Lidöffnung	Lidapraxie
P1 Wiederholte unprovokede Stürze in 3 Jahren	Stürze ≤ 3 Jahre
P2 Tendenz beim Pulltest zu stürzen innerhalb 3 Jahren	Posturale Instabilität ≤ 3 Jahre
P3 Mehr als 3 Schritte rückwärts beim Pull-Test innerhalb 3 Jahre	Nicht dokumentiert

A1	Progressive Gait Freezing innerhalb 3 Jahre	Freezing of Gait $\leq$ 3 Jahre ohne Rigor der Extremitäten, Tremor und semantische Demenz
A2	Parkinsonismus akinetisch/rigide, maßgeblich axial und Levodoparesistenz	Bradykinese und axialer Rigor kein Ansprechen auf Levodopa und Tremor
A3	Parkinsonismus mit Tremor und/oder asymmetrisch und/oder levodoparesponsive	Bradykinese und Tremor und/oder Ansprechen auf Levodopa und/oder (Rigor der Extremität und Asymmetrie bei Beginn der Erkrankung)
C1	Sprach- oder Sprechbehinderung	Progressive non-fluent Aphasia oder Apraxie der Sprache
C2	Frontale kognitive/verhaltensverändernde Symptomatik	Frontale Dysfunktion und/oder Verhaltensveränderung keine Alzheimer-ähnlichen Defizite
C3	Corticobasales Syndrom	Apraxie der Extremitäten oder Alien Limb Phänomen oder Kortikaler Sensibilitätsverlust und Bradykinese oder Rigor der Extremitäten oder Myoklonien oder axiale Dystonie oder Dystonie der Extremitäten
CC1	Levodopa-Resistenz	Kein Ansprechen auf Levodopa (nicht dokumentiert = keine Levodopa-Resistenz)
CC2	Hypokinetische, spastische Dysarthrie	Dysarthrie
CC3	Dysphagie	Dysphagie
CC4	Photophobie	Nicht dokumentiert

*Tabelle 6: Klinische Merkmale gemäß MDS-PSP Kriterien und Zuordnung der retrospektiv erhobenen Merkmale*

### **2.2.3. Statistische Analyse**

Für die meisten Patienten konnte festgestellt werden, in welchem Jahr nach Erkrankungsbeginn er von den NINDS-SPSP und MDS-PSP Kriterien erkannt wurde und welche Diagnosesicherheit und welchen Prädominanztyp er zugeordnet wurde. Für Patienten, bei denen die diagnostischen Merkmale zwar vorhanden waren, ihr Beginn aber unklar war, wurde angenommen, dass am Ende der Aufzeichnung die Diagnosestellung möglich war. Die Auswertung wurde nach den einzelnen Krankheitsbildern PSP, MSA,

LBD, non-4RT-FTLD und CBD zusammengefasst. Somit konnte die Quote der richtig und falsch positiven Zuordnungen errechnet werden und sich daraus Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert (PPV) ableiten lassen. Die Sensitivität bezeichnet die Quote aus den richtig als erkrankt erkannten Personen durch die Anzahl aller Erkrankten, die Spezifität bezeichnet die Quote aus den richtig als gesund erkannten Personen durch die Anzahl aller Gesunden und der PPV bezeichnet die Quote aus den richtig diagnostizierten Personen durch die Summe aller diagnostizierter Personen. Mit dem Auftreten neuer Symptome im Verlauf der Erkrankung änderten sich bei vielen Patienten der Prädominanztyp und die Diagnosesicherheit. Durch eine zeitliche Analyse nach Erkrankungsjahr konnte die Bewegung zwischen Prädominanztypen und Diagnosesicherheit ausgewertet und dargestellt werden.

#### **2.2.4. Verwendete Software**

Die statistische Auswertung erfolgte mit *Microsoft Excel for Mac 2015 Version 16.48* (*Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika*). Die Erstellung der Graphiken erfolgte mit *Microsoft Excel for Mac 2015 Version 16.48*, *Microsoft PowerPoint for Mac 2015 Version 16.48* (*Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika*) und dem OpenSource Programm Sankey-MATIC (<http://sankeymatic.com>, zuletzt aufgerufen 06.05.2021).

Die Literatur Recherche erfolgte mit der Online-Datenbank PubMed der *United States National Library of Medicine* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, zuletzt aufgerufen am 06.05.2021).

### 3. Zusammenfassung der Veröffentlichungen

#### 3.1. How to Apply the Movement Disorder Society Criteria for Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy – Movement Disorders Journal Vol. 34, No. 8, August 2019

Bei der retrospektiven Anwendung der MDS-PSP Kriterien an der untersuchten Kohorte stellte sich heraus, dass ein Patient im Schnitt zu 5,4 verschiedenen Prädominanztypen mit zum Teil unterschiedlichen diagnostischen Sicherheitsniveaus zugewiesen werden konnte. Ein Patient mit Richardson-Syndrom und gleichzeitig auftretender Parkinson-Symptomatik würde daher für PSP-RS und PSP-P qualifizieren. In der Kohorte mit 195 PSP Patienten gab es 469 Allokationen zu *suggestive of PSP*, 196 zu *possible PSP* und 319 zu *probable PSP*. Die Darstellung mit Mehrfachdiagnosen würde zwar die genaueste Beschreibung eines klinischen Bildes zeigen, jedoch ist es in vielen Situationen, wie etwa im klinischen Alltag und im Studienkontext einfacher mit einer eindeutigen Diagnose zu arbeiten. Aus diesem Grund wurden die *Multiple Allocation eXtinction (MAX)* Regeln entwickelt und veröffentlicht.<sup>152</sup>

Diese sind im Folgenden dargestellt:

MAX 1: Patienten mit einer höheren Diagnosesicherheit erhalten in vielen Fällen gleichzeitig eine geringere Diagnosesicherheit. Diese sollten jedoch vernachlässigbar sein:

- *probable PSP > possible PSP > suggestive of PSP*

MAX 2: In der retrospektiven Analyse wurde davon ausgegangen, dass Symptome, die früh im Krankheitsverlauf auftreten auch die prädominanten sind. In der klinischen Praxis kann dies jedoch anders ausfallen, weshalb diese Regel vom behandelnden Arzt bei eindeutigem Vorliegen eines anderen Prädominanztyps übergangen werden könnte:

- erste Diagnose > zweite Diagnose > dritte Diagnose ...

MAX 3: Die Symptome des PSP-RS sind sehr spezifisch für die PSP. Daher sollte bei Vorliegen solcher Symptome das PSP-RS als führend angenommen werden:

- PSP-RS > PSP-OM/PI > alle anderen Prädominanztypen

MAX 4: Wenn mehr als eine Regel greift, sollte zunächst die erste, dann die zweite und zuletzt die dritte MAX-Regel angewendet werden:

- MAX 1 > MAX 2 > MAX 3

Die Anzahl der Diagnosen pro Patienten konnte mithilfe der MAX-Regeln von durchschnittlich 5,4 auf 1,1 reduziert werden.

Der persönliche Beitrag zu Veröffentlichung dieser wissenschaftlichen Arbeit bestand aus der Analyse der Daten, der Herausarbeitung eines ersten Entwurfs der MAX-Regeln, die Präsentation der vorläufigen Ergebnisse im Rahmen des *Movement Disorders Society Congress* 2018 in Hong Kong, die Erstellung des Manuskripts, die Einarbeitung von Korrekturvorschlägen von Co-Autoren, sowie die Einreichung beim Journal und die Revision nach Peer-Review.

### 3.2. Clinical Condition "Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy" – Diagnostic Performance – Movement Disorders Journal Vol. 35, No. 12, December 2020

In dieser Studie wurde die Verwendung der MDS-PSP Kriterien an der Studienpopulation mit 204 PSP-Patienten und 216 Kontrollprobanden mit den wichtigsten klinischen Differentialdiagnosen CBD, MSA, LBD und FTLD unter besonderer Berücksichtigung der neu geschaffenen Diagnosesicherheit *suggestive of PSP* untersucht.<sup>61</sup>

Die Sensitivität der MDS-PSP Kriterien insgesamt, unabhängig von der Diagnosesicherheit, war während des gesamten Beobachtungszeitraums höher als die der NINDS-SPSP Kriterien. Die NINDS-SPSP Kriterien zeigten jedoch eine höhere Spezifität gegenüber den MDS-PSP Kriterien. Im Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten ist der Unterschied der beiden Kriterien zu einem Großteil durch das neueingeführte diagnostische Sicherheitsniveau *suggestive of PSP* zu erklären. Dies zeigt sich vor allem im geringen Unterschied beim Vergleich der beiden Kriterien für die diagnostischen Sicherheitsniveaus *possible PSP* und *probable PSP*. Der positive Vorhersagewert der MDS-PSP Kriterien war abhängig von dem diagnostischen Sicherheitsniveau und der Zeit. Eine spätere Diagnosestellung, sowie eine niedrigere Diagnosesicherheit wirkten sich negativ auf den positiven Vorhersagewert aus.

Es wurde Außerdem eine Analyse der Bewegung innerhalb der Diagnosesicherheit durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten zunächst als *suggestive of PSP* erkannt werden und anschließend ungefähr zwei Drittel von ihnen im Verlauf zu einem *probable PSP* zugeordnet werden können. Der Großteil der Wechsel in ein anderes diagnostisches Sicherheitsniveau fand innerhalb der ersten acht Jahren statt.

Ein weiterer Teil der Untersuchung betraf die Verteilung der Prädominanztypen. Der häufigste Prädominanztyp war PSP-PI, sowohl im frühen Stadium der Erkrankung in der gesamten PSP-Kohorte, sowie in der Gruppe der Patienten mit *suggestive of PSP*. Im Verlauf nahmen vor allem die Prädominanztypen PSP-P und PSP-SL zu.

Die Zeit bis zur Diagnosestellung konnte mit der Einführung der MDS-PSP Kriterien im Durchschnitt um 1,6 Jahre verringert werden.

Der persönliche Beitrag an dieser wissenschaftlichen Arbeit war die Analyse der Daten, die regelmäßige interne Präsentation von Ergebnissen, die Vorstellung der vorläufigen

Ergebnisse auf dem *Movement Disorder Congress 2018*<sup>153</sup> in Hongkong und dem Deutschen Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen in Düsseldorf 2019<sup>154</sup>, die Erstellung des Manuskripts, die Einarbeitung von Korrekturvorschlägen von Co-Autoren, sowie die Einreichung beim Journal und die Revision nach Peer-Review.

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung und Interpretation wichtiger Ergebnisse

Die Einführung der MDS-PSP Kriterien brachte einen großen Fortschritt für die klinische Diagnose der PSP in Bezug auf die Sensitivität und die Zeit bis zur Diagnosestellung.

Die MDS-PSP Kriterien erzielten eine höhere Sensitivität als die NINDS-SPSP Kriterien, besonders in den frühen Jahren der Erkrankung. Der Hauptunterschied wurde dabei durch das neueingeführte Sicherheitsniveau *suggestive of PSP* erzielt. Das neueingeführte diagnostische Sicherheitsniveau ist eine wichtige Neuerung zur Früherkennung von zukünftigen PSP Patienten und ein nützliches Einschlusskriterium für Forschungsprojekte, um eine prospektive Kohorte mit PSP Patienten im sehr frühen Krankheitsverlauf aufzubauen.<sup>61</sup>

Durch die Veröffentlichung der MAX Regeln konnte die Handhabung der MDS-PSP Kriterien für den klinischen Anwendungsbereich deutlich vereinfacht, und die Zahl der Mehrfachdiagnosen stark reduziert werden. MAX 1 priorisiert dabei die Diagnosen mit der höheren Diagnosesicherheit. MAX 2 priorisiert hinsichtlich der Prädominanztypen diejenigen, die initial im Krankheitsverlauf vorhanden waren. Der initiale Prädominanztyp ist auch von prognostischer Bedeutung sein, da der Verlauf der Erkrankung sich je nach Prädominanztyp voneinander unterscheidet.<sup>11</sup>

MAX 3 priorisiert PSP-RS vor den anderen Prädominanztypen und MAX 4 ordnet die einzelnen Regeln nach ihrer Wichtigkeit. Die Reduktion der Anzahl der Diagnosen kann zum einen für den klinischen Alltag für die Dokumentation von Vorteil sein. Zum anderen bietet der Umgang in der Forschung und der Auswertung von Daten mit einer standardisierten Zuweisung zu einem Prädominanztyp den Vorteil, die Daten übersichtlicher und vergleichbarer zu gestalten.<sup>152</sup>

### 4.2. Einordnung in bisherige Datenlage

Die MDS-PSP Kriterien wurden bereits in zwei anderen Studien, Gazzina et al.<sup>145</sup> und Ali et al.<sup>144</sup> auf Sensitivität und Spezifität untersucht. Diese beiden Studien, sowie die eigenen Analysen gleichen sich darin, dass sie eine höhere Sensitivität und eine niedrigere Spezifität der MDS-PSP Kriterien gegenüber der NINDS-SPSP Kriterien gefunden wurden. Sie unterscheiden sich jedoch in der Detailliertheit der Auswertung. Die

Sensitivität und Spezifität in der Studie von Ali et al. wurde bei der ersten klinischen Visite erhoben, bei Gazzina et al. in der ersten und letzten Visite, während in den eigenen Analysen eine fortlaufende Bestimmung von Sensitivität, Spezifität und des Positiven Vorhersagewert erfolgt ist, sowie eine detaillierte Analyse der einzelnen Sicherheitsniveaus. Außerdem wurde erstmal die Entwicklung der Sicherheitsniveaus und der Prädominanztypen über den Zeitraum der Erkrankung beobachtet.

### 4.3. Limitationen der Arbeit

Die größte Limitation der Arbeit ist der Umstand, dass die Kohorte, welche zur Validierung der MDS-PSP Kriterien verwendet wurde, in großen Teilen derjenigen entspricht, welche zur Entwicklung der Diagnosekriterien verwendet wurde. Ergebnisse aus anderen retrospektiven Studien mit unabhängigen Kohorten kommen jedoch auf ähnliche Ergebnisse.<sup>144,145</sup> Weitere Studien mit prospektiven Kohorten sind dennoch dringend notwendig, um die MDS-PSP Kriterien im klinischen Alltag zu legitimieren.

Weitere Limitationen liegen dem retrospektiven Design dieser wissenschaftlichen Arbeit zu Grunde. Insgesamt 13 Patienten (5 PSP, 2 CBD, 1 MSA, 2 LBD, 3 FTLD) konnten nicht eingeschlossen werden, da bis auf die demographischen Daten keine Informationen zu Symptomen in den Unterlagen der Hirnbanken zur Verfügung standen. Außerdem konnten nicht alle diagnostischen Merkmale erhoben werden. So waren ein pathologischer Pull-Test (P3) und *Makro Square Wave Jerks* (Neben Lidapraxie Teil von O3) bei keinem Patienten dokumentiert. Dadurch könnte es auch zu einer künstlichen Verschiebung der Häufigkeitsverteilung der Prädominanztypen in unserer Analyse gekommen sein.<sup>152</sup> Außerdem könnte es durch die nicht immer deckungsgleiche Zuordnung der retrospektiv erhobenen klinischen Merkmale zu den Diagnosekriterien in der Analyse zu Abweichungen gekommen sein. Die Interpretation von prädominanten Symptomen als Symptome, welche in den ersten zwei Jahren auftreten, könnte dazu geführt haben einzelne Symptome zu unter- oder überschätzen. Auch konnte nicht immer der Zeitpunkt des Auftretens eines Symptoms festgestellt werden, weshalb diese Symptome erst am Ende der Aufzeichnung als vorhanden gewertet wurden. Dies könnte dazu geführt haben, dass die Sensitivität, Spezifität und PPV unterschätzt wurden. Darüber hinaus erfolgte die Abfrage der Symptome in Jahren, wodurch ein relativ langes Intervall von 1-23 Monaten entsteht. Eine Dokumentation in Monaten hätten genauere Ergebnisse geliefert. Allerdings ist eine solche monatliche Symptomerhebung in retrospektiven Daten nahezu unmöglich und auch in prospektiven Verlaufsbeobachtungen kaum umsetzbar.

Die Diagnose *possible* PSP war mit 2,9% unerwarteter Weise unterpräsentiert. Dies könnte zum Teil der fehlenden Dokumentation zum Pull-Test (P3) in unserem Datensatz geschuldet sein, wodurch die Stellung der Diagnose *possible* PSP-RS in unserer Analyse nicht möglich war.

#### 4.4. Ausblick

In retrospektiven Analysen zeigten die MDS-PSP Kriterien einen deutlichen Fortschritt hinsichtlich der Sensitivität und Zeit zur Diagnosestellung. Die Leistung der MDS-PSP Kriterien sollten jedoch auch in prospektiven Studien überprüft werden. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse könnten dann in die Weiterentwicklung der MDS-PSP Kriterien miteinfließen. Der Fortschritt in den bildgebenden Verfahren und auch der serum- und liquordiagnostischen Marker der letzten Jahre zeigt, dass diese einen wichtigen Teil der zukünftigen Diagnostik darstellen werden. Bildgebende Verfahren oder auch andere Biomarker könnten dann dazu beitragen, die Spezifität auch in frühen Krankheitsphasen zu verbessern und somit die Zeit zur Diagnosestellung zu verringern. Da die sich derzeit in der Entwicklung befindenden Wirkstoffkandidaten darauf abzielen, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen oder gar aufzuhalten, wäre eine frühzeitige und sichere Diagnose eine der wichtigsten Voraussetzungen für die zukünftige Therapie von Patienten mit PSP.

## Quellenverzeichnis

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogenous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. Archives of neurology 1964;10:333-59.
2. Lücke C. Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom. Pschyrembel Online 2021;<https://www.pschyrembel.de/Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom/K0LHP/doc/>; Datum des letzten Aufrufs: 19.09.2021.
3. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain : a journal of neurology 2005;128:1247-58.
4. Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, Hansen LA, Wood JG. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau. Lancet 1986;2:1211.
5. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. Lancet 1999;354:1771-5.
6. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, et al. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. Brain : a journal of neurology 2001;124:1438-49.
7. Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2004;19:1239-40.
8. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2017;32:995-1005.
9. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. Neurology 1997;49:1284-8.
10. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. Neurology 2016;86:1736-43.
11. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2014;29:1758-66.
12. Fleury V, Brindel P, Nicastro N, Burkhard PR. Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland. Parkinsonism Relat Disord 2018;54:30-9.

13. Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Progressive supranuclear palsy: phenotypic sex differences in a clinical cohort. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:689-92.
14. Hoglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nat Genet* 2011;43:699-705.
15. Kristensen MO. Progressive supranuclear palsy--20 years later. *Acta Neurol Scand* 1985;71:177-89.
16. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS Neuropathologic Criteria for Steele-Richardson-Olszewski Syndrome (Progressive Supranuclear Palsy). *Neurology* 1994;44:2015-9.
17. Lantos PL. The neuropathology of progressive supranuclear palsy. *Journal of neural transmission Supplementum* 1994;42:137-52.
18. David NJ, Mackey EA, Smith JL. Further observations in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1968;18:349-56.
19. Anzil AP. Progressive supranuclear palsy. Case report with pathological findings. *Acta Neuropathol* 1969;14:72-6.
20. Jellinger K. Progressive supranuclear palsy (subcortical argyrophilic dystrophy). *Acta Neuropathol* 1971;19:347-52.
21. Behrman S, Carroll JD, Janota I, Matthews WB. Progressive supranuclear palsy. Clinico-pathological study of four cases. *Brain : a journal of neurology* 1969;92:663-78.
22. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975;72:1858-62.
23. Komori T. Tau-positive glial inclusions in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999;9:663-79.
24. LoPresti P, Szuchet S, Papasozomenos SC, Zinkowski RP, Binder LI. Functional implications for the microtubule-associated protein tau: localization in oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10369-73.
25. Pirscoveanu DFV, Pirici I, Tudorica V, et al. Tau protein in neurodegenerative diseases - a review. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58:1141-50.
26. Braak H, Braak E. Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathology and applied neurobiology* 1988;14:39-44.
27. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 1998;21:428-33.
28. Chambers CB, Lee JM, Troncoso JC, Reich S, Muma NA. Overexpression of four-repeat tau mRNA isoforms in progressive supranuclear palsy but not in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;46:325-32.

29. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;33:95-130.
30. Hauw JJ, Verny M, Delaere P, Cervera P, He Y, Duyckaerts C. Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging. *Neurosci Lett* 1990;119:182-6.
31. Dickson DW. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 1999;246:6-15.
32. Gendron TF, Petrucelli L. The role of tau in neurodegeneration. *Mol Neurodegener* 2009;4:13.
33. Takahashi M, Weidenheim KM, Dickson DW, Ksiezak-Reding H. Morphological and biochemical correlations of abnormal tau filaments in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:33-45.
34. Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology* 2014;34:555-70.
35. Braak H, Jellinger K, Braak E, Bohl J. Allocortical neurofibrillary changes in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 1992;84:478-83.
36. Hof PR, Delacourte A, Bouras C. Distribution of cortical neurofibrillary tangles in progressive supranuclear palsy: a quantitative analysis of six cases. *Acta Neuropathol* 1992;84:45-51.
37. Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2020;140:99-119.
38. Juncos JL, Hirsch EC, Malessa S, Duyckaerts C, Hersh LB, Agid Y. Mesencephalic cholinergic nuclei in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;41:25-30.
39. Tagliavini F, Pilleri G, Bouras C, Constantinidis J. The basal nucleus of Meynert in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 1984;44:37-42.
40. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain : a journal of neurology* 1991;114 ( Pt 5):2283-301.
41. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:5976-80.
42. Zweig RM, Whitehouse PJ, Casanova MF, Walker LC, Jankel WR, Price DL. Loss of pedunculopontine neurons in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1987;22:18-25.
43. Malessa S, Hirsch EC, Cervera P, et al. Progressive supranuclear palsy: loss of choline-acetyltransferase-like immunoreactive neurons in the pontine reticular formation. *Neurology* 1991;41:1593-7.

44. Steele JC. Progressive supranuclear palsy. Historical notes. *Journal of neural transmission Supplementum* 1994;42:3-14.
45. Litvan I, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1996;60:615-20.
46. Dubas F, Gray F, Escourolle R. [Steele-Richardson-Olszewski disease without ophthalmoplegia. 6 clinico-anatomic cases]. *Revue neurologique* 1983;139:407-16.
47. Birdi S, Rajput AH, Fenton M, et al. Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002;17:1255-64.
48. Williams DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:357-62.
49. Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:2235-41.
50. Compta Y, Valldeoriola F, Tolosa E, Rey MJ, Marti MJ, Valls-Sole J. Long lasting pure freezing of gait preceding progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:1954-8.
51. Donker Kaat L, Boon AJ, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007;69:723-9.
52. Han HJ, Kim H, Park JH, et al. Behavioral changes as the earliest clinical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J Clin Neurol* 2010;6:148-51.
53. Hassan A, Parisi JE, Josephs KA. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase* 2012;18:478-88.
54. Richardson JC, Steele J, Olszewski J. Supranuclear Ophthalmoplegia, Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. A Clinical Report on eight cases of "Heterogenous System Degeneration". *Trans Am Neurol Assoc* 1963;88:25-9.
55. Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005;20:982-8.
56. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66:41-8.
57. Boeve B, Dickson D, Duffy J, Bartleson J, Trenerry M, Petersen R. Progressive nonfluent aphasia and subsequent aphasic dementia associated with atypical progressive supranuclear palsy pathology. *Eur Neurol* 2003;49:72-8.

58. Mochizuki A, Ueda Y, Komatsuzaki Y, Tsuchiya K, Arai T, Shoji S. Progressive supranuclear palsy presenting with primary progressive aphasia--clinicopathological report of an autopsy case. *Acta Neuropathol* 2003;105:610-4.
59. Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2008;21:688-92.
60. Josephs KA, Boeve BF, Duffy JR, et al. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase* 2005;11:283-96.
61. Grimm MJ, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical Conditions "Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy"-Diagnostic Performance. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2020;35:2301-13.
62. Boeve BF. Progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18 Suppl 1:S192-4.
63. Litvan I. Update on progressive supranuclear palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:296-302.
64. Troost BT, Daroff RB. The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1977;2:397-403.
65. Constantinescu R, Richard I, Kurlan R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: a review of the literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007;22:2141-8; quiz 295.
66. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-14.
67. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2003;210:57-60.
68. Graber JJ, Staudinger R. Teaching NeuroImages: "Penguin" or "hummingbird" sign and midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2009;72:e81.
69. Shukla R, Sinha M, Kumar R, Singh D. 'Hummingbird' sign in progressive supranuclear palsy. *Ann Indian Acad Neurol* 2009;12:133.
70. Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Sugai Y, Hosoya T. Morning glory sign: a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci* 2004;3:125-32.
71. Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005;64:2050-5.
72. Cosottini M, Ceravolo R, Faggioni L, et al. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand* 2007;116:37-42.

73. Zanigni S, Calandra-Buonaura G, Manners DN, et al. Accuracy of MR markers for differentiating Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's disease. *Neuroimage Clin* 2016;11:736-42.
74. Moller L, Kassubek J, Sudmeyer M, et al. Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2017;32:778-82.
75. Asato R, Akiguchi I, Masunaga S, Hashimoto N. Magnetic resonance imaging distinguishes progressive supranuclear palsy from multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna)* 2000;107:1427-36.
76. Massey LA, Jager HR, Paviour DC, et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2013;80:1856-61.
77. Kim YE, Kang SY, Ma HI, Ju YS, Kim YJ. A Visual Rating Scale for the Hummingbird Sign with Adjustable Diagnostic Validity. *J Parkinsons Dis* 2015;5:605-12.
78. Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC. Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006;21:989-96.
79. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 2008;246:214-21.
80. Hussl A, Mahlknecht P, Scherfler C, et al. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:2444-9.
81. Nigro S, Arabia G, Antonini A, et al. Magnetic Resonance Parkinsonism Index: diagnostic accuracy of a fully automated algorithm in comparison with the manual measurement in a large Italian multicentre study in patients with progressive supranuclear palsy. *Eur Radiol* 2017;27:2665-75.
82. Sankhla CS, Patil KB, Sawant N, Gupta S. Diagnostic accuracy of Magnetic Resonance Parkinsonism Index in differentiating progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and controls in Indian patients. *Neurol India* 2016;64:239-45.
83. Cordato NJ, Pantelis C, Halliday GM, et al. Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. *Brain : a journal of neurology* 2002;125:789-800.
84. Giordano A, Tessitore A, Corbo D, et al. Clinical and cognitive correlations of regional gray matter atrophy in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:590-4.
85. Worker A, Blain C, Jarosz J, et al. Cortical thickness, surface area and volume measures in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *PLoS One* 2014;9:e114167.

86. Guevara C, Bulatova K, Barker GJ, Gonzalez G, Crossley NA, Kempton MJ. Whole-Brain Atrophy Differences between Progressive Supranuclear Palsy and Idiopathic Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2016;8:218.
87. Whitwell JL, Hoglinger GU, Antonini A, et al. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2017;32:955-71.
88. Cherubini A, Morelli M, Nistico R, et al. Magnetic resonance support vector machine discriminates between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:266-9.
89. Duchesne S, Rolland Y, Verin M. Automated computer differential classification in Parkinsonian Syndromes via pattern analysis on MRI. *Acad Radiol* 2009;16:61-70.
90. Focke NK, Helms G, Scheewe S, et al. Individual voxel-based subtype prediction can differentiate progressive supranuclear palsy from idiopathic Parkinson syndrome and healthy controls. *Hum Brain Mapp* 2011;32:1905-15.
91. Huppertz HJ, Moller L, Sudmeyer M, et al. Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2016;31:1506-17.
92. Marquand AF, Filippone M, Ashburner J, et al. Automated, high accuracy classification of Parkinsonian disorders: a pattern recognition approach. *PLoS One* 2013;8:e69237.
93. Salvatore C, Cerasa A, Castiglioni I, et al. Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *J Neurosci Methods* 2014;222:230-7.
94. Scherfler C, Gobel G, Muller C, et al. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology* 2016;86:1242-9.
95. Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain : a journal of neurology* 2006;129:2679-87.
96. Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:2370-6.
97. Tsukamoto K, Matsusue E, Kanasaki Y, et al. Significance of apparent diffusion coefficient measurement for the differential diagnosis of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and Parkinson's disease: evaluation by 3.0-T MR imaging. *Neuroradiology* 2012;54:947-55.
98. Akdemir UO, Tokcaer AB, Karakus A, Kapucu LO. Brain 18F-FDG PET imaging in the differential diagnosis of parkinsonism. *Clin Nucl Med* 2014;39:e220-6.

99. Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:727-33.
100. Garraux G, Salmon E, Degueldre C, Lemaire C, Laureys S, Franck G. Comparison of impaired subcortico-frontal metabolic networks in normal aging, subcortico-frontal dementia, and cortical frontal dementia. *Neuroimage* 1999;10:149-62.
101. Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, et al. Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2002;199:67-71.
102. Juh R, Pae CU, Kim TS, Lee CU, Choe B, Suh T. Cerebral glucose metabolism in corticobasal degeneration comparison with progressive supranuclear palsy using statistical mapping analysis. *Neurosci Lett* 2005;383:22-7.
103. Mishina M, Ishii K, Mitani K, et al. Midbrain hypometabolism as early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:128-35.
104. Nagahama Y, Fukuyama H, Turjanski N, et al. Cerebral glucose metabolism in corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and normal controls. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1997;12:691-6.
105. Salmon E, Van der Linden MV, Franck G. Anterior cingulate and motor network metabolic impairment in progressive supranuclear palsy. *Neuroimage* 1997;5:173-8.
106. Takahashi R, Ishii K, Kakigi T, Yokoyama K, Mori E, Murakami T. Brain alterations and mini-mental state examination in patients with progressive supranuclear palsy: voxel-based investigations using f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011;1:381-92.
107. Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:2395-404.
108. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al. Atrophy of the corpus callosum, cognitive impairment, and cortical hypometabolism in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997;41:606-14.
109. Zwergal A, la Fougere C, Lorenzl S, et al. Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology* 2011;77:101-9.
110. Zalewski N, Botha H, Whitwell JL, Lowe V, Dickson DW, Josephs KA. FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *J Neurol* 2014;261:710-6.
111. Dani M, Brooks DJ, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1139-50.
112. Brendel M, Barthel H, van Eimeren T, et al. Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurol* 2020;77:1408-19.

113. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Hoglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2017;16:552-63.
114. Burn DJ, Warren NM. Toward future therapies in progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2005;20 Suppl 12:S92-8.
115. McFarland NR. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Continuum (Minneap Minn)* 2016;22:1117-42.
116. Hohler AD, Tsao JM, Katz DI, et al. Effectiveness of an inpatient movement disorders program for patients with atypical parkinsonism. *Parkinsons Dis* 2012;2012:871974.
117. Clerici I, Ferrazzoli D, Maestri R, et al. Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments. *PLoS One* 2017;12:e0170927.
118. Krack P, Marion MH. "Apraxia of lid opening," a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1994;9:610-5.
119. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18:42.
120. Kompoliti K, Goetz CG, Litvan I, Jellinger K, Verny M. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Archives of neurology* 1998;55:1099-102.
121. Rajput A, Rajput AH. Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management. *Drugs Aging* 2001;18:913-25.
122. Nieforth KA, Golbe LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:338-46.
123. Jackson JA, Jankovic J, Ford J. Progressive supranuclear palsy: clinical features and response to treatment in 16 patients. *Ann Neurol* 1983;13:273-8.
124. Rajput AH, Uitti RJ, Fenton ME, George D. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:211-4.
125. Scelzo E, Lozano AM, Hamani C, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation in progressive supranuclear palsy: a randomised trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2017;88:613-6.
126. Dominguez JM, Fuertes A, Orozco L, del Monte-Millan M, Delgado E, Medina M. Evidence for irreversible inhibition of glycogen synthase kinase-3beta by tideglusib. *J Biol Chem* 2012;287:893-904.
127. Gold M, Lorenzl S, Stewart AJ, Morimoto BH, Williams DR, Gozes I. Critical appraisal of the role of davunetide in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:85-93.

128. Tolosa E, Litvan I, Hoglinger GU, et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:470-8.
129. Boxer AL, Lang AE, Grossman M, et al. Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:676-85.
130. Hoglinger GU, Litvan I, Mendonca N, et al. Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021;20:182-92.
131. Dam T, Boxer AL, Golbe LI, et al. Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med* 2021;27:1451-7.
132. Poewe W, Mahlknecht P, Krismer F. Therapeutic advances in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2015;30:1528-38.
133. Ries V, Oertel WH, Hoglinger GU. Mitochondrial dysfunction as a therapeutic target in progressive supranuclear palsy. *J Mol Neurosci* 2011;45:684-9.
134. Stamelou M, Reuss A, Pilatus U, et al. Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008;23:942-9.
135. Apetauerova D, Scala SA, Hamill RW, et al. CoQ10 in progressive supranuclear palsy: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e266.
136. Testa D, Monza D, Ferrarini M, Soliveri P, Girotti F, Filippini G. Comparison of natural histories of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Neurol Sci* 2001;22:247-51.
137. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain : a journal of neurology* 2008;131:1362-72.
138. Winter Y, Spottke AE, Stamelou M, et al. Health-related quality of life in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis* 2011;8:438-46.
139. Glasmacher SA, Leigh PN, Saha RA. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2017;88:402-11.
140. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
141. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain : a journal of neurology* 2009;132:156-71.

142. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2017;32:853-64.
143. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999;53:1292-9.
144. Ali F, Martin PR, Botha H, et al. Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2019;34:1144-53.
145. Gazzina S, Respondek G, Compta Y, et al. Neuropathological validation of the MDS-PSP criteria with PSP and other frontotemporal lobar degeneration. *bioRxiv* 2019:520510.
146. Respondek G, Grimm MJ, Piot I, et al. Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2019.
147. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathology and applied neurobiology* 2015;41:3-23.
148. Trojanowski JQ, Revesz T, Neuropathology Working Grp MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathology and applied neurobiology* 2007;33:615-20.
149. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014;34:160-73.
150. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-7.
151. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
152. Grimm MJ, Respondek G, Stamelou M, et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2019;34:1228-32.
153. Grimm MJ, Respondek G, Piot I, et al. Evolution of diagnostic certainty and PSP predominance types in 187 pathologically confirmed PSP patients. *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong 2018*; <https://www.mdscongress.org/Congress-2018-Files/Abstracts/GuidedPosterTourAbstracts.pdf>; Zuletzt aufgerufen am 19.09.2021.
154. Grimm MJ, Respondek G, Piot I, et al. Simplifying the application of MDS-PSP criteria through multiple allocation extinction (MAX) rules (Vereinfachung der Anwendung der MDS-PSP Kriterien durch 'Multiple Allocation Extinction' (MAX) Regeln). *Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen 2019*; [https://www.dpg-akbont-kongress-2021.de/\\_Resources/Persistent/1fc6b208bc047e676dced9dd383573f5f8643d0b/DPG\\_AkBoNT\\_2019\\_Programm.pdf](https://www.dpg-akbont-kongress-2021.de/_Resources/Persistent/1fc6b208bc047e676dced9dd383573f5f8643d0b/DPG_AkBoNT_2019_Programm.pdf); Zuletzt aufgerufen am 19.09.2021.

Abbildung 1: MRT-Bild zur Verfügung gestellt von Gesine Respondek, Kolibri: <https://pixabay.com/de/photos/kolibri-vogel-trochilidae-fliegen-2139279/> (zuletzt aufgerufen am 23.05.2021; lizenzfreies Bild), Pinguin: <https://pixabay.com/de/photos/pinguin-tier-vogel-flugunfahige-5242063/> (zuletzt aufgerufen am 23.05.2021; lizenzfreies Bild)