

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuropathologie

Prof. Dr. M. Glatzel

**Zerebrale Tau-Ablagerungen sind kein Risikofaktor für einen
Suizid – Ergebnisse einer retrospektiven neuropathologischen
Fall-Kontroll-Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Julia Laura Maria Siegers
aus Münster (Westf.)

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 17.12.2018

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Markus Glatzel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter: Prof. Dr. Sven Anders

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1 Arbeitshypothese und Fragestellung | 5 |
| 2 Einleitung | 6 |
| 2.1 Suizid | 6 |
| 2.1.1 Epidemiologie | 6 |
| 2.1.2 Suizidmethoden | 7 |
| 2.1.3 Risikofaktoren | 7 |
| 2.2 Neurodegeneration und Suizid | 8 |
| 2.3 Neurodegeneration und neurodegenerative Erkrankungen | 10 |
| 2.4 Tau-Protein | 10 |
| 2.4.1 Struktureller Aufbau | 11 |
| 2.4.2 Physiologische Funktion | 11 |
| 2.4.3 Phosphorylierung | 12 |
| 2.4.4 Pathologische Ablagerung | 12 |
| 2.5 Tauopathien | 14 |
| 2.5.1 Alzheimer-Erkrankung | 14 |
| 2.5.2 Chronisch-traumatische Enzephalopathie | 16 |
| 2.5.3 Frontotemporale Lobärdegeneration | 17 |
| 2.6 Zielsetzung der Arbeit | 19 |
| 3 Material und Methoden | 21 |
| 3.1 Auswahl der Fall- und Kontrollgruppe | 21 |
| 3.2 Bestimmung des Hirngewichts | 21 |
| 3.3 Herstellung der Gewebeproben | 22 |
| 3.4 Färbung der Schnitte | 22 |
| 3.4.1 Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung | 22 |
| 3.4.2 Modifizierte Bielschowsky-Versilberung | 23 |
| 3.4.3 Immunhistochemische Färbung | 24 |
| 3.5 Morphometrische Analyse | 25 |
| 3.5.1 Bestimmung der Nervenzelldichte | 25 |
| 3.5.2 Modifizierter Braak-Score | 26 |
| 3.5.3 Immunhistochemische Darstellung von Tau-Ablagerungen | 26 |
| 3.6 Statistische Analyse | 27 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 4 | Ergebnisse | 28 |
| 4.1 | Demografische Beschreibung der Gruppen | 28 |
| 4.2 | Suizidmethoden | 29 |
| 4.3 | Todesursachen der Kontrollgruppe | 30 |
| 4.4 | Hirngewicht | 32 |
| 4.5 | Modifizierter Braak-Score | 34 |
| 4.6 | Immunreaktivität (Neu-N) | 35 |
| 4.7 | Neurofibrilläre Läsionen | 35 |
| 4.8 | Multivariate Analyse | 36 |
| 5 | Diskussion | 38 |
| 5.1 | Vergleich der Ergebnisse | 38 |
| 5.1.1 | Demographie | 38 |
| 5.1.2 | Suizidmethoden | 39 |
| 5.1.3 | Todesursachen der Kontrollgruppe | 39 |
| 5.1.4 | Hirngewicht | 40 |
| 5.1.5 | Tau-Ablagerungen | 41 |
| 5.2 | Limitationen der Studie | 42 |
| 6 | Zusammenfassung | 45 |
| 6.1 | Abstract | 46 |
| 7 | Abkürzungsverzeichnis | 47 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 48 |
| 9 | Anhang / Materialliste | 66 |
| 9.1 | Entparaffinierung | 66 |
| 9.2 | Hämatoxylin-Eosin Färbung | 66 |
| 9.3 | Bielschowsky Färbung | 66 |
| 9.4 | Immunhistochemie | 67 |
| 10 | Danksagung | 68 |
| 11 | Lebenslauf | 69 |
| 12 | Eidesstattliche Versicherung | 70 |

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Jährlich sterben in Deutschland mehr als 10.000 Menschen durch Suizid. Menschen jeden Alters können von Suizidalität betroffen sein, insgesamt steigt jedoch mit zunehmendem Alter auch das Suizidrisiko.

Bei verschiedenen Tauopathien (d.h. neurodegenerativen Erkrankungen die mit einer Ablagerung pathologisch veränderter Tau-Proteine einhergehen), wie etwa der chronisch-traumatischen Enzephalopathie (CTE) und der Alzheimer'schen Erkrankung (=Alzheimer Disease, AD) wurde ein erhöhtes Suizidrisiko diskutiert. Für die CTE beruht die Diskussion primär auf Fallbeschreibungen, zu dem Zusammenhang AD und Suizid finden sich in der Literatur bisher lediglich zwei morphologische Fall-Kontroll-Studien, die zu diskrepanten Ergebnissen kommen. Die Frage hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Ablagerung von pathologisch verändertem Tau-Protein im Gehirn und dem Risiko, einen Suizid zu begehen, lässt sich aufgrund der bisherigen Datenlage nicht beantworten.

Die vorliegende Arbeit soll die Hypothese testen, dass sich im Gehirn von Suizidenten mehr Tau-Ablagerungen finden als in den Gehirnen einer Kontrollgruppe. Dazu werden Tau-Ablagerungen in Hirnen von Suizidenten quantitativ bestimmt und mit denen einer Kontrollgruppe verglichen, um eine mögliche Überrepräsentation unter den Suizidenten festzustellen. Sollte sich die Hypothese bestätigen, könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass neurodegenerative Veränderungen einen Einfluss auf das Suizidverhalten haben und somit einen Risikofaktor für den Suizid darstellen. Darüber hinaus kann dies möglicherweise Personen mit einem erhöhten suizidalen Risiko identifizieren, wodurch für diese langfristig gegebenenfalls bessere Präventionsstrategien erarbeitet werden können.

2 Einleitung

Die vorliegende Arbeit prüft einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein neurodegenerativer Veränderungen im Sinne einer Tauopathie und dem Risiko, einen Suizid zu begehen. Nach einem einleitenden Überblick zu Suizid und neurodegenerativen Erkrankungen werden Methoden und Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie zu diesem Thema dargestellt und die Ergebnisse anschließend im Kontext relevanter Forschung diskutiert.

2.1 Suizid

Suizid ist die willentliche Beendigung des eigenen Lebens. Diese kann durch das aktive Durchführen einer Handlung oder durch beabsichtigtes Unterlassen von lebenswichtigen Handlungen, zum Beispiel die Einnahme von Medikamenten, Nahrung oder Flüssigkeit, herbeigeführt werden.^{1,2}

2.1.1 Epidemiologie

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jährlich mehr als 800.000 Menschen durch den Freitod, was bedeutet, dass sich alle 40 Sekunden ein Mensch das Leben nimmt. Man geht zudem davon aus, dass auf jeden Menschen, der einen erfolgreichen Suizid begeht, 20 oder mehr nicht tödlich endende Suizidversuche kommen.³

Suizid ist ein globales Problem, das grundsätzlich in allen Regionen der Welt vorzufinden ist. 75% aller Suizide geschehen jedoch in einkommensschwachen und mittelstarken Ländern.³ Im Jahre 2014 starben in Deutschland 10.209 Menschen durch Suizid, was 1,2% aller Todesfälle deutschlandweit ausmachte. Männer sind in allen Altersgruppen mit insgesamt 74,7% weitaus häufiger betroffen als Frauen.⁴

Zwar ist der Suizid bei den 15-29-Jährigen die zweithäufigste Todesursache, jedoch ist die Suizidalität im Gesamtbild ein Problem vor allem des höheren Lebensalters. Die Suizidziffer, also die Anzahl von Suiziden pro 100.000 Einwohner pro Jahr, steigt mit zunehmendem Alter konstant an. Während sie 2013 bei den 20-25-Jährigen bei 11,3 für Männer und 2,8 bei Frauen lag, stieg sie bei den 85-90-Jährigen auf 89,7 bei Männern und 17,4 bei Frauen an (siehe Abbildung 1). Dies spiegelt sich auch im durchschnittlichen Lebensalter der Suizidenten wider, welches 2013 bei 57,4 Jahren lag.^{5,6}

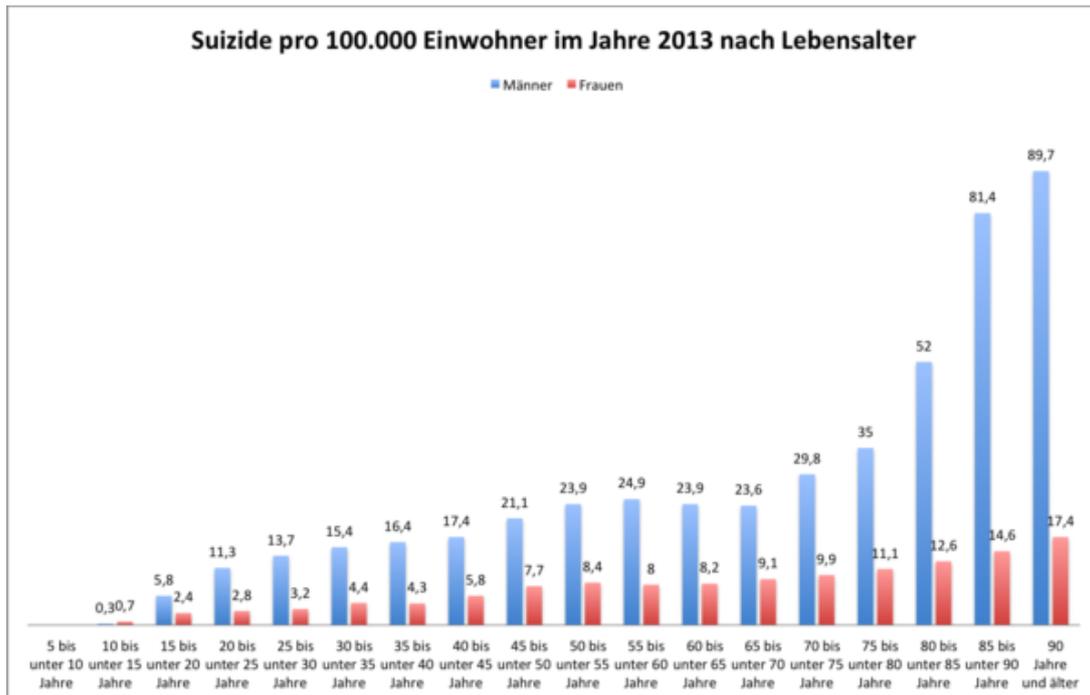


Abbildung 1: Suizide pro 100.000 Einwohner im Jahre 2013 nach Lebensalter

Quelle: Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Datenblätter vom 03.03.2015). Darstellung und Berechnungen: Georg Fiedler, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2015, verfügbar auf: <http://www.suizidpraevention-deutschland.de/informationen/suizide-2013.html>, Accessed: 30.01.2018

2.1.2 Suizidmethoden

Eine Einteilung der Suizidmethoden kann nach Bochnik in „harte“ und „weiche“ Methoden erfolgen. „Weich“ sind alle Arten von Intoxikationen, sowohl im Sinne einer Überdosierung von Medikamenten oder Drogen als auch durch Gas, Säuren, Laugen oder Ähnliches. Harte Methoden gehen im Allgemeinen mit einer sichtbaren Veränderungen des Körpers einher und umfassen Erhängen, Erschießen, Ertrinken, Sturz aus der Höhe, Sturz vor ein sich bewegendes Objekt und Stich-Schnitt-Verletzungen.^{6,7} „Harte“ Methoden werden in allen Altersklassen vor allem von Männern als Suizidmethode bevorzugt.⁵

2.1.3 Risikofaktoren

Frühe Erkennung von gefährdeten Patienten und ein adäquates präventives Management sind entscheidend, um die Sterblichkeit durch Suizid zu reduzieren. Hierfür ist die Kenntnis von Faktoren, die mit einem erhöhten Suizidrisiko einhergehen, ausschlaggebend.³ Neben den unveränderlichen Risikofaktoren männliches Geschlecht und höheres Lebensalter scheinen auch sozioökonomische Einflüsse wie niedriges Bildungsniveau, geringes Einkommen und

niedriger sozialer Status das Suizidrisiko zu erhöhen. Weitere assoziierte Einflüsse sind das Alleinleben, Übergewicht, Rauchen und kritischer Alkoholkonsum.^{8,9} Auch schwere körperliche Erkrankungen, die mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen, können das Suizidrisiko steigern.¹⁰

Wichtigster Faktor für ein erhöhtes Suizidrisiko scheinen aber psychiatrische Erkrankungen zu sein. Studien zeigen, dass bei ca. 90% der Suizidenten eine psychiatrische Diagnose gestellt werden kann.^{2,11} Die Wahrscheinlichkeit, einen Suizid zu begehen, ist bei einem psychisch erkrankten Patienten um das 3- bis 12-fache erhöht.¹² Vor allem depressive Erkrankungen steigern das Suizidrisiko, aber auch andere Erkrankungen wie Psychosen, Abhängigkeitserkrankungen, posttraumatische Belastungsstörungen und Persönlichkeitsstörungen sind hier zu nennen.^{9,11,13,14}

Suizidalität ist jedoch als multifaktorielles Geschehen zu verstehen.⁹ Gefährdete Patienten sicher zu erkennen und so Suizide zu vermeiden ist weiterhin schwierig, obwohl viele Ansätze zur Prävention von Suizid vorhanden sind.¹⁵ Es ist daher anzunehmen, dass die bisher identifizierten Risikofaktoren und deren Interaktionen nicht vollständig verstanden sind und weiterer Untersuchung bedürfen.

2.2 Neurodegeneration und Suizid

Der wichtigste Risikofaktor neurodegenerativer Erkrankungen und oft damit einhergehender Demenzen ist das Alter. Gleichzeitig weisen ältere Individuen ein deutlich erhöhtes Suizidrisiko auf. Die Frage, ob neurodegenerative Veränderungen bzw. eine konsekutive Demenz ein Risikofaktor für Suizid sein können, wird jedoch kontrovers diskutiert. Im Allgemeinen wird den dementiellen Erkrankungen ein eher geringes Suizidrisiko zugeschrieben.^{13,16,17} In einigen Studien wurde jedoch auf einen möglichen Zusammenhang insbesondere zwischen frühen Demenzstadien und suizidalem Verhalten hingewiesen.¹⁸⁻²¹

In frühen Demenzstadien ist zunächst meist die Kognition betroffen, während die exekutive Funktionsfähigkeit erst im weiteren Verlauf der Krankheit deutlich abnimmt. Dies lässt die Annahme zu, dass frühe Demenzstadien mit einem höheren Suizidrisiko einhergehen könnten, da sich die Patienten ihrer kognitiven Einschränkung möglicherweise schon bewusst und dabei noch fähig sind, komplexe Handlungen wie die Planung und Ausführung eines Suizids durch-

zuführen.²⁰ Zudem kann vermutet werden, dass Frühformen neurodegenerativer Veränderungen gerade im Sinne einer Tauopathie (d. h. Erkrankungen, die durch die intra- und extrazelluläre Ablagerung hyperphosphorylierter Tau-Filamente gekennzeichnet sind,) einen Risikofaktor für einen Suizid darstellen könnten.⁸ Ablagerungen im limbischen System können Veränderungen in der Affektregulierung und im emotionalen Verhalten verursachen. Affektive Störungen und Verhaltensauffälligkeiten gehen den kognitiven Symptomen im Verlauf von neurodegenerativen Erkrankungen zum Teil voraus und könnten die Patienten in diesem präklinischen oder frühen Stadium gefährdeter machen für suizidales Verhalten und Suizid.

Ein potentieller Zusammenhang von Suizid und AD-spezifischer Neuropathologie wurde bisher in zwei Fall-Kontroll-Studien untersucht, die allerdings zu diskrepanten Ergebnissen gelangten.^{22,23} Auch andere Tauopathien wie die progressive supranukleäre Blickparese (= progressive supranuclear palsy, PSP), die Silberkornkrankheit (= agyrophilic grain disease, AGD) und die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD) wurden ebenfalls mit Suizidalität in Verbindung gebracht.²⁴⁻²⁶ Insbesondere bei der CTE wurde ein erhöhtes Suizidrisiko diskutiert, welches aufgrund der weitreichenden Implikationen für die professionelle Ausübung von Kontaktsportarten wie American Football, auch große mediale Aufmerksamkeit erhielt.^{27,28} Omalu et al. veröffentlichten verschiedene Fallbeschreibungen von Patienten mit neuropathologisch nachgewiesener CTE, die einen Suizid begangen haben.²⁹⁻³⁴ In einem Review von Maroon et al. über alle bisher neuropathologisch nachgewiesenen Fälle von CTE zeigt sich eine deutlich höhere Prävalenz von Suizidenten in der CTE-Population als in der Allgemeinbevölkerung, wobei hier aufgrund der primär aus Fallbeschreibungen bestehenden Datenlage ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden kann.³⁵ In anderen Reviews wurde darauf hingewiesen, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen CTE und Suizid aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht bestätigt werden könne.³⁶⁻³⁹

Die Frage, ob Tau-Ablagerungen ein Risikofaktor für suizidales Verhalten sind oder nicht, kann bisher nicht abschließend beantwortet werden. Die vorliegende Arbeit soll zur Beantwortung dieser Frage einen Beitrag leisten.

2.3 Neurodegeneration und neurodegenerative Erkrankungen

Neurodegeneration beschreibt den progressiven Funktionsverlust von Nervenzellen bis hin zum Zelltod. Die Neurodegeneration ist das gemeinsame Merkmal der klinisch heterogenen Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen. Hierunter fasst man verschiedene Krankheiten zusammen, bei denen ein fortschreitender Untergang von Nervenzellen zu progressiver neurologischer Dysfunktion führt.⁴⁰ Vom Zellverlust kann jedes neurologische System betroffen sein. Die Erkrankungen treten für gewöhnlich im mittleren bis späten Lebensalter auf. Mit stetig steigender Lebenserwartung der Bevölkerung steigt daher auch die Prävalenz der neurodegenerativen Erkrankungen.⁴¹

Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, die man als Proteinopathien zusammenfasst, lässt sich ursächlich eine Ablagerung von Proteinen im zentralen Nervensystem (ZNS) nachweisen. Verschiedene Proteine verlieren ihre ursprüngliche Struktur und formen Fibrillen, die zur Ablagerung neigen. Diese Ablagerungen können sowohl intra- als auch extrazellulär vorkommen und je nach Krankheit unterschiedlicher Zusammensetzung sein. Wodurch die Proteinablagerungen die Degeneration von Neuronen bewirken, konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden.⁴²

Die Gruppe der Proteinopathien stellt sich klinisch sehr heterogen dar. Je nach betroffenem Areal und neurologischem System zeigen die Patienten verschiedenste neurologische Symptome. Für das klinische Erscheinungsbild scheint die Lokalisation der pathologischen Veränderungen relevanter zu sein als die Art der Pathologie.^{42,43} Eine gängige Klassifikation der neurodegenerativen Erkrankungen erfolgt gemäß der Art des sich ablagernden Aggregats. Diese Arbeit befasst sich mit der Ablagerung von Tau-Protein, da insbesondere bei diesen sogenannten Tauopathien ein erhöhtes Suizidrisiko diskutiert wird.^{22,24,25,35}

2.4 Tau-Protein

Tau ist ein Mikrotubulus-assoziiertes Protein, das innerhalb der Zelle an Mikrotubuli bindet und so deren Anordnung und Stabilität sowie den axonalen Transport beeinflusst.⁴⁴⁻⁴⁶ Tau kommt vor allem im zentralen Nervensystem vor und hier insbesondere in den Axonen der Nervenzellen. Es wird aber ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, in Gliazellen des ZNS (Astrozyten

und Oligodendrozyten) sowie als sogenanntes „big tau“ in Axonen von peripheren Nervenzellen exprimiert.^{47,48} Das humane Tau-Protein wird von einem einzigen Gen, dem MAPT- (Mikrotubulus-assoziiertes-Protein-Tau) Gen, codiert. Dieses ist auf dem langen Arm des Chromosom 17 (17q21) lokalisiert und besteht aus 16 Exons.^{49,50}

2.4.1 Struktureller Aufbau

Im erwachsenen menschlichen Gehirn gibt es 6 Isoformen des Tau-Proteins, die durch alternatives Splicen entstehen. Diese sind zwischen 352 und 441 Aminosäuren lang. Alle Isoformen haben in ihrer carboxy-terminalen Hälfte entweder 3 oder 4 sogenannte Tandem-Repeats aus 31 oder 32 Aminosäureresten.^{50,51} Die Tandem-Repeats dienen als Bindungsdomänen für die Mikrotubuli.⁵² Die Affinität der 4R-Isoformen an Mikrotubuli zu binden, ist deutlich größer als die der 3R-Isoformen.⁵³ Im menschlichen Hirn ist das physiologische Verhältnis von 3R zu 4R ungefähr eins zu eins.⁵⁴ Ebenfalls durch alternatives Splicen entstehen Tau-Isoformen mit N-terminalen Inserts von entweder 0 (=N0), 29 (=N1) oder 58 (=N2) Aminosäureresten. Dieser N-terminale Teil des Proteins wird Projektionsdomäne genannt. Mit 54% werden vor allem 1N-Isoformen gebildet, gefolgt von 0N-Isoformen mit 37% und 2N-Isoformen mit 9%.⁵⁴ Das native Tau-Protein hat eine ungefaltete Konformation mit wenig Sekundärstruktur.⁵⁵ Im Elektronenmikroskop zeigt sich Tau als ca. 20 nm langes, filamentöses, stabähnliches Molekül mit der starken Tendenz, antiparallel zu dimerisieren.⁵⁶ Das Molekulargewicht des Proteins liegt bei 55-62 kDa.⁵⁷

2.4.2 Physiologische Funktion

Tau hat eine Vielzahl von Funktionen in der Zelle. Die Hauptfunktion von Tau als Mikrotubulus-assoziiertes Protein ist die Stabilisierung des axonalen Zytoskeletts durch die Unterstützung der Polymerisation der Mikrotubuli.^{57,58} Mikrotubuli kommen vor allem im Axoplasma vor und organisieren die dreidimensionale Struktur des Axons. Zudem sind sie verantwortlich für den Transport von Vesikeln vom Zellkörper zu den Nervenendigungen. Diese enthalten Proteine und Enzyme, die die neuronale Aktivität der Synapse sicherstellen und für Reparaturen von Strukturen des Axons notwendig sind.⁵⁹ Die Mikrotubuli sind an sich labil und müssen durch Mikrotubulus-assoziierte Proteine stabilisiert werden. Neben den Mikrotubuli interagiert Tau aber auch mit anderen Strukturpro-

teinen des Zytoskeletts wie Spektrin, Aktin oder Dynein.^{60–63} Tau scheint zudem auch Einfluss zu haben auf einige Signaltransduktionswege der Nervenzellen.^{64,65}

2.4.3 Phosphorylierung

Tau ist ein Phosphoprotein. Die längste Tau-Isoform besitzt 80 Serin- oder Threonin-Reste und 5 Tyrosin-Reste, an denen das Molekül potentiell phosphoryliert werden kann. Dies macht fast 20% des gesamten Proteins aus.⁵⁷

Die Interaktionen des Tau-Proteins sind stark abhängig von seinem Phosphorylierungsstatus und werden unter anderem hierüber reguliert.^{59,66} Weniger phosphoryliertes Tau bindet besser an Mikrotubuli, hyperphosphoryliertes Tau-Protein verliert dagegen seine Bindungsfähigkeit.⁶⁷ Physiologischerweise gibt es ein dynamisches Gleichgewicht zwischen phosphorylierenden Kinasen und dephosphorylierenden Phosphatasen. Der Phosphorylierungsstatus des Proteins ist unterschiedlich je nach Lokalisation in der Zelle, um die Funktion an die Kompartiment-spezifischen Aufgaben anzupassen.⁶⁸

2.4.4 Pathologische Ablagerung

Gemeinsames Charakteristikum der Tauopathien ist die Fibrillenbildung von Tau-Protein und die konsekutive Ablagerung in Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten.⁶⁹ Normalerweise steht die Zelle im Gleichgewicht zwischen im Zytosol gelöstem und an Mikrotubuli gebundenem Tau-Protein. Das Tau-Protein, das sich bei den Tauopathien ablagert, ist jedoch hyperphosphoryliert und stark glycosyliert. Hierdurch kommt es zum zellulären Ungleichgewicht und folglich zu veränderter Mikrotubulus-Bindung. Dies hat Störungen des zellulären Transports und Veränderung der Proteolyse zur Folge. Schließlich akkumuliert das hyperphosphorylierte Tau-Protein und es kommt zur Ablagerung, die auf bisher nicht endgültig geklärte Weise zur neurofibrillären Degeneration führt.^{46,70–72}

Die verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten unterscheiden sich in der Zusammensetzung und Verteilung der Tau-Ablagerungen im Gehirn. Neuronale Tau-Ablagerungen kommen bei der AD und bei der CTE in Form von intrazellulären neurofibrillären Bündeln (neurofibrillary tangles, NFT) oder extrazellulären Neuropilfäden (neurofibrillary threads, NT) vor.

NFT sind neuronale Einschlüsse im Zellsoma, die aus filamentärem Tau-Protein bestehen. Eine frühe Form von NFT mit noch nicht-fibrillären Tau-Ablagerungen sind die Pre-Tangles.^{73,74} Es wird eine morphologische Evolution von Pre-Tangles über typische NFT zu sogenannten Ghost-Tangles angenommen. Ghost-Tangles sind extrazelluläre Tau-Ablagerungen, die nach dem Zelltod die Form des Zellkörpers beibehalten und mit dem finalen Zelluntergang des Neurons den Endpunkt der neurofibrillären Degeneration darstellen.⁷⁵ Pre-Tangles bestehen größtenteils aus 4R-Tau-Isoformen, Ghost-Tangles primär aus 3R-Tau. In typischen NFT können gleichermaßen 3R- und 4R-Tau-Isoformen nachgewiesen werden.^{76,77}

Neuropilfäden sind Tau-Ablagerungen an oder in den Dendriten der Neurone.⁷⁸ Sie finden sich immer begleitend zu NFT und kommen in frühen Stadien der neurofibrillären Degeneration vor.⁷⁹ Zudem gibt es Ablagerungen in den pathologisch veränderten Neuriten, die bei der AD die Corona um sogenannte neuritische oder senile Plaques aus β -Amyloid bilden.⁸⁰⁻⁸²

Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung von neurofibrillären Läsionen in Form von NFT und NT bezüglich der Lokalisation einem stereotypen Muster folgt. Braak und Braak haben anhand ausführlicher Untersuchungen verschiedene Stadien der Entwicklung von NFT und NT beschrieben (siehe Tab. 2).⁸³

Ebenfalls intraneuronale Tau-Ablagerungen bilden sich bei der FTLD-tau vom Typ Pick als sogenannte Pick-Körper im Zellkörper des Neurons, nahe des Nucleus.⁶⁹ Eine weitere Form der Tau-Ablagerung in der Nervenzelle kommt ausschließlich bei der AGD vor. Hier ist das Protein in den postsynaptischen Enden oder entlang der Zellmembran des Zellkörpers punktförmig lokalisiert.⁸⁴ In Oligodendrozyten kann man Tau-Ablagerungen in Form von Coiled Bodies finden. Dies sind um den Zellkern gewundene Tau-Fibrillen.^{85,86}

In Astrozyten kommt pathologisch abgelagertes Tau-Protein in Form von Tufted Astrocytes und Astrocytic Plaques vor. Während es bei den ersteren im gesamten Zellkörper einschließlich der Fortsätze akkumuliert, findet man es bei den Plaques nur in den distalen Enden der Fortsätze.⁸⁷ Astrocytic Plaques und Tufted Astrocytes findet man bei der PSP oder der kortikobasalen Degeneration (CBD).⁸⁸

Ultrastrukturell kann man drei verschiedene Filamente unterscheiden: sogenannte „paired helical filaments“, also gepaarte Fibrillen mit helikaler Anord-

nung, gerade Filamente („straight filaments“) ohne helikale Struktur und „twisted-ribbon-like-filaments“ mit umeinander gedrehten Filamenten.^{45,89–91}

Wie es zur Entstehung der fibrillären Läsionen kommt, ist weiter Gegenstand der Forschung. Die Hyperphosphorylierung scheint eine wichtige Rolle zu spielen bei der Dimerisierung von einzelnen Tau-Monomeren und, im weiteren Verlauf, bei der Bildung von unlöslichen Tau-Polymeren.⁷⁴

2.5 Tauopathien

Tauopathien sind alle neurodegenerativen Erkrankungen, die mit Ablagerung pathologisch veränderten Tau-Proteins einhergehen.⁹² Hierzu zählen eine Vielzahl von Krankheiten wie die FTLD-tau, die CBD, die AGD, die PSP und die CTE. Da sich die AD neben der Ablagerung von β -Amyloid auch durch die Ablagerung von Tau-Protein auszeichnet, wird sie ebenfalls zu den Tauopathien gezählt.

Die klinische Symptomatik ist häufig gekennzeichnet durch Bewegungsstörungen, Parkinsonismus und Demenz, jedoch ist sie in den verschiedenen Krankheiten sowie interindividuell sehr unterschiedlich. Gemeinsames neuropathologisches Merkmal ist die intra- oder extrazelluläre Ablagerung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Es wurden für viele der Krankheiten verschiedene Mutationen des Tau-codierenden Gens gefunden, die für die Pathogenese der Tauopathien ursächlich sein könnten.^{46,93–95}

Da bei der CTE, der AD und bei der FTLD-tau, welche den Morbus Pick einschließt, ein erhöhtes Suizidrisiko diskutiert wird^{22,26,28}, folgt ein kurzer Überblick über diese Erkrankungen.

2.5.1 Alzheimer-Erkrankung

2.5.1.1 Epidemiologie

Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist die häufigste Form der Demenz und dementsprechend auch der Tauopathien. Nach Schätzungen litten im Jahr 2015 weltweit 46,8 Millionen Menschen an einer Demenz.⁹⁶ Hiervon macht die AD alters- und geschlechtsabhängig schätzungsweise 50-75% aus.⁹⁷ Die Rate von Neuerkrankungen einer Demenz ist stark altersabhängig. In der Gesamtgruppe der über 65-Jährigen wurde für das Jahr 2013 eine Inzidenz von 1,9% geschätzt. Dies entspricht ca. 305.000 Neuerkrankungen pro Jahr.

2.5.1.2 Ätiologie

Man unterscheidet die familiäre Form der AD von der sporadischen. Die familiäre Form wird autosomal-dominant vererbt und zeichnet sich meist durch seine Manifestation vor dem 65. Lebensjahr aus.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Mit einem Anteil von weniger als 0,1% ist sie jedoch sehr viel seltener als die sporadische Form.¹⁰¹

2.5.1.3 Klinik

Die AD hat einen langsam progredienten Krankheitsverlauf und beginnt meist mit Gedächtnisstörungen, vor allem des Kurzzeitgedächtnisses. Man nimmt an, dass die neurodegenerativen Veränderungen den klinischen Symptomen um 20-30 Jahre vorausgehen.^{102,103} Durch die zunehmende Ablagerung von β -Amyloid und Tau-Protein in der präklinischen Phase kommt es zur progredienten Neurodegeneration und dadurch zu ersten klinischen Symptomen. Diese anfängliche Phase wird oft als „mild cognitive impairment“ (MCI), leichte kognitive Beeinträchtigung, bezeichnet.¹⁰⁴ Das MCI kann jedoch auch andere Ursachen haben. Jedes Jahr entwickeln ca. 12% der Patienten mit MCI eine klinisch manifeste Demenz vom Alzheimer-Typ.¹⁰⁴ Obwohl eine Vielzahl der AD mit mnestischen Defiziten beginnen, können Patienten auch andere oder mehrere kognitive Defizite haben. So kann auch das Frontal- oder Okzipitalhirn oder die exekutive Funktion beeinträchtigt sein.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Störungen der Sprache und des Sprachverständnisses sind ebenfalls oft eindruckliche Symptome.^{108,109} Im Verlauf der Krankheit kommt es meist zur globalen kognitiven Beeinträchtigung. Neben der kognitiven Einschränkung kann die Krankheit auch von neurologischen und psychiatrischen Symptomen wie aggressivem Verhalten, Agitation, Rastlosigkeit oder psychotischen Episoden begleitet werden.¹¹⁰⁻¹¹² Bei bis zu 86% der Alzheimer-Patienten können zudem depressive Symptome festgestellt werden.^{113,114}

2.5.1.4 Neuropathologie

Eine definitive Diagnose der AD kann nur post-mortem durch eine neuropathologische Untersuchung erfolgen. Hierbei zeigen sich als typisches Bild neben Tau-Ablagerungen in Form von NFT und NT auch extrazelluläre Ablagerungen von β -Amyloid als neuritische Plaques. Der Amyloidkern ist umgeben von dystrophen neuritischen Fortsätzen. Um die Plaques herum kommt es zur reaktiven Astrogliose (d. h. einer Aktivierung der Stützzellen) und einer Aktivierung

der Mikroglia. Die Läsionen finden sich vor allem im medialen Temporallappen und in kortikalen Bereichen des Hirns.^{103,115,116} Weitere neuropathologische Befunde der Alzheimer-Erkrankung sind ein massiver Nervenzell- und Synapsenverlust, vor allem im limbischen System und im Assoziationskortex.^{117,118}

2.5.2 Chronisch-traumatische Enzephalopathie

2.5.2.1 Ätiologie

CTE, auch bekannt als Dementia pugilistica oder Punch-Drunk-Syndrom, zählt ebenfalls zu den Tauopathien und wird aller Wahrscheinlichkeit nach durch repetitive, meist subakute Hirntraumata wie Gehirnerschütterungen hervorgerufen. Sie kommt vor allem bei Sportlern in Kontaktsportarten wie Boxen oder American Football vor. Eine weitere Risikogruppe sind möglicherweise Kriegsveteranen sowie alle Patientengruppen, die vermehrt Schädel-Hirn-Traumata erleiden (u. a. Opfer häuslicher Gewalt, Epileptiker, Alkoholabhängige).¹¹⁹ Die Progression und Schwere der CTE ist, abgesehen von einem genetischen Einfluss, abhängig von Faktoren wie der Anzahl an erlittenen Traumata sowie deren Stärke, dem Alter des Patienten zu Beginn der Traumata und die Dauer der Exposition.^{119–121}

2.5.2.2 Epidemiologie

Das Risiko, an CTE zu erkranken, steigt mit dem Alter und mit der Dauer der Exposition gegenüber Krafteinwirkungen auf den Kopf. Nach Angaben des „Royal College of Physicians of London“ von 1969 lag die Prävalenz von traumatischer Enzephalopathie in ehemaligen Boxern abhängig von der Dauer der Ausübung des Boxsports zwischen 3% (< 5 Jahre) und 47% (> 10 Jahre).^{122,123} In post-mortem-Studien mit Sportlern aus Kontaktsportarten bzw. mit Personen mit repetitiven Schädel-Hirn-Traumata in der Anamnese fanden sich sogar in 71% bzw. 80% der untersuchten Personen CTE-typische, neuropathologische Veränderungen.^{33,124} Bezüglich CTE in der Allgemeinbevölkerung fehlen bislang epidemiologische Angaben. Allerdings gehören Schädel-Hirn-Traumata, der wichtigste und ursächliche Risikofaktor für die CTE, mit einer Inzidenz von ca. 332/100.000 Einwohner in Deutschland zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen.^{125,126}

2.5.2.3 Klinik

Die klinische Erscheinung der CTE ist vielfältig. Symptome reichen von Schwindel, Kopfschmerzen und Taubheit über verminderte Aufmerksamkeitsfähigkeit und Konzentrationsverlust, Desorientierung und Verwirrtheit bis zur Demenz. Es zeigten sich zudem Verhaltensauffälligkeiten in Form von Enthemmung, Reizbarkeit, Aggression sowie unsozialem Verhalten. Weitere neuropsychiatrische Symptome sind affektive Störungen mit depressiven Symptomen. Dazu können neuromuskuläre Probleme wie verlangsamte Muskelbewegungen, Tremor und verändertes, propulsives Gangbild kommen.^{33,124}

2.5.2.4 Neuropathologie

Tau-Ablagerungen kommen in Form von neurofibrillären Tangles, Neuropilfäden und astrozytischen Tangles und Plaques in allen Regionen des Hirns vor. Eine stärkere Akzentuierung der Tau-Ablagerungen findet sich im Hippocampus, Parahippocampus, Thalamus, in den Mammillarkörpern, der Amygdala, im Hypothalamus und in der Substantia Nigra.¹²⁷ Im Neokortex sind die Ablagerungen bevorzugt in den Tiefen der Sulci oder perivaskulär lokalisiert.^{119,128,129} Die Tau-Ablagerungen bei der CTE bestehen aus allen sechs Tau-Isoformen und bilden, wie bei der AD, gepaarte helikale Filamente.¹³⁰ Eine sekundäre Amyloidopathie mit diffusen β -Amyloid-Ablagerungen ist in ca. 20% vorhanden, jedoch nicht definierend für die CTE.¹¹⁹

2.5.3 Frontotemporale Lobärdegeneration

FTLD bezeichnet eine pathologisch und ätiologisch heterogene Gruppe von klinischen Syndromen, welche sich auszeichnen durch eine Atrophie mit konsekutiver Dysfunktion von Frontal- und Temporallappen. Ein hoher Anteil der Patienten mit einer FTLD weisen Tau-Ablagerungen auf (FTLD-tau). Die Erkrankung wurde früher nach Erstbeschreibung durch Arnold Pick 1892 als Pick'sche Krankheit bezeichnet. Da die damals beschriebene zugrundeliegende Pathologie mit argyrophilen, intrazytoplasmatischen Einschlüssen (Pick-Körper) und „aufgeblasenen“ Neuronen (Pick-Zellen) jedoch nur in ca. 25% der Patienten mit klinischem Bild der FTLD gefunden werden, ist die Diagnose der Pick'schen Erkrankung neuerdings den pathologisch gesicherten Fällen vorbehalten (FTLD-tau vom Typ Pick).^{131–133}

2.5.3.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der FTLD-tau variiert je nach Studie und Altersgruppe zwischen 1,1-15/100.000 Einwohner.^{101,134,135} Sie macht bis zu 20% aller präsenilen Demenzen aus.¹³⁶ Die Erkrankung hat typischerweise einen frühen Krankheitsbeginn zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr. Ca. 20% der Fälle haben jedoch einen späteren Beginn, seltener ist eine deutlich frühere Erkrankung ab dem 30. Lebensjahr. Die Erkrankung hat einen langsamen progredienten Verlauf mit einer Überlebenszeit von ca. 2 bis 20 Jahren. Männer und Frauen sind gleich häufig von der Erkrankung betroffen.^{133,135-137}

2.5.3.2 Ätiologie

Der Großteil der FTLD-tau ist sporadisch. Ca. 40% der Patienten haben jedoch eine positive Familienanamnese für die Erkrankung. Hierbei findet sich bei ca. der Hälfte ein klares Vererbungsmuster mit meist autosomal-dominanter Vererbung, rezessive Vererbungsformen sind selten. Bei den weiteren familiären Verläufen kann kein klares Vererbungsmuster nachgewiesen werden.¹³⁶⁻¹³⁹ Es konnten mittlerweile verschiedene Genmutationen entdeckt werden, die mit der FTLD-tau assoziiert werden, hierunter auch das MAPT-Gen.¹³⁷

Bezüglich Alter und Krankheitsbeginn zeigt sich kein Unterschied zwischen erblicher und sporadischer Form.¹³⁸

2.5.3.3 Klinik

Das klinische Bild der FTLD-tau ist heterogen und abhängig von der am stärksten von der Atrophie betroffenen Hirnregion. Man unterscheidet primär drei Subtypen: die behaviorale Variante, auch frontotemporale Demenz (FTD) genannt, die progressive nicht flüssige Aphasie und die semantische Demenz.^{131,140-142}

Die häufigste Variante ist die FTD. Sie zeichnet sich aus durch Verhaltensauffälligkeiten sowie Veränderungen der Persönlichkeit und des emotionalen und Sozialverhaltens bei meist gut erhaltener Gedächtnisfunktion. Typisch sind eine mentale Inflexibilität und eine verminderte Krankheitseinsicht. Häufige Symptome sind Disinhibition und Impulsivität oder Trägheit und Apathie. Zudem zeigen die Patienten häufig motorische und verbale Stereotypen und

Zwangsverhalten sowie Interessensverlust und persönliche Vernachlässigung.^{131,133,136,137,141}

Die progressive nicht-flüssige Aphasie ist eine langsam progrediente Störung vor allem der expressiven Sprache. Die Patienten entwickeln Wortfindungsstörungen (Anomie), oft kommt es zu phonemischen Fehlern. Spontanes Sprechen sowie Lesen ist langsam, mühsam und oft agrammatikalisch, während das Sprachverständnis größtenteils erhalten ist.^{141,143}

Die semantische Demenz ist durch den Verlust der sprachlichen Bedeutung charakterisiert. Die Patienten verlieren das Wissen über Bedeutung von Wörtern, Gesichtern oder andere sensorischen Stimuli. Die Sprache bleibt flüssig, mit korrekter Syntax und Satzmelodie aber mit semantischen und paraphrasischen Fehlern.^{141,144,145}

Andere klinische Syndrome wie PSP, CBD oder FTD mit Motoneuron-Erkrankung sind ebenfalls Ausprägungen innerhalb des FTLD-Spektrums.¹³⁷

Eine sichere Bestimmung der zugrundeliegenden neurodegenerativen Erkrankung ist allein aufgrund der klinischen Erscheinung nicht möglich.^{131,138}

2.5.3.4 Neuropathologie

Das gemeinsame neuropathologische Charakteristikum der FTLD-tau ist eine umschriebene Atrophie im Frontal- und/oder Temporallappen. In Abhängigkeit der am stärksten von der Atrophie betroffenen Region entwickelt sich die klinische Symptomatik. Neben der häufigen FTLD-tau sind FTLD-Formen mit Ablagerungen von TDP-43, FUS oder Ubiquitin bekannt.^{138,141,146} Bei sporadischen Formen der FTLD lassen sich typische Tau-Ablagerungen (Pick-Körper) in 10-30% der Fälle nachweisen^{131,147}, bei der familiären Form sind es 30-60%.¹⁴⁸ Pick-Körper sind runde oder ovale, intraneuronal-zytoplasmatische, argyrophile Einschlusskörperchen, die vor allem aus hyperphosphoryliertem 3R-Tau-Ablagerungen bestehen. Neben den Pick-Körpern können außerdem achromatische, tau-positive Neuronen, sogenannte Pick-Zellen, auftreten.^{73,140,149,150}

2.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Suizid und Tau-Ablagerungen zu untersuchen und die Frage zu beantworten, ob Personen mit diesen neurodegenerativen Veränderungen unter Suizidenten überre-

präsentiert sind oder nicht. Ein vermehrtes Vorkommen von Tau-Ablagerungen unter Suizidenten könnte bedeuten, dass Tau-Ablagerungen einen Risikofaktor für Suizid darstellen. Möglicherweise könnten bisher nicht bekannte Personengruppen mit einem erhöhten suizidalen Risiko identifiziert werden. Hierzu könnten insbesondere CTE-Risikopatienten oder Patienten mit einem präklinischen oder frühen dementiellen Syndrom zählen. Die möglichst umfassende Erkennung von Risikofaktoren ist zur Erarbeitung von suizid-präventiven Maßnahmen unabdingbar. Hierzu soll diese Arbeit einen Beitrag leisten.

3 Material und Methoden

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde eine Fallgruppe von Personen, die Suizid begangen haben, mit einer Kontrollgruppe von alters- und geschlecht-gematchten Personen und nicht-suizidaler Todesursache verglichen. Neben der demographischen Beschreibung der Gruppen wurden die Suizidmethoden und die Todesursachen der Kontrollgruppe ausgewertet. Hierdurch kann eine Einschätzung zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien erfolgen. Tau-Ablagerungen wurden mittels Silberfärbung und immunhistochemischer Färbung dargestellt und ausgewertet. Ein weiteres untersuchtes Merkmal ist das Hirngewicht, da in der Literatur auch ein Zusammenhang von Hirngewicht und Suizid diskutiert wird.^{151,152}

3.1 Auswahl der Fall- und Kontrollgruppe

Die Auswahl der Suizidenten in der Fallgruppe erfolgte retrospektiv aus dem Sektionsarchiv des Instituts für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Hierbei wurden alle Sektionen zwischen dem 01. Januar 2003 und dem 31. Dezember 2008 eingeschlossen, bei denen die Analyse der vorliegenden Unterlagen zweifelsfrei einen Suizid belegte und bei denen Hirngewebe asserviert wurde.

Die Kontrollen mit einer anderen Todesursache als Suizid wurden ebenfalls aus dem Sektionsarchiv der Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf geschlechts- und alterskorreliert ausgewählt. Beim Matching wurde eine Altersabweichung von 3 Jahren gewährt. Die Sektionen wurden entweder als Verwaltungssektionen unter Einwilligung der Angehörigen bzw. Rechtsvertreter der Verstorbenen oder als gerichtliche Autopsien im Auftrag der Behörden durchgeführt. Gemäß Hamburger Krankenhausgesetz §12 bzw. §12a ist die Verwendung von Gewebeproben, die für diagnostische Zwecke entnommen wurden, nach Abschluss der Diagnostik für Forschungszwecke erlaubt. Zudem wurde für die vorliegende Arbeit ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eingeholt (WF 041/13).

3.2 Bestimmung des Hirngewichts

Das Gehirn wurde unmittelbar nach der Entnahme aus dem Schädel gewogen. Hierzu wurde eine standardisierte Laborwaage mit einer Genauigkeit von 1,0 g

verwendet. Das Gehirn wurde nach präparatorischer Entfernung der harten Hirnhaut und nach dem Abtrennen des Rückenmarks auf Höhe des zervikomedullären Übergangs gewogen. Bei ausgeprägter Zerstörung des Hirns bzw. bei relevantem Verlust von ursprünglicher Hirnsubstanz durch Autolyse oder durch die gewählte Suizidmethode (z. B. Sprung aus der Höhe; Kopfschuss) wurde auf die Bestimmung des Hirngewichts verzichtet.

3.3 Herstellung der Gewebeproben

Die untersuchten Proben des Hirngewebes enthielten Ausschnitte des Neokortex, des Hippocampus, der zentralen grauen Substanz, des Kleinhirns und des Hirnstamms. Fälle, bei denen kein Neokortex vorhanden war, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die Gewebeproben wurden für mindestens 14 Tage in 10%igem Formalin fixiert. Das Gewebe wurde daraufhin durch eine aufsteigende Alkoholreihe entwässert, der Alkohol durch Xylol entfernt. Hiernach erfolgte die Einbettung in Paraffin.

Von allen Paraffinblöcken wurden mithilfe eines Schlittenmikrotoms 4µm dünne Schnitte hergestellt. Diese wurden in kaltem Wasser geglättet, von Luftblasen befreit und dann auf Objektträger aufgezogen. In einem 56°C-warmen Wasserbad wurden die Schnitte gestreckt und anschließend mit feuchtem Filterpapier auf den Objektträger gedrückt. Zum Trocknen und zur besseren Haftung der Schnitte wurden die Objektträger bis zum Färben in einem 37°C-warmen Brutschrank aufbewahrt.

3.4 Färbung der Schnitte

Um das Eindringen der Farbstoffe zu ermöglichen, wurden die Schnitte vor der Färbung in Xylol und durch eine absteigende Alkoholreihe (100%-100%-96%-96%-90%-80%-70%-50%) entparaffiniert. Zwischen jedem Schritt wurden die Schnitte für 30-60 Sekunden mit destilliertem Wasser gespült.

3.4.1 Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung

Die HE-Färbung dient der orientierenden Beurteilung des Gewebes und möglicher pathologischer Veränderungen. Sie beruht auf dem Prinzip der elektrostatischen Absorption. Die positiv geladenen Komplexe des Hämatoxylins binden an basophile Strukturen und färben sich nach Erhöhung des pH-Wertes blau,

das Eosin ist negativ geladen und bindet daher an azidophile Strukturen, die dadurch rot gefärbt werden.

Die Färbung erfolgt nach Standard des Instituts für Neuropathologie wie folgt:

- Färben mit Hämatoxylin nach Harris (frisch filtriert) für 5 min
- Wässern für 5 min
- Differenzieren in Salzsäure
- Bläuen in fließendem Leitungswasser für 5 min
- Auswaschen in 70%igem Ethanol für 2-3 min
- Färben mit Eosin Gebrauchslösung bis 3 min
- Herauswaschen von nicht gebundenen Farbstoff in 100%igem Alkohol in 3 Küvetten für 1-2 min
- Klären in Xylol in 3 Küvetten für 2 min
- Eindecken mit einem Objektträger

3.4.2 Modifizierte Bielschowsky-Versilberung

Zur histochemischen Darstellung der neuritischen Plaques und der neurofibrillären Tangles wurden alle Schnitte nach der modifizierten Bielschowsky-Versilberung gefärbt¹⁵³ (siehe Abbildung 2). Hierbei binden Silber-Ionen an die argyrophile Zielstruktur. Zur Visualisierung der Bindung müssen die Silber-Ionen in einem zweiten Schritt reduziert werden, um metallische Silberpartikel zu bilden.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Es wurde das „Bielschowsky for neurofibrils Kit“ (Bio-Optica, # BIO 04-040805) genutzt. Hierbei wird nach Herstellerangaben wie folgt vorgegangen:

- Schnitte in destilliertem Wasser entparaffinieren
- Inkubation mit 10 Tropfen Silbernitratlösung (Reagenz A) für 15 min bei 40°C, danach Waschen in destilliertem Wasser
- Inkubation mit 10 Tropfen Silberammoniaklösung (Reagenz B) für 20 min bei 40°C
- Ohne Waschen für 1-2 min überführen in Reduktionslösung
- Waschen in destilliertem Wasser
- Einwirken von 10 Tropfen Natriumthiosulfatlösung (Reagenz G) für 3 min, danach Waschen in destilliertem Wasser
- Dehydrieren in aufsteigender Alkoholreihe

3.4.3 Immunhistochemische Färbung

Von allen Paraffinblöcken, die Neokortex oder Hippocampus enthielten, wurden 4µm Schnitte angefertigt und Tau-Protein immunhistochemisch angefärbt (Marker für Tau-Protein: AT8, Thermo MN1020, Verdünnung 1:1500, siehe Abbildung 3). Der Antikörper AT8 erkennt bestimmte phosphorylierte Epitope am Tau-Protein (Ser202+Thr205, Ser199+Ser202, Ser205+Ser208) und hat sich bei der Beurteilung als besonders stabil herausgestellt.^{157–159}

Verschiedene präanalytische oder analytische Prozesse wie das post-mortem-Intervall oder unterschiedliche Fixationszeiten können die Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen verändern und somit einen systemischen Bias erzeugen.¹⁵⁸ Um dies auszuschließen, wurde bei zwölf zufällig ausgewählten Fall-Kontroll-Paaren zudem der Zellmarker Neu-N angefärbt (Chemicon MAB 377, Verdünnung 1:50) und darüber die Nervenzelldichte bestimmt und verglichen. Neu-N (=Neuronal Nuclei) ist ein Nervenzell-spezifisches, nukleäres Protein, das als Marker für Neuronen in peripherem und zentralem Nervensystem eingesetzt wird.¹⁶⁰

Die immunhistochemischen Färbungen wurden mit einem Färbeautomaten durchgeführt (Ventana HX Benchmark System, Ventana-Roche Medical Systems, Tucson, AZ, USA). Hierbei erfolgen die Vorbehandlung zur Antigendemaskierung und die einzelnen Färbeschritte vollautomatisiert. Zur besseren Präsentation der Antigene und damit verbesserten Reaktivität wurde bei der Färbung von Neu-N eine vorherige Hitzebehandlung durchgeführt. Bei der Färbung von Tau-Protein erfolgte keine Vorbehandlung. Zur Färbung wurde die Peroxidase-Antiperoxidase-Methode (PAP) angewandt. Hierbei bindet der Primärantikörper an das Antigen (Neu-N/phosphoryliertes Tau-Protein). Ein sekundärer, sogenannter „Brücken-Antikörper“ bindet an den Primärantikörper. Als dritter Antikörper fungiert ein Komplex aus dem Enzym Peroxidase und einem Antikörper gegen Peroxidase, der an den sekundären Antikörper bindet. Der Nachweis erfolgt durch Zufügen eines farblosen Substrats der Peroxidase. Hier wurde als Chromogen Diaminobenzidin (Sigma) benutzt. Zur Kontrastverstärkung erfolgt eine Gegenfärbung mit Alum-Hematoxylin.

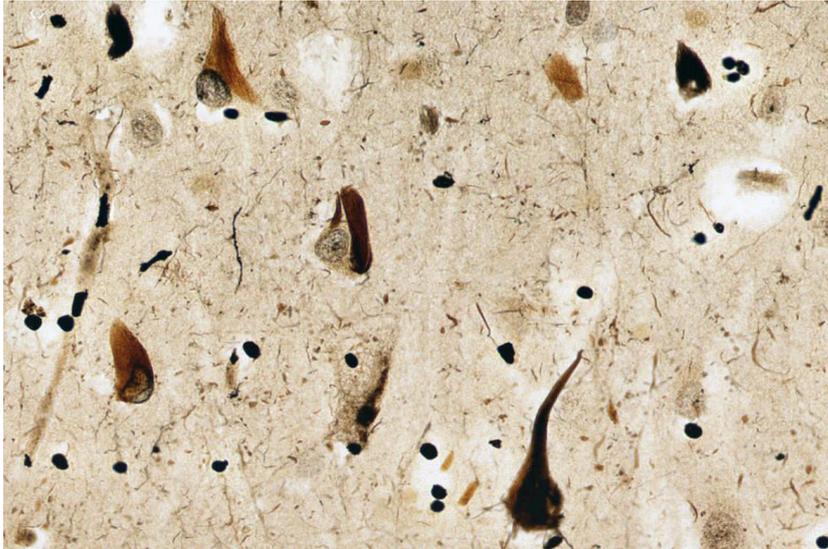


Abbildung 2: Neurofibrilläre Tangles in der Bielschowsky-Färbung

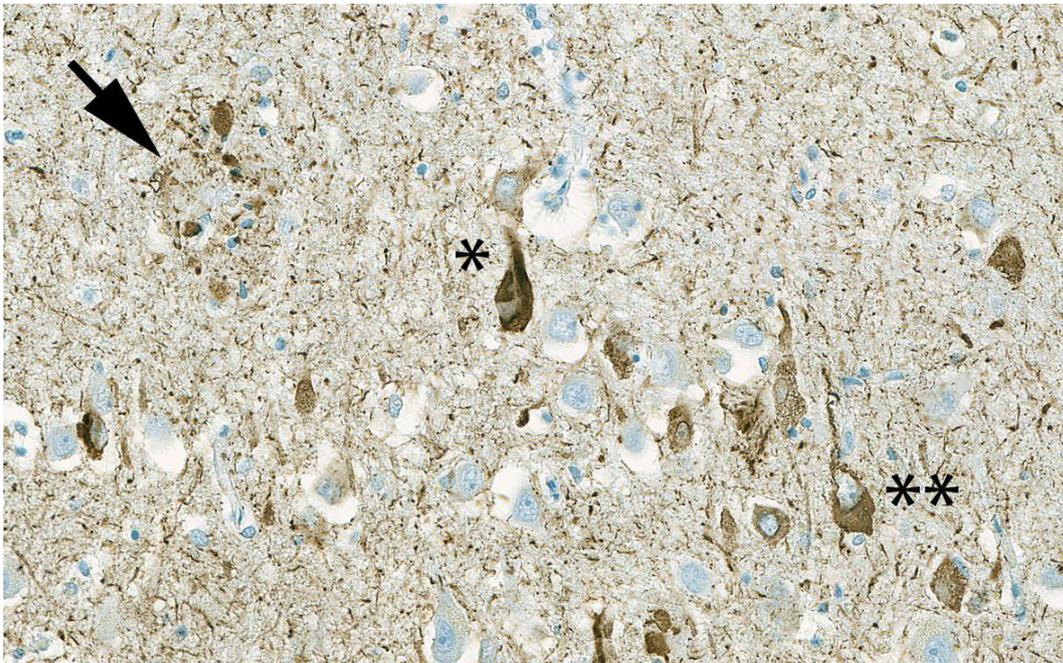


Abbildung 3: Immunhistochemie für Tau (Klon AT8) mit Anfärbung von neurofibrillären Tangles (*), Pre-Tangles (**), und neuritischen Plaques (Pfeil).

3.5 Morphometrische Analyse

Bei allen mikroskopischen Untersuchungen war die Untersucherin blind bezüglich des Fall-/Kontrollstatus des jeweiligen Präparats.

3.5.1 Bestimmung der Nervenzellichte

Zur Bestimmung der Zellzahl der Neuronen wurde die immunhistochemische Färbung von Neu-N benutzt. Es wurden bei allen 12 ausgewählten Paaren

jeweils fünf repräsentative Regionen in den Schnittpräparaten ausgewählt und die immunpositiven Zellen gezählt. Aus den fünf Regionen wurde der Mittelwert gebildet und so die durchschnittliche Nervenzellzahl pro mm² bestimmt.

3.5.2 Modifizierter Braak-Score

Um argyrophile neurofibrilläre Tangles darzustellen, wurde die Bielschowsky-Versilberung benutzt. In den Schnittpräparaten mit Neokortex wurde die Region mit der höchsten Dichte an Tangles ausgewählt und diese ausgezählt. Üblicherweise erfolgt die Beurteilung der neurofibrillären Tangles nach einer Einteilung von Braak und Braak in der lediglich das Vorhandensein von NFT in definierten neuroanatomischen Regionen festgestellt wird (Tabelle 1).⁸³ Da in der vorliegenden Untersuchung nicht in jedem Fall alle vorgesehenen Regionen vorhanden waren, wurde hier ein modifizierter, semiquantitativer Braak-Score entwickelt mit einem Score von 0 bis III (Tabelle 2).

Tabelle 1: Braak-Score nach Braak und Braak, 1991 ⁸³

| Braak Stadium | Lokalisation der neurofibrillären Läsionen |
|--------------------------------|---|
| I-II, transentorhinale Stadien | transentorhinale Region |
| III-IV, limbische Stadien | transentorhinale Region, entorhinaler Kortex, Ammonshorn (C1) |
| V-VI, isokortikale Stadien | alle isokortikalen Assoziationsareale |

Tabelle 2: Modifizierter Braak-Score zur semiquantitativen Analyse der NFT-Dichte

| Modifizierter Braak-Score | NFT / mm ² |
|---------------------------|-----------------------|
| 0 | 0 |
| I | 1-4 |
| II | 5-9 |
| III | ≥ 10 |

3.5.3 Immunhistochemische Darstellung von Tau-Ablagerungen

Durch die Immunfärbung von Tau können tau-positive neurofibrilläre Tangles und Neuropilfäden ebenso wie andere Ablagerungen aus pathologisch verändertem Tau (Pick-Körper, Coiled Bodies, Astrozytische Plaques, Tufted Astrocytes) sichtbar gemacht werden. Zur quantitativen Auswertung wurde die

Region mit der höchsten Dichte von Tau-Ablagerungen ausgewählt und hier jeweils fünf 1mm² große, direkt benachbarte Bereiche bezüglich des Vorhandenseins tau-positiver Ablagerungen ausgezählt. Aus diesen fünf Bereichen wurde der Mittelwert und darüber die durchschnittliche Dichte der Tau-Ablagerungen bestimmt.

3.6 Statistische Analyse

Allgemeine demografische Daten wurden nach Standardmethoden der deskriptiven Statistik ausgewertet. Zudem wurde zunächst die Normalverteilung der Parameter Hirngewicht, Anzahl von Nervenzellen und Zahl der tau-positiven Ablagerungen mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests untersucht. Die Parameter Hirngewicht und Anzahl von Nervenzellen zeigten eine Normalverteilung, sodass hier zum Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe der T-Test für verbundene, bzw. bei dem Vergleich des Hirngewichts zwischen Männern und Frauen der T-Test für unverbundene Stichproben verwendet werden konnte. Der Zusammenhang zwischen Alter und Hirngewicht wurde mithilfe einer linearen Regressionsanalyse untersucht.

Für die nicht-normalverteilten, kontinuierlichen Parameter NFT und NT sowie für den ordinalen Parameter „modifizierter Braak-Score“ kam zum Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest zur Anwendung. Häufigkeitsverteilungen wurden mithilfe des χ^2 -Tests oder des Binomialtests verglichen. Zum Vergleich mehrerer Werte wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewandt. Um einen verzerrenden Einfluss möglicher anderer Parameter (Confounder) in der univariaten Analyse der Daten auszuschließen wurde eine multivariate konditional-logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Der Suizid stellte den Endpunkt dar, während das Modell bezüglich Alter, Geschlecht, Hirngewicht, modifiziertem Braak-Score und Anzahl an tau-positiven Ablagerungen als mögliche Einflussfaktoren angepasst wurde. Eine Überprüfung der Korrelation zwischen immunpositiven Tau-Ablagerungen und modifiziertem Braak-Score erfolgte mithilfe des Spearman's Korrelations-tests. Signifikanz wurde angenommen bei $p \leq 0,05$. P-Werte und das 95%-Konfidenz-Intervall wurden angegeben, wann immer möglich. Die Daten wurden berechnet mithilfe der IBM-SPSS-Statistics-Version 21.

4 Ergebnisse

4.1 Demografische Beschreibung der Gruppen

In der Zeit von Januar 2003 bis Dezember 2008 fanden sich insgesamt 193 Suizide im Sektionsarchiv der Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (131 männliche und 62 weibliche). Hiervon erfüllten 162 die für die Studie notwendigen Kriterien. Gründe für den Ausschluss der anderen Suizidfälle waren ungenügendes oder inadäquates Hirngewebe (z.B. durch Fäulnis oder artifizielle Zerstörung). Zu jedem der Suizidfälle wurde eine alters- und geschlechtskorrelierte Kontrolle ebenfalls aus dem Sektionsarchiv des Instituts für Rechtsmedizin ausgewählt, sodass insgesamt 162 Fall-Kontroll-Paare in die Auswertung aufgenommen wurden. In jeder Gruppe befanden sich 108 männliche und 54 weibliche Fälle.

Das mittlere Alter der Suizidenten betrug 49,1 Jahre mit einer Standardabweichung von 19. Das mittlere Alter der Kontrollen lag bei 49,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 19,1. Der Median lag in beiden Gruppen bei 48 Jahren. Die Altersspanne der Suizidenten reichte von 14 bis 96 Jahren, die der Kontrollen von 11 bis 93 Jahren. Die männlichen Suizidenten waren im Mittel jünger als die weiblichen ($47,1 \text{ Jahre} \pm 17,9$ vs. $53,3 \pm 20,7$, $p=0,048$, siehe Tabelle 3 und Abbildung 4).

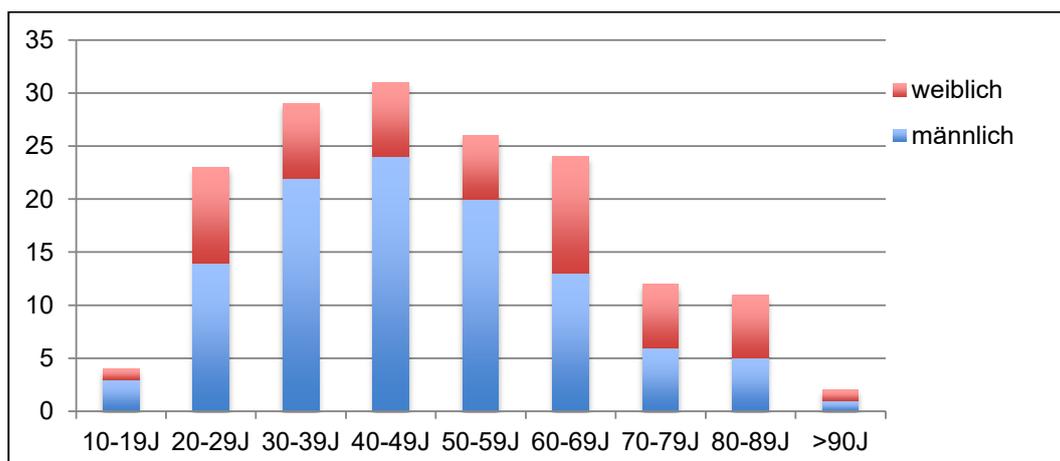


Abbildung 4: Altersverteilung der Suizidenten

Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Fall- und Kontrollgruppe

| | Suizidenten | | | | Kontrollen | | | |
|-------------------|-------------|------|------|--------------------|------------|------|------|--------------------|
| | gesamt | m | w | P-Wert | gesamt | m | w | P-Wert |
| Median | 48 | 45 | 55 | | 48 | 45 | 56 | |
| Mittelwert | 49,1 | 47,1 | 53,3 | 0,048 ¹ | 49,0 | 46,9 | 53,3 | 0,041 ¹ |
| SD | 19,0 | 17,9 | 20,7 | | 19,1 | 17,9 | 20,7 | |
| max | 96 | 96 | 90 | | 93 | 93 | 91 | |
| min | 14 | 14 | 16 | | 11 | 11 | 17 | |

¹unabhängiger T-Test

4.2 Suizidmethoden

Die häufigste Suizidmethode war das Erhängen, gefolgt von Intoxikation und Erschießen. Nach Geschlecht aufgeteilt zeigten sich deutliche Unterschiede bei der Wahl der Suizidmethode. Männliche Suizidenten wählten vorrangig das Erhängen (34,2%) oder Erschießen (21,3%), eine weitere häufige Methode war unter den Männern der Sprung aus der Höhe (13,9%). Bei den weiblichen Suizidenten war die meistgewählte Suizidmethode die Intoxikation (35,2%) gefolgt vom Erhängen (14,8%) und Ertrinken (11,1%). Für weitere Details siehe Tabelle 4 und Abbildung 5.

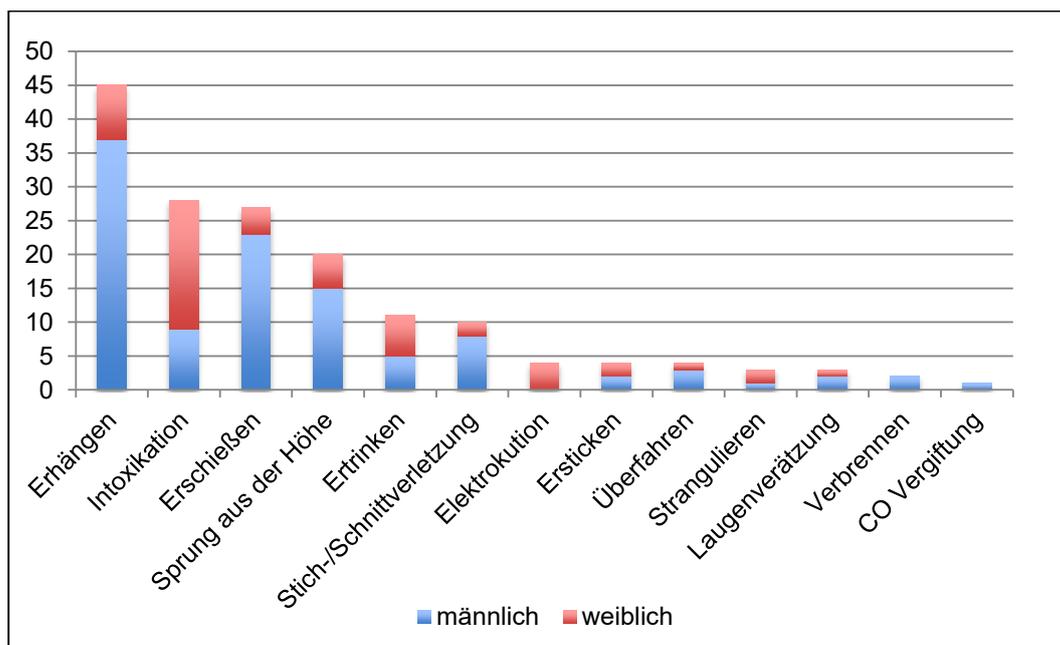


Abbildung 5: Vergleich der Suizidmethoden der männlichen und weiblichen Suizidenten

Tabelle 4: Aufteilung der Suizide nach Suizidmethoden in Anzahl und Prozentanteil

| Suizidmethoden | gesamt | männlich | weiblich | P-Wert ¹ |
|---------------------------|------------|------------|------------|---------------------|
| Erhängen | 45 (27,8%) | 37 (34,3%) | 8 (14,8%) | 0,000015 |
| Erschießen | 27 (16,7%) | 23 (21,3%) | 4 (7,4%) | 0,000311 |
| Intoxikation | 28 (17,3%) | 9 (8,3%) | 19 (35,2%) | 0,087 |
| Sprung aus der Höhe | 20 (12,3%) | 15 (13,9%) | 5 (9,3%) | 0,041 |
| Ertrinken | 11 (6,8%) | 5 (4,6%) | 6 (11,1%) | 1,0 |
| Stich-/Schnittverletzung | 10 (6,2%) | 8 (7,4%) | 2 (3,7%) | 0,109 |
| Überfahren | 4 (2,5%) | 3 (2,8%) | 1 (1,9%) | 0,625 |
| Ersticken | 4 (2,5%) | 2 (1,9%) | 2 (3,7%) | 1,0 |
| Elektrokution (Ertrinken) | 4 (2,5%) | 0 | 4 (7,4%) | 0,125 |
| Strangulierung | 3 (1,9%) | 1 (0,9%) | 2 (3,7%) | 1,0 |
| Verbrennen | 2 (1,2%) | 2 (1,9%) | 0 | 0,5 |
| CO-Vergiftung | 1 (0,6%) | 1 (0,9%) | 0 | n.a. |
| Basenverätzung | 3 (1,9%) | 2 (1,9%) | 1 (1,9%) | 1,0 |
| Gesamt | 162 | 108 | 54 | 0,000027 |

¹ Binominal-Test

Eine Unterteilung der Suizidmethoden nach Bochnik⁷ in harte und weiche Methoden zeigt auch in dieser Studie, dass das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Art der Suizidmethode (hart/weich) hat ($p < 0,001$, χ^2 -Test). Männliche Suizidenten griffen vor allem zu harten Methoden. Bei den weiblichen Suizidenten war das Verhältnis nahezu ausgeglichen (siehe Tabelle 5). Bei der Auswertung zählte zu den harten Methoden das Erhängen, Ertrinken, Erschießen, der Sturz vor einen sich bewegenden Gegenstand/Überfahren, der Sprung aus der Höhe, Strangulieren, Stich-/Schnittverletzungen und das Verbrennen. Zu den weichen Methoden wurden Intoxikation, Verätzung durch Lauge, CO-Vergiftung, Elektrokution und Ersticken gezählt.

Tabelle 5: Harte und weiche Suizidmethoden nach Bochnik⁷

| | gesamt | männlich | Weiblich |
|------------------------|-------------|----------|------------|
| harte Methoden | 122 (75,3%) | 94 (87%) | 28 (51,9%) |
| weiche Methoden | 40 (24,7%) | 14 (13%) | 26 (48,1%) |

4.3 Todesursachen der Kontrollgruppe

Häufigste Todesursache in der Kontrollgruppe waren Myokardinfarkte und Herzversagen. Zusammenfassend machten Herz-Kreislaufkrankungen 43,8% der Todesursachen aus. Insbesondere Männer waren vom Tod durch

Herz-Kreislauf-Erkrankungen betroffen (52,8%) aber auch bei Frauen waren diese mit 24,1% die Haupttodesursache. Bei den männlichen Kontrollen folgten als weitere häufige Todesursache nicht-suizidale Intoxikationen, Traumata (Verkehrsunfall (VKU), Polytrauma, Kopfverletzung) sowie Tod durch Infektionen (einschließlich Pneumonie, Sepsis). Bei Frauen stand an zweiter Stelle Tod durch gewaltsame Fremdeinwirkung (Erstechen, Erschießen, Strangulieren), gefolgt von Tod durch Infektionen (einschließlich Pneumonie und Sepsis). Für weitere Details siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Todesursachen der Kontrollgruppe

| Todesursache | gesamt | männlich | weiblich |
|--------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Myokardinfarkt | 38 (23,5%) | 31 (28,7%) | 7 (13%) |
| Herzversagen | 31 (19,1%) | 26 (24,1%) | 5 (9,3%) |
| Myokarditis | 2 (1,2%) | 1 (0,9%) | 1 (1,9%) |
| Intoxikation | 15 (9,3%) | 10 (9,3%) | 5 (9,3%) |
| CO-Vergiftung | 2 (1,2%) | 2 (1,9%) | 0 |
| resp. Versagen / Asthma | 4 (2,5%) | 3 (2,8%) | 1 (1,9%) |
| Pneumonie | 10 (6,2%) | 6 (5,6%) | 4 (7,4%) |
| Lungenarterienembolie | 4 (2,5%) | 1 (0,9%) | 3 (5,6%) |
| Infektion/Sepsis | 3 (1,9%) | 1 (0,9%) | 2 (3,7%) |
| Multiorganversagen | 5 (3,1%) | 1 (0,9%) | 4 (7,4%) |
| Diabetisches Koma | 3 (1,9%) | 2 (1,9%) | 1 (1,9%) |
| Pankreatitis | 2 (1,2%) | 1 (0,9%) | 1 (1,9%) |
| Peritonitis | 1 (0,6%) | 0 | 1 (1,9%) |
| Leberversagen | 1 (0,6%) | 0 | 1 (1,9%) |
| zerebrale Blutung | 5 (3,1%) | 3 (2,8%) | 1 (1,9%) |
| SUDEP | 4 (2,5%) | 3 (2,8%) | 1 (1,9%) |
| Meningitis | 1 (0,6%) | 0 | 1 (1,9%) |
| Kopfverletzung | 1 (0,6%) | 1 (0,9%) | 0 |
| Polytrauma / VKU | 9 (5,6%) | 8 (7,4%) | 1 (1,9%) |
| Blutung | 6 (3,7%) | 2 (1,9%) | 4 (7,4%) |
| Erschießen | 2 (1,2%) | 2 (1,9%) | 0 |
| Ertrinken | 3 (1,9%) | 1 (0,9%) | 2 (2,7%) |
| Strangulieren | 3 (1,9%) | 0 | 3 (5,6%) |
| Verbrennen | 1 (0,6%) | 1 (0,9%) | 0 |
| Erstechen | 4 (2,5%) | 0 | 4 (7,4%) |
| keine Angabe | 2 (1,2%) | 1,2 (1,9%) | 0 |
| gesamt | 162 | 108 | 54 |

4.4 Hirngewicht

Die Untersuchung des Hirngewichts konnte bei 86,1% der Suizidenten erfolgen. Die Analyse erfolgte geschlechtergetrennt, da hier bekanntermaßen physiologische Unterschiede bestehen.¹⁶¹

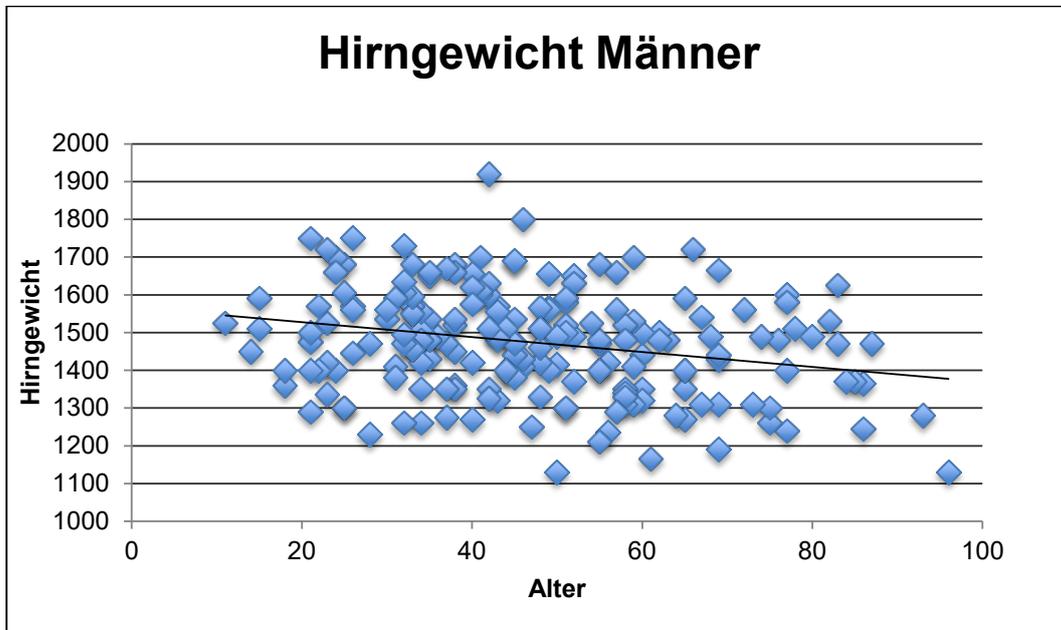


Abbildung 6a: Zusammenhang zwischen Alter und Hirngewicht bei Männern, lineare Regressionsanalyse

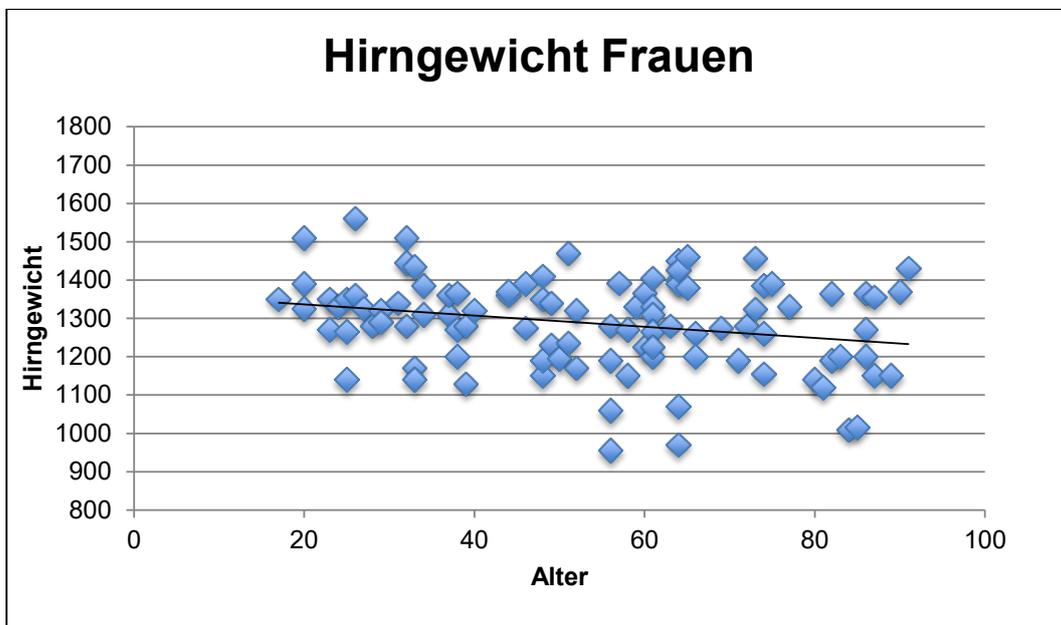


Abbildung 6b: Zusammenhang zwischen Alter und Hirngewicht bei Frauen, lineare Regressionsanalyse

Das mittlere Hirngewicht, unabhängig vom Fall-/Kontroll-Status, betrug bei den Männern 1474,4g und bei den Frauen 1287,3g ($p=0,000001$, unabhängiger T-Test). Somit konnte der geschlechtsspezifische Unterschied des Hirngewichts bestätigt werden. In der Regressionsanalyse konnte ein signifikanter negativ-linearer Zusammenhang zwischen Alter und Hirngewicht gezeigt werden. Bei Männern nimmt nach vorliegenden Ergebnissen das Hirngewicht pro Jahr um 1,99g ab (95% CI: -3,06 bis -0,92; $p=0,000303$), bei Frauen um 1,44g pro Jahr (95% CI: -2,56 bis -0,32; $p=0,012176$; siehe Abbildung 6a+b).

Ein Vergleich des Hirngewichts zwischen Suizidenten und Kontrollen zeigte weder bei der männlichen noch bei der weiblichen Untergruppe einen signifikanten Unterschied. Das mittlere Hirngewicht der männlichen Suizidenten betrug $1470,9g \pm 138,0$, das der männlichen Kontrollen $1477,6g \pm 141,2$ ($p=0,738$). Das mittlere Hirngewicht der weiblichen Suizidenten lag bei $1310,5g \pm 111,7$, das der weiblichen Kontrollen bei $1267,6g \pm 122,2$ ($p=0,070$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Hirngewicht der Suizidenten- und Kontrollgruppe, geschlechtergetrennt

| | Männer | | Frauen | |
|---------------------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | Suizidenten | Kontrollen | Suizidenten | Kontrollen |
| n | 94 | 103 | 46 | 54 |
| Mittelwert (g) | 1470,9 | 1477,6 | 1310,5 | 1267,6 |
| SD | 138,0 | 141,2 | 111,7 | 122,2 |
| p-Wert¹ | 0,738 | | 0,070 | |

¹T-Test für verbundene Stichproben

Auch ein Vergleich des Hirngewichts in Bezug auf die einzelnen Suizidmethoden konnte weder bei Männern noch bei Frauen einen signifikanten Unterschied im Hirngewicht zwischen Suizidenten und Kontrollen nachweisen ($p=0,775$ für männliche Suizidenten/Kontrollen und $p=0,111$ für weibliche Suizidenten/Kontrollen; ANOVA; für weitere Details siehe Tabelle 8a+b).

Tabelle 8a: Hirngewicht der Männer in Abhängigkeit von Suizidmethode, ANOVA

| Suizidmethode | n | mittleres HG (g) | SD (g) | 95% CI |
|---------------------------|-----|------------------|--------|-----------------|
| Erhängen | 33 | 1487,0 | 144,8 | 1435,6 – 1538,3 |
| Intoxikation | 8 | 1504,8 | 185,7 | 1349,5 – 1660,0 |
| Erschießen | 17 | 1446,2 | 141,6 | 1373,3 – 1519,0 |
| Sprung aus der Höhe | 15 | 1468,3 | 140,0 | 1390,8 – 1545,9 |
| Ertrinken | 5 | 1419,0 | 113,3 | 1278,4 – 1559,6 |
| Stich-/ Schnittverletzung | 6 | 1438,3 | 111,6 | 1321,2 – 1555,5 |
| Überfahren | 3 | 1382,0 | 40,2 | 1282,3 – 1481,7 |
| Ersticken | 2 | 1650,0 | 21,2 | 1459,4 – 1840,6 |
| Verbrennen | 2 | 1512,5 | 31,8 | 1226,6 – 1798,4 |
| Laugenverätzung | 2 | 1437,5 | 53,0 | 961,0 – 1914,0 |
| CO-Vergiftung | 1 | 1475,0 | - | - |
| Kontroll-Fälle | 103 | 1477,6 | 141,2 | 1450,0 – 1505,1 |
| gesamt | 197 | 1474,4 | 139,3 | 1454,8 – 1494,0 |

Tabelle 8b: Hirngewicht der Frauen in Abhängigkeit der Suizidmethode, ANOVA

| Suizidmethode | n | mittleres HG (g) | SD (g) | 95% CI |
|----------------------------|-----|------------------|--------|-----------------|
| Erhängen | 8 | 1294,3 | 121,3 | 1192,8 – 1395,7 |
| Intoxikation | 17 | 1319,7 | 115,2 | 1260,5 – 1378,9 |
| Erschießen | 4 | 1313,5 | 22,7 | 1277,3 – 1349,6 |
| Sprung aus der Höhe | 2 | 1337,5 | 67,2 | 734,0 – 1941,0 |
| Ertrinken | 6 | 1263,3 | 77,1 | 1182,4 – 1344,3 |
| Stich- / Schnittverletzung | 2 | 1395,0 | 91,9 | 569,1 – 2220,9 |
| Überfahren | 1 | 970,0 | - | - |
| Ersticken | 2 | 1375,0 | 14,1 | 1247,9 – 1502,1 |
| Elektrokution | 3 | 1373,3 | 123,4 | 1066,7 – 1679,9 |
| Strangulieren | 1 | 1355,0 | - | - |
| Kontroll-Fälle | 54 | 1267,6 | 122,2 | 1234,2 – 1300,9 |
| gesamt | 100 | 1287,3 | 118,8 | 1263,7 – 1310,9 |

4.5 Modifizierter Braak-Score

Der modifizierte Braak-Score wurde in allen 162 Fall-Kontroll-Paaren bestimmt. Der mittlere modifizierte Braak-Score aller Suizidenten ergab $0,2 \pm 0,5$, der der Kontrollen $0,2 \pm 0,5$ ($p=0,454$).

Anschließend erfolgte eine Stratifizierung der Gruppe um das mediane Alter von 48 Jahren. Bei Suizidenten, die 48 Jahre alt oder jünger waren (n=83), war der mittlere modifizierte Braak-Score $0,0 \pm 0,2$ bei Suizidenten und $0,0 \pm 0$ bei den Kontrollen ($p=0,317$). Bei den älteren Suizidenten (n=79) lag der mittlere modifizierte Braak-Score bei $0,3 \pm 0,8$ und bei $0,3 \pm 0,6$ bei den Kontrollen ($p=0,640$), siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Modifizierter Braak-Score in 162 Fall-Kontroll-Paaren

| Modifizierter Braak-Score | alle n=162 | | ≤ 48J n=83 | | > 48J n=79 | |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Suizid | Kontrolle | Suizid | Kontrolle | Suizid | Kontrolle |
| 0 | 146 | 145 | 82 | 83 | 64 | 63 |
| 1 | 8 | 9 | 0 | 0 | 8 | 10 |
| 2 | 4 | 6 | 1 | 0 | 3 | 6 |
| 3 | 4 | 2 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Mittelwert ± SD | $0,2 \pm 0,5$ | $0,2 \pm 0,5$ | $0,0 \pm 0,2$ | $0,0 \pm 0,0$ | $0,3 \pm 0,8$ | $0,3 \pm 0,6$ |
| P-Wert¹ | 0,454 | | 0,317 | | 0,640 | |

¹Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test

4.6 Immunreaktivität (Neu-N)

Bei den 12 zufällig ausgewählten Fall-Kontroll-Paaren, bei denen der Zellmarker Neu-N angefärbt wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Suizidenten und den Kontrollen. Bei den Suizidenten lag der Mittelwert bei 367,5 Neuronen pro mm^2 , bei den Kontrollen bei 394,2 Neuronen pro mm^2 ($p=0,798$). Es kann somit eine vergleichbare Immunreaktivität zwischen den zu vergleichenden Gruppen angenommen werden.

4.7 Neurofibrilläre Läsionen

Bezüglich der tau-positiven Ablagerungen konnten 157 Paare ausgewertet werden. Hier sei vorab festgehalten, dass die einzigen tau-positiven Ablagerungen, die wir in relevanter Anzahl in den untersuchten Schnittpräparaten finden konnten, NFT und NT waren. Es konnten keine Fälle mit Veränderungen im Sinne einer sicheren FTLD-tau vom Pick-Typ, CTE, PSP, CBD oder AGD gefunden werden.

Die mittlere Zahl an NFT zeigte bei den Suizidenten keinen signifikanten Unterschied zu den Kontrollen ($0,6 \pm 2,7$ bei Suizidenten und $1,1 \pm 7,4$ bei den Kontrollen; $p=0,302$). Ebenso zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signi-

fikanter Unterschied in der Zahl der NT ($20,2 \pm 74,8$ bei Suizidenten und $16,3 \pm 69,9$ bei den Kontrollen; $p=0,866$).

Nach Stratifizierung um das mediane Alter in eine ältere und eine jüngere Gruppe konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die 81 jüngeren Suizidenten hatten im Mittel $0,1 \pm 0,5$ NFT, die jüngere Kontrollgruppe $0,1 \pm 0,3$ ($p=0,300$). Bei den NT lag der Durchschnitt bei $5,5 \pm 23,6$ NT bei der Suizidentengruppe und $1,7 \pm 8,2$ NT bei der Kontrollgruppe ($p=0,190$). In der Gruppe der über 48-Jährigen ($n=76$) lag die mittlere NFT-Zahl bei $1,1 \pm 3,8$ bei den Suizidenten und $2,3 \pm 10,7$ bei den Kontrollen ($p=0,279$). Bei den NT war der Mittelwert der Suizidentengruppe $35,4 \pm 102,1$, in der Kontrollgruppe $33,2 \pm 100,1$ ($p=0,900$), siehe Tabelle 10a+b.

Im Vergleich von Silberfärbung und immunhistochemischer Färbung zeigte sich nur eine moderate positive, intervariable Korrelation zwischen modifiziertem Braak-Score und tau-positiven Läsionen (NFT: $r=0,409$, $p<0,00001$; NT: $r=0,339$, $p<0,00001$).

Tabelle 10a: Vorkommen von neurofibrillären Tangles bei Suizidenten und Kontrollen

| | alle n=157 | | ≤48J n=81 | | >48J n=76 | |
|---------------------------|---------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | Suizid | Kontrolle | Suizid | Kontrolle | Suizid | Kontrolle |
| Mittelwert NFT | 0,6 | 1,1 | 0,1 | 0,1 | 1,1 | 2,3 |
| SD | 2,7 | 7,4 | 0,5 | 0,3 | 3,8 | 10,7 |
| P-Wert¹ | 0,302 | | 0,300 | | 0,279 | |

¹Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test

Tabelle 10b: Vorkommen von Neuropilfäden bei Suizidenten und Kontrollen

| | alle n=157 | | ≤48J n=81 | | >48J n=76 | |
|---------------------------|---------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | Suizid | Kontrolle | Suizid | Kontrolle | Suizid | Kontrolle |
| Mittelwert NT | 20,2 | 16,3 | 5,5 | 1,7 | 35,4 | 33,2 |
| SD | 74,8 | 69,9 | 23,6 | 8,2 | 102,1 | 100,1 |
| P-Wert¹ | 0,866 | | 0,190 | | 0,900 | |

¹Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test

4.8 Multivariate Analyse

In der multivariaten konditional-logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der verschiedenen Variablen auf den Suizidstatus untersucht. Keiner der Parameter (Alter, Geschlecht, Hirngewicht, modifizierter Braak-Score,

Amyloidlast⁵, NFT- und NT-Zahl) war ein signifikanter Prädiktor für den Suizidstatus. Auch nach altersabhängiger Teilung der Gruppe in eine jüngere und eine ältere Gruppe stellte sich kein Parameter als signifikant heraus. In der jüngeren Gruppe war eine Auswertung des Braak-Scores wegen zu geringer Fallzahl in den höheren Braak-Stadien nicht möglich. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in Tabelle 11 zu sehen.

Tabelle 11: Multivariate konditional-logistische Regressionsanalyse, Suizidstatus als Endpunkt

| | gesamt | | > 48Jahre | | ≤ 48Jahre | |
|----------------------------|---------------------|---------------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | OR 95% CI | P-Wert | OR 95% CI | P-Wert | OR 95% CI | P-Wert |
| Hirngewicht | 1,00 1,00 - 1,00 | 0,487 | 1,00 1,00 - 1,00 | 0,324 | 1,00 1,00 - 1,00 | 0,852 |
| Braak 0¹ | 1 | - | 1 | - | 1 | - |
| Braak 1 | 0,44 0,08 - 2,55 | 0,360 0,49 | 0,08 - 2,93 | 0,437 | n.v. ² | |
| Braak 2 | 0,48 0,07 - 3,39 | 0,461 | 0,52 0,07 - 3,72 | 0,513 | n.v. ² | |
| Braak 3 | 0,25 0,03 - 2,23 | 0,213 | 0,17 0,02 - 1,79 | 0,140 | n.v. ² | |
| NFT | 0,90 0,75 - 1,09 | 0,283 | 0,92 0,77 - 1,10 | 0,347 | 0,39 0,01-13,24 | 0,602 |
| NT | 1,00 1,00 - 1,01 | 0,362 | 1,00 0,99 - 1,01 | 0,947 | 1,06 0,96 - 1,17 | 0,220 |

¹ Referenzkategorie

² keine Berechnung möglich wegen geringer Fallzahl im Braak-Stadium >0

⁵ Diese Werte lagen im Institut für Neuropathologie aus einer früheren Dissertation zur Analyse vor.

5 Diskussion

In zahlreichen klinischen und epidemiologischen Studien wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und der Wahrscheinlichkeit, einen Suizid zu begehen, untersucht.^{162–164} Der Goldstandard zur Diagnostik der neurodegenerativen Erkrankungen ist die neuropathologische Untersuchung.^{103,165} Allerdings existieren bis heute lediglich zwei morphologische Arbeiten auf diesem Gebiet, in denen die Gehirne von Suizidenten neuropathologisch auf das Vorliegen neurodegenerativer Veränderungen untersucht und die Ergebnisse mit denen einer Kontrollgruppe verglichen wurden.^{22,23} Beide Arbeiten erbringen widersprüchliche Ergebnisse, zudem konzentrieren sich die genannten Studien ausschließlich auf Alzheimer-typische neuropathologische Befunde (neuritische Plaques, Alzheimer'sche neurofibrilläre Tangles) und schließen lediglich die Altersgruppe der über 60-Jährigen ein.

Zuletzt häuften sich Mitteilungen über Suizide bei an Tauopathie, insbesondere an CTE, leidenden Patienten.^{18,20,31,32,34} Daher wurde die vorliegende Fall-Kontroll-Studie konzipiert zur neuropathologischen Untersuchung eines größeren Kollektivs von Suizidenten jeden Alters auf das Vorhandensein von tau-positiven Ablagerungen oder Einschlüssen. Somit ist die vorliegende Arbeit die erste Arbeit, die einen vermuteten Zusammenhang von erhöhter Prävalenz von Tau-Ablagerungen und Suizid neuropathologisch untersucht.

5.1 Vergleich der Ergebnisse

5.1.1 Demographie

Von den 162 ausgewerteten Suizidfällen betrafen zwei Drittel Männer und ein Drittel Frauen. Die höhere Suizidrate bei Männern im Vergleich zu Frauen bestätigt auch die jährliche Auswertung des Statistischen Bundesamtes. Im Jahr 2014 waren 74,7% der Suizidenten Männer und nur 25,3% Frauen.⁴ Das mittlere Alter der Suizidenten der vorliegenden Studie lag bei 49,1 Jahren, wobei weibliche Suizidenten mit durchschnittlich 53,3 Jahren signifikant älter waren als männliche Suizidenten (47,1 Jahre). In einer Auswertung von Rübenach lag das mittlere Alter der Suizidenten deutschlandweit im Jahre 2006 bei 55,8 Jahren.⁶ Auch im Vergleich mit dem Bericht des Statistischen Bundesamtes ist

die Gruppe in dieser Arbeit insgesamt etwas jünger als im bundesweiten Durchschnitt.¹⁶⁶ Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass die vorliegende Studie lediglich die in Hamburg obduzierten Suizidenten berücksichtigt. Regionale Altersunterschiede könnten somit ein Grund für das jüngere Durchschnittsalter sein. Ein weiterer möglicher Faktor könnte darin liegen, dass ältere Suizidenten seltener obduziert werden als jüngere.

5.1.2 Suizidmethoden

Die häufigste Suizidmethode unter den Suizidenten war das Erhängen, gefolgt von Intoxikationen und Erschießen. Insbesondere bei den Männern zeigt sich eine starke Neigung zu harten Methoden. Insgesamt suizidierten sich 87% der Männer durch harte Suizidmethoden und nur 13% durch weiche. Bei den Frauen war das Verhältnis zwischen harten und weichen Methoden ausgeglichen. Intoxikationen waren die Hauptsuizidmethode, gefolgt von Erhängen und Ertrinken. Die Ergebnisse ähneln denen in der Studie von Rubio et al.²². Auch hier waren Intoxikationen und Erschießen die hauptsächlichsten Suizidmethoden, wobei Erschießen von den männlichen Suizidenten und Intoxikationen von den weiblichen bevorzugt wurde.²² In der Auswertung des Statistischen Bundesamtes von 2013 ist das Erhängen bei männlichen und weiblichen Suizidenten die häufigste Methode, die zweithäufigste Suizidmethode ist bei Frauen die Intoxikation und bei Männern das Erschießen.⁵ Somit decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie weitestgehend mit der bundesweiten Auswertung und mit den Ergebnissen von Rubio et al. bezüglich der Suizidmethoden.

5.1.3 Todesursachen der Kontrollgruppe

Als Haupttodesursachen der Kontrollgruppe fanden sich in der vorliegenden Untersuchung, wie auch in der Allgemeinbevölkerung, Herz-Kreislaufkrankungen.¹⁶⁶ 43,8% der Kontrollgruppe verstarben hieran, wobei Männer häufiger betroffen waren als Frauen. In der deutschen Todesursachenstatistik von 2014 starben 38,9% an Herz-Kreislaufkrankungen, hiervon 56,1% Frauen und 43,9% Männer.⁴ Ein Großteil der in der vorliegenden Studie dokumentierten Herz-Kreislaufkrankungen waren Myokardinfarkte (23,5% aller Kontrollfälle), laut Todesursachenstatistik vom Jahre 2014 machten diese in Deutschland lediglich 5,8% der Todesfälle aus.⁴ Bei diesem deutlichen Un-

terschied ist der Umstand zu bedenken, dass die Todesursachenstatistik aus den Angaben zur Todesursache auf den Todesbescheinigungen beruht, deren Unsicherheit hinlänglich bekannt ist. Die Zahlen sind somit nicht direkt vergleichbar.

Die zweithäufigste Todesursache in der deutschen Bevölkerung machten 2014 Krebserkrankungen aus, diese sind als Todesursachen in dieser Studie nicht erschienen. Dies beruht unter anderem auf der Dokumentation der Todesursachen. So kann dem Tod eine zugrundeliegende Krebserkrankung vorausgehen, die letzte Todesursache kann dennoch z. B. ein respiratorisches Versagen oder eine Infektion sein. Zudem muss bedacht werden, dass die Kontrollgruppe aus verstorbenen Personen besteht, die einer rechtsmedizinischen Sektion unterzogen wurden. Diese werden angeordnet bei unklarer Todesursache, bei plötzlichem und unerwartetem Tod oder auf Wunsch der Angehörigen.

Da die Kontrollgruppe zufällig und ohne Kenntnis der Komorbiditäten oder Todesursachen ausgewählt wurde, ist sie in Bezug auf die Todesursache nicht zwangsläufig repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung. Aufgrund des auch altersabhängigen Auftretens von zum Teil asymptomatischen Tau-Ablagerungen lag der Hauptfokus bei der Auswahl der Kontrollgruppe auf der Alterskorrelation, damit ein adäquater Vergleich von Fall-Kontroll-Paaren bezüglich der Tau-Ablagerungen möglich war. Somit ist durch die Unterschiede in den Todesursachen nicht von einer Verzerrung in der Auswertung bezüglich der Tau-Ablagerungen auszugehen.

5.1.4 Hirngewicht

Ein Unterschied im Hirngewicht zwischen Männern und Frauen ist bereits vielfach in der Literatur beschrieben worden.^{161,167-169} Auch in der vorliegenden Studie war das Hirngewicht der Männer signifikant höher als das der Frauen. Es fand sich zudem eine altersabhängige Reduktion des Hirngewichtes unter allen untersuchten Hirnen. Diese war im mittleren Ausmaß abhängig vom Geschlecht. Der Zusammenhang von Alter und Hirngewicht ist bereits mehrfach untersucht und bestätigt worden. Rössle und Roulet entwarfen bereits 1934 ein Diagramm, das den Zusammenhang von Hirngewicht und Alter darstellte.¹⁷⁰ Hartmann et al. untersuchten in einer Studie mit 8.000 Autopsien ebenfalls den jährlichen Rückgang des Hirngewichtes.¹⁷¹ Während sie eine

jährliche Reduktion des Hirngewichtes von 2,7 g/Jahr bei Männern und 2,2 g/Jahr bei Frauen fanden, war das Ausmaß des verminderten Hirngewichtes in der vorliegenden Studie etwas geringer. Ein Grund hierfür könnte das Alter der Studienpopulation sein. Die Abnahme des Hirngewichts beginnt ca. um das 50. Lebensjahr.^{161,171} Da in dieser Studie Suizidenten und Kontrollfälle jeden Alters eingeschlossen wurden, ist anzunehmen, dass dies einen Einfluss auf die jährlich berechnete Reduktion des Hirngewichtes hat.

Ein weiterer Aspekt, der in der Literatur diskutiert wird, ist ein möglicher Zusammenhang von Hirngewicht und Suizid sowie Unterschiede im Hirngewicht in Abhängigkeit von der gewählten Suizidmethode. Studien hierzu kamen zu diskrepanten Ergebnissen. Salib et al.¹⁵¹ fanden bei älteren Suizidenten (>60J) ein höheres Hirngewicht als bei den alterskorrelierten Kontrollen. Balazic und Kollegen kamen zu ähnlichen Ergebnissen.¹⁷² Eine Studie mit jüngeren Suizidenten fand dagegen keinen Unterschied im Hirngewicht zwischen Suizidenten und Kontrollfällen jedoch einen signifikanten Unterschied des Hirngewichts in Abhängigkeit von der Suizidmethode. Insbesondere der Suizid durch Erhängen ging im Vergleich mit der Intoxikation mit einem erhöhten Hirngewicht einher.¹⁵² Gründe hierfür können eine obere Einflusstauung und Blutfülle der Hirngefäße sein. Eine neuere Studie von Zedler et al.¹⁷³ ging diesen diskrepanten Ergebnissen nach und untersuchte in einer Fall-Kontrollstudie (n=99) sowohl das Hirngewicht von Suizidenten und Kontrollen im Vergleich als auch den Zusammenhang von Hirngewicht und Suizidmethode und fand bei beiden keinen signifikanten Unterschied. Da der neuronale Zellverlust bei neurodegenerativen Erkrankungen auch mit einer Reduktion des Hirngewichtes einhergehen kann, wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls das Hirngewicht von Suizidenten und Kontrollfällen verglichen. Es zeigte sich wie bei Zedler et al. kein signifikanter Unterschied. Ebenso wenig konnte in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich des Hirngewichts in den Untergruppen der einzelnen Suizidmethoden festgestellt werden.

5.1.5 Tau-Ablagerungen

Zur Überprüfung, ob in den Hirnen der Suizidenten vermehrt Tau-Ablagerungen vorkommen oder nicht, wurden diese sowohl nach der Methode der Bielschowsky-Versilberung als auch nach immunhistochemischer Färbung mikroskopisch untersucht. Die zweifache Untersuchung auf Tau-Läsionen er-

folgte, da die Silberfärbung und die Immunhistochemie zum Teil unterschiedliche tau-positive Strukturen anfärben.¹⁷⁴ Bei anfänglicher Tau-Pathologie bildet sich noch lösliches, hyperphosphoryliertes Tau-Protein innerhalb der Neurone. Diese nicht-argyrophilen Pre-Tangles können nur mittels Immunhistochemie dargestellt werden. Die im weiteren Verlauf durch Vernetzung und Aggregation des Tau-Proteins entstehenden neurofibrillären Tangles sind sowohl in der Versilberung als auch immunhistochemisch sichtbar. Nach dem Zelltod des Neurons bleibt das fibrilläre Material im Gewebe als extraneuronale Ghost-Tangles sichtbar, die Immunreaktivität nimmt mit der Zeit ab und auch die Argyrophilie ist im Verlauf weniger stark ausgeprägt.^{74–76,79} In der vorliegenden Arbeit zeigte sich lediglich eine moderate Korrelation zwischen den beiden Parametern Braak-Score und immunoreaktiven Tau-Läsionen, die damit erklärbar ist.

Der quantitative Vergleich von Tau-Ablagerungen bei Suizidenten und Kontrollen ergab weder bezüglich des modifizierten Braak-Scores noch bei der Anzahl von immunreaktiven Tau-Läsionen einen signifikanten Unterschied. Bisherige vergleichbare Untersuchungen hierzu sind begrenzt auf die bereits eingangs erwähnten zwei Fall-Kontrollstudien von Peisah et al.²³ und Rubio et al.²², die sich beide ausschließlich der Alzheimer-Erkrankung gewidmet haben. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Gegensatz zu der Schlussfolgerung von Rubio und Kollegen. Peisah et al. fanden unter Suizidenten keine erhöhte Prävalenz von AD-typischer Neuropathologie. Diese Aussage wird durch die Ergebnisse dieser Studie, zumindest in Hinblick auf die Tau-Ablagerungen, unterstützt. Des Weiteren kann ergänzt werden, dass es nach diesen Ergebnissen auch bezüglich anderer Tauopathien, wie CTE oder FTLD, keinen Hinweis auf eine Überrepräsentation unter Suizidenten gibt.

5.2 Limitationen der Studie

Ein wichtiger Einflussfaktor für die Ergebnisse ist die Wahl der Färbemethode. Insbesondere bei den Silberfärbungen gibt es verschiedene Möglichkeiten, die Tau-Ablagerungen darzustellen, wobei die unterschiedlichen Methoden verschiedenartige Tau-Läsionen färben.¹⁷⁵ Während aus 3R-Tau bestehende Läsionen wie die Pick-Körperchen bei der FTLD-tau vom Pick-Typ besonders gut durch die Campbell-Switzer Färbung dargestellt werden können, färbt die Gal-

lyas-Methode vor allem 4R-Tau-Läsionen. Diese kommen z.B. bei der CBD, der PSP oder der AGD vor.^{176,177} Neurofibrilläre Tangles enthalten sowohl 3R- als auch 4R-Tau, zum Teil in unterschiedlichen Anteilen.⁷⁷ Diese Läsionen sind somit mit verschiedenen Silberfärbungen darstellbar. Die Gallyas-Silberfärbung gilt als besonders sensitiv in der Detektion von NFT. Daher wurde diese auch als Standardmethode für das Braak-Staging der Alzheimer-Erkrankung festgelegt.^{154,157} Auch die Bielschowsky-Versilberung kann zur Darstellung der NFT genutzt werden, Harding et al. fanden in ihrer Studie gleichwertige Ergebnisse zur Gallyas-Färbung.¹⁷⁸ Die Bielschowsky-Färbung hat zudem den Vorteil, dass sie sowohl 3R- als auch 4R-Tau anfärbt. Da in die Auswertung dieser Studie jegliche Tau-Ablagerungen einbezogen werden sollten, wurde hier die modifizierte Bielschowsky-Silberfärbung verwendet.

Eine deutliche Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass nicht das gesamte Hirn, sondern lediglich einzelne Bereiche untersucht werden konnten. Somit musste der ursprünglich von Braak und Braak entwickelte Braak-Score⁸³ modifiziert werden. Ob dieser modifizierte Braak-Score eine valide Einschätzung der Tau-Pathologie gewährleistet, ist bisher nicht getestet worden. Da die Ergebnisse jedoch auf einem Vergleich von Suizidenten und Kontrollen beruhen und beide Gruppen nach diesem modifizierten Score ausgewertet wurden, kann angenommen werden, dass die Ergebnisse durch diesen Umstand nicht beeinträchtigt wurden.

Ebenfalls dadurch, dass nicht das gesamte Hirn der Suizidenten und Kontrollen untersucht werden konnte, konnte keine Untersuchung auf eine krankheitsspezifische Verteilung der Tau-Ablagerungen im Sinne einer Differenzierung der verschiedenen Tauopathien erfolgen. Da die Suizid- und Kontrollfälle retrospektiv aus dem Archiv der Rechtsmedizin ausgewählt wurden und die untersuchten Hirnpräparate somit im Rahmen von rechtsmedizinischen Routine-sektionen entnommen wurden, sind nicht regelhaft die exakt äquivalenten Hirnareale vorhanden gewesen. Da Tau-Ablagerungen für gewöhnlich in verschiedenen Bereichen des Hirns vorkommen und bei einigen Tauopathien, unter anderem bei der CTE und der Alzheimer-Demenz, oft primär die kortikalen Regionen betroffen sind, wird das Risiko, in der vorliegenden Studie eine signifikante Tau-Ablagerung zu übersehen, als eher gering eingeschätzt. Es besteht jedoch das Risiko, dass dadurch Tau-Ablagerungen nicht berücksich-

tigt wurden, die nicht ubiquitär vorkommen, sondern vorwiegend in bestimmten Hirnregionen.

Die Frage, ob bestimmte Tauopathien mit einem erhöhten Suizidrisiko einhergehen, lässt sich somit aufgrund der vorliegenden Studie nicht beantworten. Zur Beantwortung dieser Frage wären prospektive Follow-up-Studien an größeren Kohorten von Patienten mit gesicherten neurodegenerativen Erkrankungen notwendig.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht den Zusammenhang zwischen neurodegenerativen Veränderungen im Sinne von Ablagerungen aus pathologischem Tau-Protein und der Wahrscheinlichkeit, einen Suizid zu begehen.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde Hirngewebe von Suizidenten und alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen bezüglich des Vorhandenseins von zerebralen Tau-Ablagerungen verglichen. Zur neuropathologischen Untersuchung der Hirne erfolgte die HE-Färbung, zur Darstellung der Tau-Ablagerungen eine modifizierte Bielschowsky-Versilberung sowie die immunhistochemische Färbung mit einem Antikörper gegen hyperphosphoryliertes Tau (AT8). Weitere berücksichtigte Aspekte der Studie sind das Hirngewicht, die gewählte Suizidmethode und die Todesursachen der Kontrollgruppe. In die Auswertung wurden 162 Fall-Kontroll-Paare (108 männlich, 54 weiblich) zwischen 11 und 96 Jahren aufgenommen. Die häufigste Suizidmethode war das Erhängen, harte Suizidmethoden wurden im Vergleich zu weichen Suizidmethoden von Männern bevorzugt. In der Kontrollgruppe machten Herz-Kreislaufkrankungen die Haupttodesursache aus. Der Vergleich des Hirngewichts zeigte, auch in geschlechtergetrennter Untersuchung, keinen signifikanten Unterschied zwischen Suizidenten und Kontrollen. Auch fand sich kein signifikanter Unterschied im Hirngewicht in Abhängigkeit der gewählten Suizidmethode.

Bei der Untersuchung der Tau-Ablagerungen fanden sich lediglich neurofibrilläre Tangles und Neuropil-Fäden. Diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Suizidenten und Kontrollen, auch nicht nach Stratifizierung der Gruppen um das mediane Alter. In einer multivariaten Analyse war weder Alter, Geschlecht, Hirngewicht, modifizierter Braak-Score noch NFT- oder NT-Zahl ein signifikanter Prädiktor für den Suizidstatus.

Zusammenfassend zeigte sich unter den Suizidenten keine Überrepräsentation von Personen mit Tau-Ablagerungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Somit scheinen Tau-Ablagerungen per se kein Risikofaktor für Suizid zu sein.

6.1 Abstract

This study investigates a possible relation between the odds of committing suicide and the presence of cerebral Tau-pathology to answer the question, if people with those cerebral neurodegenerative changes are more frequent among suicides.

In a retrospective case-control-study cerebral tissue of suicides was analysed for the presence of Tau-deposits and compared to an age- and sex-matched control group. To evaluate general neuropathologic changes a haematoxylin-eosin staining was used, Tau-deposits were visualized by Bielschowsky-silver-staining and immunostaining with antibodies (AT8) against hyperphosphorylated Tau-protein. Further aspects in this study were brain weight, chosen suicide method and cause of death in the control group.

162 case-control-pairs aged 11 to 96 years were included in the evaluation, each consisting of 108 male and 54 female. The most common suicide method was hanging. Men tended to prefer „hard“ suicide methods while women used approximately as often „hard“ as „soft“ suicide methods. In the control group the most common cause of death was cardiovascular disease. Comparison of the brain weight was evaluated separated by gender and showed no significant difference between suicides and controls. When analysing brain weight as subject to chosen suicide method there also was no significant difference. Concerning cerebral Tau-pathology only neurofibrillary tangles and neuropil threads were found. The comparison between suicides and controls revealed no statistical significant difference, even not after stratification by median age in a younger and an older group. In a multivariate analysis none of the parameter age, sex, brain weight, modified Braak-score or NFT-/NT-count were a significant predictor for suicide.

In summary suicides did not show more cerebral Tau-pathology in comparison to the control group which leads to the conclusion that Tau-deposits are not per se a risk factor for suicide.

7 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| AD | Alzheimer-Demenz / Alzheimer-Erkrankung |
| Aqua dest. | Destilliertes Wasser |
| AGD | Arygophilic Grain Disease = Silberkornkrankheit |
| CI | Konfidenz-Intervall |
| CBD | Kortikobasale Degeneration |
| CTE | Chronisch-traumatische Enzephalopathie |
| DAB | Diaminobenzidin |
| FTD | Frontotemporale Demenz |
| FTLD | Frontotemporale Lobärdegeneration |
| HE | Hämatoxylin-Eosin |
| HG | Hirngewicht |
| MAP(T) | Mikrotubulus-assoziiertes Protein (Tau) |
| MCI | Mild Cognitive Impairment = leichte kognitive Beeinträchtigung |
| NFT | Neurofibrillary Tangle = Neurofibrilläres Bündel |
| NT | Neurofibrillary Threads = Neuropil-Fäden |
| OR | Odd's Ratio |
| PAP | Peroxidase-Antiperoxidase |
| PSP | Progressive Supranukleäre Blickparese |
| SD | Standard Deviation = Standardabweichung |
| SUDEP | Sudden Unexpected Death in Epileptic Patients = plötzlicher unerwarteter Tod bei Epileptikern |
| VKU | Verkehrsunfall |
| WHO | World Health Organisation = Weltgesundheitsorganisation |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

8 Literaturverzeichnis

1. Grupp MO. Aggressive Persönlichkeitsmerkmale bei suizidalem Verhalten. Medizinische Dissertation, Ludwig-Maximilian-Universität München. 2009. (Online im Internet.) URL: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/10660/1/Grupp_Marc_Oliver.pdf (Stand 04.07.2018, 14:34).
2. Möller HJ. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2003;(418):73-80.
3. World Health Organisation. Preventing suicide: A global imperative. 2014. (Online im Internet.) URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/131056/1/9789241564779_eng.pdf?ua=1&ua=1 (Stand 04.07.2018, 14:38).
4. Statistisches Bundesamt Destatis. Zahl der Todesfälle im Jahr 2014 um 2,8 % gesunken. 2015. (Online im Internet.) URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/12/PD15_465_232.html (Stand 10.08.2016, 12:40).
5. Fiedler G. Nationales Suizid Präventionsprogramm für Deutschland - Suizide 2013. 2015. (Online im Internet.) URL: <http://www.suizidpraevention-deutschland.de/informationen/suizide-2013.html> (Stand 04.07.2018, 14:42).
6. Rübenach SP. Todesursache Suizid. *Stat Bundesamt • Wirtschaft und Stat 10/2007.* 2007:960-972.
7. Bochnik H. Verzweiflung. Randzonen menschlichen Verhaltens. *Beiträge Zur Psychiatrie Und Neurologie.* Enke, Stuttgart; 1962.
8. Hung GC-L, Kwok C-L, Yip PS, Gunnell D, Chen Y-Y. Predicting suicide in older adults - a community-based cohort study in Taipei City, Taiwan. *J Affect Disord.* 2014;172C:165-170. doi:10.1016/j.jad.2014.09.037.
9. Schneider B, Lukaschek K, Baumert J, Meisinger C, Erazo N, Ladwig K-H. Living alone, obesity, and smoking increase risk for suicide independently of depressive mood findings from the population-based MONICA/KORA Augsburg cohort study. *J Affect Disord.* 2014;152-154:416-21. doi:10.1016/j.jad.2013.10.007.
10. Kontaxakis VP, Christodoulou GN, Mavreas VG, Havaki-Kontaxaki BJ.

- Attempted suicide in psychiatric outpatients with concurrent physical illness. *Psychother Psychosom*. 1988;50(4):201-6. doi: 10.1159/000288121.
11. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33(3):395-405. PMID: 12701661.
 12. Evenson RC, Wood JB, Nuttall EA, Cho DW. Suicide rates among public mental health patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1982;66(3):254-64. PMID: 7136842.
 13. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205-28. PMID: 9229027.
 14. Isometsä ET, Henriksson MM, Aro HM, Heikkinen ME, Kuoppasalmi KI, Lönnqvist JK. Suicide in major depression. *Am J Psychiatry*. 1994;151(4):530-6. doi:10.1176/ajp.151.4.530.
 15. Pompili M, Ruberto A, Girardi P, Tatarelli R. Suicidality in DSM IV cluster B personality disorders. An overview. *Ann Ist Super Sanita*. PMID: 15815115.
 16. Chiu HF, Lam LC, Pang AH, Leung CM, Wong CK. Attempted suicide by Chinese elderly in Hong Kong. *Gen Hosp Psychiatry*. 1996;18(6):444-7. PMID: 8937913.
 17. Draper B, MacCuspie-Moore C, Brodaty H. Suicidal ideation and the "wish to die" in dementia patients: the role of depression. *Age Ageing*. 1998;27(4):503-7. PMID: 9884008.
 18. Margo GM, Finkel JA. Early dementia as a risk factor for suicide. *Hosp Community Psychiatry*. 1990;41(6):676-8. PMID: 2361677.
 19. Ferris SH, Hofeldt GT, Carbone G, Masciandaro P, Troetel WM, Imbimbo BP. Suicide in two patients with a diagnosis of probable Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13(2):88-90. PMID: 10372951.
 20. Vega U, Kishikawa Y, Ricanati E, Friedland RP. Suicide and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(4):484-5. PMID: 12095909.
 21. Lim WS, Rubin EH, Coats M, Morris JC. Early-stage Alzheimer disease represents increased suicidal risk in relation to later stages. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19(4):214-9. PMID: 16327348.

22. Rubio A, Vestner AL, Stewart JM, Forbes NT, Conwell Y, Cox C. Suicide and Alzheimer's pathology in the elderly: a case-control study. *Biol Psychiatry*. 2001;49(2):137-145. doi:10.1016/S0006-3223(00)00952-5.
23. Peisah C, Snowden J, Gorrie C, Kril J, Rodriguez M. Investigation of Alzheimer's disease-related pathology in community dwelling older subjects who committed suicide. *J Affect Disord*. 2007;99(1-3):127-32. doi:10.1016/j.jad.2006.08.030.
24. Nishida N, Hata Y, Yoshida K, Kinoshita K. Neuropathologic features of suicide victims who presented with acute poststroke depression: significance of association with neurodegenerative disorders. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(5):401-10. doi:10.1097/NEN.0000000000000184.
25. Wiener J, Moran MT, Haut MW. Completed suicide in a case of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(4):289-92. doi:10.2217/nmt.15.24.
26. Alberici A, Cottini E, Cosseddu M, Borroni B, Padovani A. Suicide risk in frontotemporal lobe degeneration: to be considered, to be prevented. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26(2):194-6. doi:10.1097/WAD.0b013e3182223254.
27. Jimenez F. Warum Kopfstöße im Sport extrem gefährlich sind. *Die Welt*. 2012. (Online im Internet.) URL: <http://www.welt.de/gesundheit/article106402514/Warum-Kopfstoesse-im-Sport-extrem-gefaehrlich-sind.html> (Stand 04.07.2018, 14:55)
28. Laskas JM. Bennet Omalu, Concussions, and the NFL: How One Doctor Changed Football Forever. *GQ Mag*. 2009. (Online im Internet.) URL: <http://www.gq.com/story/nfl-players-brain-dementia-study-memory-concussions>. (Stand 04.07.2018, 14:57)
29. Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, Kamboh MI, Hamilton RL, Wecht CH. Chronic traumatic encephalopathy in a National Football League player. *Neurosurgery*. 2005;57(1):128-34-34. PMID: 15987548.
30. Omalu BI, DeKosky ST, Hamilton RL, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II. *Neurosurgery*. 2006;59(5):1086-92-3. doi:10.1227/01.NEU.0000245601.69451.27.

31. Omalu BI, Fitzsimmons RP, Hammers J, Bailes J. Chronic traumatic encephalopathy in a professional American wrestler. *J Forensic Nurs.* 2010;6(3):130-6. doi:10.1111/j.1939-3938.2010.01078.x.
32. Omalu BI, Hamilton RL, Kamboh MI, DeKosky ST, Bailes J. Chronic traumatic encephalopathy (CTE) in a National Football League Player: Case report and emerging medicolegal practice questions. *J Forensic Nurs.* 2010;6(1):40-6. doi:10.1111/j.1939-3938.2009.01064.x.
33. Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, et al. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes. *Neurosurgery.* 2011;69(1):173-83; discussion 183. doi:10.1227/NEU.0b013e318212bc7b.
34. Omalu BI, Bailes J, Hammers JL, Fitzsimmons RP. Chronic traumatic encephalopathy, suicides and parasuicides in professional American athletes: the role of the forensic pathologist. *Am J Forensic Med Pathol.* 2010;31(2):130-2. doi:10.1097/PAF.0b013e3181ca7f35.
35. Maroon JC, Winkelman R, Bost J, Amos A, Mathyssek C, Miele V. Chronic traumatic encephalopathy in contact sports: a systematic review of all reported pathological cases. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117338. doi:10.1371/journal.pone.0117338.
36. Iverson GL, Gardner AJ, McCrory P, Zafonte R, Castellani RJ. A critical review of chronic traumatic encephalopathy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;56:276-293. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.008.
37. Iverson GL. Chronic traumatic encephalopathy and risk of suicide in former athletes. *Br J Sports Med.* 2014;48(2):162-5. doi:10.1136/bjsports-2013-092935.
38. Wortzel HS, Shura RD, Brenner LA. Chronic traumatic encephalopathy and suicide: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2013;2013:424280. doi:10.1155/2013/424280.
39. Levin B, Bhardwaj A. Chronic traumatic encephalopathy: a critical appraisal. *Neurocrit Care.* 2014;20(2):334-44. doi:10.1007/s12028-013-9931-1.
40. Pivtoraiko V, Roth K. Cell Death and Neurodegeneration. 2011. In: *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders.* Editors: Dickson DW, Weller R, 2. Auflage.:

- Blackwell Publishing Ltd; 2011:6-9.
41. WHO. Active Ageing: A Policy Framework. *Ageing Male*. 2002;5(1):1-37. doi:10.1080/713604647.
 42. Agguzi A, Kana V. Protein Aggregation in Neurodegeneration. 2011 In: *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. Editors: Dickson D, Weller R, 2. Auflage, Blackwell Publishing Ltd; 2011:13-17.
 43. Dickson DW. Introduction to Neurodegeneration. 2011 In: *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. Editors: Dickson D, Weller R, 2. Auflage, Blackwell Publishing Ltd; 2011:3-5.
 44. Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol*. 1977;116(2):207-25. PMID: 599557.
 45. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. 1998;2236(98):428-433. PMID : 9786340.
 46. Billingsley ML, Kincaid RL. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem J*. 1997;323 (Pt 3):577-91. PMID: 9169588.
 47. Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol*. 1985;101(4):1371-8. PMID: 3930508.
 48. Couchie D, Mavilia C, Georgieff IS, Liem RK, Shelanski ML, Nunez J. Primary structure of high molecular weight tau present in the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(10):4378-81. PMID: 1374898.
 49. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(11):4051-5. PMID: 3131773.
 50. Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry*. 1992;31(43):10626-33. PMID: 1420178.

51. Himmler A, Drechsel D, Kirschner MW, Martin DW. Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. *Mol Cell Biol*. 1989;9(4):1381-8. PMID: 2498649.
52. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J*. 1989;8(2):393-9. PMID: 2498079.
53. Goedert M, Jakes R. Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. *EMBO J*. 1990;9(13):4225-30. PMID: 2124967.
54. Hong M, Zhukareva V, Vogelsberg-Ragaglia V, et al. Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17. *Science*. 1998;282(5395):1914-7. PMID: 9836646.
55. Schweers O, Schönbrunn-Hanebeck E, Marx A, Mandelkow E. Structural studies of tau protein and Alzheimer paired helical filaments show no evidence for beta-structure. *J Biol Chem*. 1994;269(39):24290-7. PMID: 7929085.
56. Wille H, Drewes G, Biernat J, Mandelkow EM, Mandelkow E. Alzheimer-like paired helical filaments and antiparallel dimers formed from microtubule-associated protein tau in vitro. *J Cell Biol*. 1992;118(3):573-84. PMID: 1639844.
57. Cleveland DW, Hwo S-Y, Kirschner MW. Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly. *J Mol Biol*. 1977;116(2):227-247. doi:10.1016/0022-2836(77)90214-5.
58. Drubin DG, Kirschner MW. Tau protein function in living cells. *J Cell Biol*. 1986;103(6 Pt 2):2739-46. PMID: 3098742.
59. Delacourte A. Tau, a biological marker of neurodegenerative diseases. In: Duyckaerts C, ed. *Handbook of Clinical Neurology: Dementias*. Vol 89. 3. Auflage. Elsevier B.V.; 2008:161-172. doi:10.1016/S0072-9752(07)01215-8.
60. Carlier MF, Simon C, Cassoly R, Pradel LA. Interaction between

- microtubule-associated protein tau and spectrin. *Biochimie*. 1984;66(4):305-11. PMID: 6743699.
61. Correas I, Padilla R, Avila J. The tubulin-binding sequence of brain microtubule-associated proteins, tau and MAP-2, is also involved in actin binding. *Biochem J*. 1990;269(1):61-4. PMID: 2115775.
 62. Selden SC, Pollard TD. Phosphorylation of microtubule-associated proteins regulates their interaction with actin filaments. *J Biol Chem*. 1983;258(11):7064-71. PMID: 2115775.
 63. Waterman-Storer CM, Karki SB, Kuznetsov SA, et al. The interaction between cytoplasmic dynein and dynactin is required for fast axonal transport. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(22):12180-5. PMID: 9342383.
 64. Lee G, Newman ST, Gard DL, Band H, Panchamoorthy G. Tau interacts with src-family non-receptor tyrosine kinases. *J Cell Sci*. 1998;111 (Pt 2):3167-77. PMID: 9763511.
 65. Hwang SC, Jhon DY, Bae YS, Kim JH, Rhee SG. Activation of phospholipase C-gamma by the concerted action of tau proteins and arachidonic acid. *J Biol Chem*. 1996;271(31):18342-9. PMID: 8702475.
 66. Stoothoff WH, Johnson GW. Tau phosphorylation: physiological and pathological consequences. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1739(2-3):280-97. doi:10.1016/j.bbadis.2004.06.017.
 67. Lindwall G, Cole RD. Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly. *J Biol Chem*. 1984;259(8):5301-5. PMID: 6425287.
 68. Buée L, Bussièrè T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;33(1):95-130. PMID: 10967355.
 69. Duyckaerts C. Neuropathologic classification of dementias: Introduction. 2008 In: *Handbook of Clinical Neurology: Dementias*. Editor: Duyckaerts C, Elsevier B.V.; 2008:147-159.
 70. Ledesma MD, Medina M, Avila J. The in vitro formation of recombinant tau polymers: effect of phosphorylation and glycation. *Mol Chem Neuropathol*. 1996;27(3):249-58. PMID: 9147411.
 71. Wang J-Z, Xia Y-Y, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Abnormal

- hyperphosphorylation of tau: sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2013;33 Suppl 1:S123-39. doi:10.3233/JAD-2012-129031.
72. Iqbal K, Liu F, Gong C-X, Alonso ADC, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2009;118(1):53-69. doi:10.1007/s00401-009-0486-3.
 73. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr.* 1911;4(1):356-385. doi:10.1007/BF02866241.
 74. Baner C, Brunner C, Lassmann H, et al. Accumulation of abnormally phosphorylated tau precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1989;477(1-2):90-9. PMID: 2495152.
 75. Cras P, Smith MA, Richey PL, Siedlak SL, Mulvihill P, Perry G. Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 1995;89(4):291-5. PMID: 7610759.
 76. Uchihara T, Nakamura A, Yamazaki M, Mori O. Evolution from pretangle neurons to neurofibrillary tangles monitored by thiazin red combined with Gallyas method and double immunofluorescence. *Acta Neuropathol.* 2001;101(6):535-9. PMID: 11515780.
 77. Uchihara T. Pretangles and neurofibrillary changes: Similarities and differences between AD and CBD based on molecular and morphological evolution. *Neuropathology.* 2014;34(6):571-577. doi:10.1111/neup.12108.
 78. Braak H, Braak E. Neuropil threads occur in dendrites of tangle-bearing nerve cells. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1988;14(1):39-44. PMID: 2453810.
 79. Braak E, Braak H, Mandelkow EM. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathol.* 1994;87(6):554-67. PMID: 7522386.
 80. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschrift Psychiatr.* 1907;64:146-148. (Online im Internet.) URL: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10018028326/en/>. (Stand 10.10.2014, 18:25)
 81. Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Occurrence of neuropil

- threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett*. 1986;65(3):351-5. PMID: 2423928.
82. Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ. Comparative epitope analysis of neuronal cytoskeletal proteins in Alzheimer's disease senile plaque neurites and neuropil threads. *Lab Invest*. 1991;64(3):352-7. PMID: 1706004.1
 83. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59. PMID: 1759558.
 84. Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett*. 1987;76(1):124-7. PMID: 1759558.
 85. Tolnay M, Probst A. Argyrophilic grain disease. *Handb Clin Neurol*. 2008;89:553-63. doi:10.1016/S0072-9752(07)01251-1.
 86. Arima K. Ultrastructural characteristics of tau filaments in tauopathies: Immuno-electron microscopic demonstration of tau filaments in tauopathies. *Neuropathology*. 2006;26(5):475-483. doi:10.1111/j.1440-1789.2006.00669.x.
 87. Feany MB, Dickson DW. Widespread cytoskeletal pathology characterizes corticobasal degeneration. *Am J Pathol*. 1995;146(6):1388-96. PMID: 1759558.
 88. Komori T, Arai N, Oda M, et al. Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*. 1998;96(4):401-8. PMID: 9797005.
 89. Ludoph A, Sperfeld A, Collatz B, Storch A. Tauopathien – eine neue Kategorie degenerativer Hirnerkrankungen. *Nervenarzt*. 2001;72:78-85.
 90. Crowther RA. Straight and paired helical filaments in Alzheimer disease have a common structural unit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2288-92. PMID: 1706519.
 91. Crowther RA, Wischik CM. Image reconstruction of the Alzheimer paired helical filament. *EMBO J*. 1985;4(13B):3661-5. PMID: 2419127. s
 92. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative Tauopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2001;(24):1121-1159. doi:

- 10.116/annurev.neuro.24.1.1121.
93. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393(6686):702-5. doi:10.1038/31508.
 94. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 1998;43(6):815-25. doi:10.1002/ana.410430617.
 95. Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B. Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(13):7737-41. PMID: 9636220.
 96. Martin Prince A, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. 2015. (Online im Internet.) URL: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> (Stand 04.07.2018, 23:14)
 97. WHO, International AD. *WHO | Dementia: A Public Health Priority*. Geneve: World Health Organization; 2012. (Online im Internet.) URL: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ (Stand 20.10.2014, 17:35).
 98. Sherrington R, Rogaeve E, Li I, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375(6534):754-60. doi:10.1038/375754a0.
 99. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995;269(5226):973-7. PMID: 7638622.
 100. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-6. doi:10.1038/349704a0.
 101. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1206-9. PMID: 12933919.
 102. Davies L, Wolska B, Hilbich C, et al. A4 amyloid protein deposition and the diagnosis of Alzheimer's disease: prevalence in aged brains

- determined by immunocytochemistry compared with conventional neuropathologic techniques. *Neurology*. 1988;38(11):1688-93. PMID: 3054625.
103. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368(9533):387-403. doi:10.1016/S0140-6736(06)69113-7.
 104. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183-94. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
 105. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999;56(10):1233-9. PMID: 10520939.
 106. Hof PR, Archin N, Osmand AP, et al. Posterior cortical atrophy in Alzheimer's disease: analysis of a new case and re-evaluation of a historical report. *Acta Neuropathol*. 1993;86(3):215-23. PMID: 8213079.
 107. Baddeley A, Della Sala S, Papagno C, Spinnler H. Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology*. 1997;11(2):187-94. PMID: 9110326.
 108. Cahn DA, Salmon DP, Bondi MW, et al. A population-based analysis of qualitative features of the neuropsychological test performance of individuals with dementia of the Alzheimer type: implications for individuals with questionable dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3(4):387-93. PMID: 9260448.
 109. Faber-Langendoen K, Morris JC, Knesevich JW, LaBarge E, Miller JP, Berg L. Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol*. 1988;23(4):365-70. doi:10.1002/ana.410230409.
 110. Becker JT, Boller F, Lopez OL, Saxton J, McGonigle KL. The natural history of Alzheimer's disease. Description of study cohort and accuracy of diagnosis. *Arch Neurol*. 1994;51(6):585-94. PMID: 8198470.
 111. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(3):346-53. PMID: 8198470.
 112. Aarsland D, Cummings JL, Yenner G, Miller B. Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):243-7. PMID: 8561206.g

113. Wragg RE, Jeste D V. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1989;146(5):577-87. PMID: 2653053.
114. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):37-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7802118>. PMID: 7802118.
115. Gandy S. The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1121-9. doi:10.1172/JCI25100.
116. Masters CL, Beyreuther K. Molecular neuropathology of Alzheimer's disease. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(3A):410-2. PMID: 7763335.
117. Masliah E. Recent advances in the understanding of the role of synaptic proteins in Alzheimer's Disease and other neurodegenerative disorders. *J Alzheimers Dis*. 2001;3(1):121-129. PMID: 12214081.
118. Gomez-Isla T, Spire T, de Calignon A, Hyman BT. Neuropathology of Alzheimer's Disease. In: *Handbook of Clinical Neurology: Dementias*. Editors: Duyckarts C, Litvan I,3. Ausgabe, Elsevier B.V.; 2008:233-243.
119. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(7):709-35. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a9d503.
120. Crisco JJ, Wilcox BJ, Beckwith JG, et al. Head impact exposure in collegiate football players. *J Biomech*. 2011;44(15):2673-8. doi:10.1016/j.jbiomech.2011.08.003.
121. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: a potential late effect of sport-related concussive and subconcussive head trauma. *Clin Sports Med*. 2011;30(1):179-88. doi:10.1016/j.csm.2010.09.007.
122. Royal College of Physicians of London, Committee on Boxing. Report on the Medical Aspects of Boxing. 1969:11.
123. Roberts A. *Brain Damage in Boxers. A Study of the Prevalence of Traumatic Encephalopathy among Ex- Professional Boxers*. London:

- Pitman Medical and Scientific Publishing Co.; 1969.
124. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(Pt 1):43-64. doi:10.1093/brain/aws307.
 125. Rickels E, von Wild K, Wenzlaff P, Bock W. *Schädel-Hirn-Verletzung. Epidemiologie Und Versorgung. Ergebnisse Einer Prospektiven Studie*. München-Wien-New York: München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2006.
 126. Firsching R, Rickels E, Mauer UM, Sakowitz OW, Messing-Jünger M. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. 2015. (Online im Internet.) URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001l_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2016-06.pdf. (Stand 12.10.2017, 17:30)
 127. Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Arch Neurol*. 2012;69(10):1245-51. doi:10.1001/archneurol.2011.3747.
 128. Hof PR, Bouras C, Buée L, Delacourte A, Perl DP, Morrison JH. Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. *Acta Neuropathol*. 1992;85(1):23-30. PMID: 1285493.
 129. Geddes JF, Vowles GH, Nicoll JA, Révész T. Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathol*. 1999;98(2):171-8. PMID: 10442557.
 130. Schmidt ML, Zhukareva V, Newell KL, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2001;101(5):518-24. PMID: 11484824.
 131. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol*. 2001;58(11):1803-9. PMID: 11708987.
 132. Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(4):416-8. PMID: 8163988.
 133. Franczak M, Kerwin D, Antuono P. Frontotemporal Lobe Dementia. In:

- Alzheimer's Disease*. Editors: Ralph W. Richter, Brigette Zoeller Richter, Humana Press, Totowa, NJ; 2004:137-143. doi:10.1007/978-1-59259-661-4_14.
134. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58(11):1615-21. PMID: 12058088.
 135. Rosso SM, Kaat LD, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126(Pt 9):2016-22. doi:10.1093/brain/awg204.
 136. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*. 2002;180(2). (Online im Internet.) URL: <http://bjp.rcpsych.org/content/180/2/140.full-text.pdf+html>. (Stand 15.08.2017, 16:25)
 137. Galimberti D, Scarpini E. Frontotemporal Lobar Degeneration. In: Martin C, Preedy V, eds. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. 2nd ed. San Diego: Elsevier academic press; 2015:57-66. doi:10.1016/B978-0-12-407824-6.00006-9.
 138. van Swieten J, Rosso S. Epidemiology of Frontotemporal Dementia. *Adv Clin Neurosci Rehabil*. 2006;6(1):9-10. A
 139. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, Geschwind DH. Inheritance of Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol*. 1999;56(7):817. doi:10.1001/archneur.56.7.817.
 140. Takeda N, Kishimoto Y, Yokota O. Pick's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:300-16. doi:10.1007/978-1-4614-0653-2_23.
 141. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol*. 2007;114(1):31-38. doi:10.1007/s00401-007-0236-3.
 142. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54. PMID: 9855500.
 143. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55(3):335-46. doi:10.1002/ana.10825.

144. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons ZC, Neary D. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):323-32. PMID: 11181853.
145. Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, et al. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 1997;120 (Pt 6):1027-40. PMID: 9217686.
146. Pick A. Über die Beziehung der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr*. 1982;17:165-167.
147. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2004;56(3):399-406. doi:10.1002/ana.20203.
148. Morris HR, Khan MN, Janssen JC, et al. The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2001;58(11):1813-6. PMID: 11708988.2
149. Dickson DW. Neuropathology of Pick's disease. *Neurology*. 2001;56(11 Suppl 4):S16-20. PMID: 11402145.
150. Munoz DG, Dickson DW, Bergeron C, Mackenzie IRA, Delacourte A, Zhukareva V. The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2003;54 Suppl 5:S24-8. doi:10.1002/ana.10571.
151. Salib E, Tadros G. Brain weight in suicide. *Br J Psychiatry*. 2000;177(3). PMID: 11040888.
152. Hamilton SJ, McMahon RFT. Sudden death and suicide: a comparison of brain weight. *Br J Psychiatry*. 2002;181(1). PMID: 12091267
153. Dawson T, Neal J, Llewellyn L, Thomas C. *Neuropathological Techniques*. 1. Ausgabe. London: CRC Press; 2003.
154. Uchihara T. Silver diagnosis in neuropathology: principles, practice and revised interpretation. *Acta Neuropathol*. 2007;113(5):483-99. doi:10.1007/s00401-007-0200-2.
155. Yamamoto T, Hirano A. A comparative study of modified Bielschowsky, Bodian and thioflavin S stains on Alzheimer's neurofibrillary tangles. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1986;12(1):3-9. PMID: 2422580.
156. Garvey W, Fathi A, Bigelow F, Jimenez CL, Carpenter BF. Rapid, Reliable and Economical Silver Stain for Neurofibrillary Tangles and

- Senile Plaques. *J Histotechnol*. 1991;14(1):39-42.
doi:10.1179/his.1991.14.1.39.
157. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. 2006;112(4):389-404. doi:10.1007/s00401-006-0127-z.
 158. Alafuzoff I, Pikkarainen M, Arzberger T, et al. Inter-laboratory comparison of neuropathological assessments of beta-amyloid protein: a study of the BrainNet Europe consortium. *Acta Neuropathol*. 2008;115(5):533-46. doi:10.1007/s00401-008-0358-2.
 159. Porzig R, Singer D, Hoffmann R. Epitope mapping of mAbs AT8 and Tau5 directed against hyperphosphorylated regions of the human tau protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;358(2):644-649. doi:10.1016/j.bbrc.2007.04.187.
 160. Mullen RJ, Buck CR, Smith AM. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development*. 1992;116(1):201-11. PMID: 1483388.
 161. Ho KC, Roessmann U, Straumfjord J V, Monroe G. Analysis of brain weight. I. Adult brain weight in relation to sex, race, and age. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104(12):635-9. PMID: 6893659.
 162. Cipriani G, Vedovello M, Lucetti C, Di Fiorino A, Nuti A. Dementia and suicidal behavior. *Aggress Violent Behav*. 2013;18(6):656-659. doi:10.1016/j.avb.2013.07.016.
 163. Haw C, Harwood D, Hawton K. Dementia and suicidal behavior: a review of the literature. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(3):440-53. doi:10.1017/S1041610209009065.
 164. Peisah C, Snowden J, Kril J, Rodriguez M. Clinicopathological findings of suicide in the elderly: three cases. *Suicide Life Threat Behav*. 2007;37(6):648-58. doi:10.1521/suli.2007.37.6.648.
 165. Omalu B. Chronic traumatic encephalopathy. *Prog Neurol Surg*. 2014;28:38-49. doi:10.1159/000358761.
 166. Statistisches Bundesamt. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Suizide nach Altersgruppen - Statistisches Bundesamt (Destatis). 2015. (Online im Internet.) URL:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle_Suizid_ErwachseneKinder.html.
(Stand 12.10.2017, 12:24)

167. Handmann E. *Über Das Hirngewicht Des Menschen*. Leipzig: Veit&Comp; 1906.
168. Schiebler T, Schmidt W, Zilles K. *Anatomie*. 7. Ausgabe. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
169. Knight B. Examination of the brain. In: *Forensic Pathology*. 2. Ausgabe. Oxford: Oxford University Press; 1996:28-29.
170. Rössle R, Roulet FC. Mass und Zahl in der Pathologie. *Arch Neurol Psychiatry*. 1932;31(4):58.
doi:10.1001/archneurpsyc.1934.02250040215019.
171. Hartmann P, Ramseier A, Gudat F, Mihatsch MJ, Polasek W. Normal weight of the brain in adults in relation to age, sex, body height and weight. *Pathologe*. 1994;15(3):165-70. PMID: 8072950.
172. Balazic J, Marusic A. Apparent higher brain weight in suicide victims: possible reasons. *Psychol Rep*. 2002;90(1):236-8.
doi:10.2466/pr0.2002.90.1.236.
173. Zedler B, Flaig B, Ackermann H, Parzeller M, Bratzke H. Brain weight in completed suicide and other cases of death—comparison of recent and previous studies. *Int J Leg*. 2014;(128):295–301. doi:10.1007/s00414-013-0913-9.
174. Uchihara T. Silver diagnosis in neuropathology: Principles, practice and revised interpretation. *Acta Neuropathol*. 2007;113(5):483-499.
doi:10.1007/s00401-007-0200-2.
175. Munoz DG. Stains for the differential diagnosis of degenerative dementias. *Biotech Histochem*. 1999;74(6):311-20. PMID: 10768809.
176. Uchihara T, Tsuchiya K, Nakamura A, Akiyama H. Argyrophilic grains are not always argyrophilic--distinction from neurofibrillary tangles of diffuse neurofibrillary tangles with calcification revealed by comparison between Gallyas and Campbell-Switzer methods. *Acta Neuropathol*. 2005;110(2):158-64. doi:10.1007/s00401-005-1031-7.
177. Uchihara T, Tsuchiya K, Nakamura A, Akiyama H. Silver staining profiles distinguish Pick bodies from neurofibrillary tangles of Alzheimer type:

- comparison between Gallyas and Campbell-Switzer methods. *Acta Neuropathol.* 2005;109(5):483-9. doi:10.1007/s00401-005-0988-6.
178. Harding AJ, Kril JJ, Halliday GM. Practical measures to simplify the Braak tangle staging method for routine pathological screening. *Acta Neuropathol.* 2000;99(2):199-208. PMID: 10672328.

9 Anhang / Materialliste

9.1 Entparaffinierung

| | |
|-------------------|-------------------------------|
| Xylol | SDS, #0750021 |
| Ethanol 100%, 96% | Apotheke UK Hamburg-Eppendorf |

9.2 Hämatoxylin-Eosin Färbung

Reagenzien

| | |
|--------------------------|-----------------------|
| Hämatoxylin nach Härris | Roth, #903.1 |
| Eosin | Merck, # 1.15935.0100 |
| HCl | Merck, # 1.09057.1000 |
| Xylol | SDS, # 0750021 |
| Phloxin V | Fluka, #28550 (5g) |
| Essigsäure, konzentriert | Riedel, #27225 |
| Sakura GLC | #468253 |

Lösungen

| | |
|-----------------------|--|
| Chlorwasserstoff | 2,5ml HCl 37%ig in 500ml Aqua dest |
| Stammlösung A | 3g Eosin gelblich, wasserlöslich in 300ml Aqua dest |
| Stammlösung B | 0,5g Phloxin B in 50ml Aqua dest |
| Eosin-Gebrauchslösung | 50ml Lösung A + 5ml Lösung B + 390ml Ethanol 96% + 2ml konzentrierte Essigsäure |

9.3 Bielschowsky Färbung

Reagenzien

| | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Bielschowsky for neurofibrils, Kit | Bio-Optica, #BIO 04-040805 |
| - Reagenz A | - Silbernitrat Lösung |
| - Reagenz B | - Silber Ammoniak Lösung |
| - Reagenz C | - Ammonium HyFoxid Lösung |
| - Reagenz D | - Formalin |
| - Reagenz E | - Hydrogennitrat |
| - Reagenz F | - Citratsäure |
| - Reagenz G | - Natriumthiosulfat |
| Alkohol, aufsteigende Reihe | Apotheke UK Hamburg-Eppendorf |
| Xylol | SDS, # 0750021 |
| Eukitt | Kindler |

Lösungen

| | |
|------------------|--|
| Reduktionslösung | 50ml Aqua dest + 10° Reagenz C + 10° Reagenz D + 8° Reagenz E + 8° Reagenz F |
|------------------|--|

9.4 Immunhistochemie

Reagenzien

| | |
|------------------------------|---|
| EZ Prep™ Konzentrat | Ventana Roche, 950-120 2L |
| 2x LCS (ready to use) | Ventana Roche, 650-010 2L |
| 2x SSC (Konzentrat) | Ventana Roche, 950-110 2L |
| Reaction buffer (Konzentrat) | Ventana Roche, 950-300 2L |
| CC1 (ready to use) | Ventana Roche, 950-124 2L |
| CC2 (ready to use) | Ventana Roche, 950-123 2L |
| Detection Kit für PAP | Ventana Roche, #760 500 bestehend aus: -25ml utraview Universal DAB Inhibitor -25ml utraview Universal DAB Multimer -25ml utraview Universal DAB Chromogen -25ml utraview Universal DAB H ₂ O ₂ -25ml utraview Universal DAB Copper |
| Bluing Reagent | Ventana Roche, #760-2037 |
| Hematoxylin | Ventana Roche, # 760-2021 |
| Amplifier A | Ventana Roche, # 253-2122 |
| Amplifier B | Ventana Roche, # 253-2123 |
| Protease 1 | Ventana Roche, # 760-2018 |
| Neu-N Antikörper | Chemicon MAB 337 (Verdünnung 1:50) |
| Tau-Protein Antikörper AT8 | Thermo MN1020 (Verdünnung 1:1500) |

Lösungen

| | |
|-----------------|--|
| EZ Prep | 18L Aqua dest + 2L EZ Konzentrat |
| 2x SSC | 10L Aqua dest + 2L 2xSSC Konzentrat |
| Reaction buffer | 18L Aqua dest. + 2L Reaction buffer |

10 Danksagung

Ganz besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Prof. Dr. Glatzel für die Ermöglichung der Arbeit und die wissenschaftliche Betreuung sowie meinem Betreuer PD Dr. Matschke, der für mich immer ein hilfreicher Ansprechpartner war. Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors bedanken, die mich bei der Arbeit im Labor angeleitet und unterstützt haben.

Zudem danke ich allen Freunden, die mich auf dem Weg der Dissertation begleitet und motiviert haben, sowie meinem Onkel Conrad für das Korrekturlesen.

Schließlich danke ich besonders meinen Eltern und meinem Bruder dafür, dass sie immer für mich da sind und mich jederzeit unterstützen.

11 Lebenslauf

Name: Julia Laura Maria Siegers
Geburtsdatum: 14. Oktober 1988
Geburtsort: Münster (Westf.)
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Eltern Ursula Paula Helene Siegers (geb. Schulz) und Franziskus Maria Siegers

Schulbildung

08/1995 – 08/1999 Hermann-Löns Grundschule, Gronau-Epe
08/1999 – 03/2007 Werner-von-Siemens Gymnasium Gronau (Westf.)
16.06.2007 Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2007 – 05/2014 Universität Hamburg, Studium der Humanmedizin
18.07.2014 Approbation als Ärztin

Promotionsstudium

Seit 10/2014 Universität Hamburg, Promotionsstudium
05/2013 Beginn der Dissertation am Institut für Neuropathologie unter der Betreuung von PD Dr. Jakob Matschke

Ärztliche Tätigkeit

01/2015 – 09/2016 Urologie, Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
09/2016 – 06/2017 Urologie, Asklepios Klinikum Harburg
seit 11/2017 Kardiologie, Albertinen-Krankenhaus Hamburg

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: