

Kurzbeschreibung der eingereichten Arbeiten

Bei der Alzheimer Krankheit (AD) kommt es zu einem stetig fortschreitenden Funktionsverlust von Nervenzellen entlang funktionell-anatomischer Systeme, die höheren kognitiven Fähigkeiten, insbesondere der Gedächtnisleistung, zugrunde liegen. Die cholinergen Zellgebiete des basalen Vorderhirns (BV), welche die wichtigste Quelle des Neurotransmitters Acetylcholin im menschlichen Gehirn darstellen, wurden bereits in frühen autopsischen Studien als eine Schlüsselregion AD-assoziiierter Neurodegeneration erkannt. Die medikamentöse Behandlung der Demenz bei AD beruht demnach auch überwiegend auf Pharmaka, welche der reduzierten Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin entgegenwirken. Hochauflösende bildgebende Verfahren wie die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) können die Ausbreitung der degenerativen Veränderungen im Gehirn im Verlauf der AD heutzutage mit zunehmendem Detail beim lebenden Menschen darstellen; sie tragen damit auch zu einer früheren Diagnose der Krankheit bei. Trotz ihrer zentralen Rolle bei der Entstehung der AD haben die cholinergen Kerngebiete des BV bisher allerdings nur wenig Beachtung in der bildgebenden Forschung gefunden, was vor allem auf ihre schwierige Lokalisierbarkeit in der MRT zurückzuführen ist.

Die vorgelegten Studien beschreiben eine neuartige MRT-basierte Methode zur Untersuchung der cholinergen BV-Degeneration, in der die Lokalisation der cholinergen Kerngebiete durch kombinierte MRT und anschließende Histologie eines Autopsiegehirns bestimmt wurde. Moderne Methoden der automatisierten digitalen Bildverarbeitung erlauben dabei selbst kleine Volumenveränderungen innerhalb des cholinergen BV zu detektieren und quantifizieren. Die Untersuchung der cholinergen Kerngebiete in hochaufgelösten MRT-Daten eines großen Probandenkollektivs, sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt, führte dabei zu neuen Erkenntnissen in Bezug auf das zeitliche Auftreten und das relative Ausmaß der BV-Degeneration im Verlauf der AD. So konnten wir in den vorgelegten Studien erstmals zeigen, dass es zwar bereits im Rahmen des normalen Alterungsprozesses zu einer Volumenabnahme des BV kommt, die AD-assoziierten Veränderungen die Alterseffekte aber deutlich übersteigen und bereits vor der klinischen Diagnose einer Demenz bei AD detektiert werden können. Regionale Vergleiche zeigten dabei, dass die cholinergen Kerngebiete des BV, nebst weiteren zentralen Gedächtnisstrukturen wie dem Hippocampus, zu den ersten Regionen gehören in denen nachweisbare strukturelle Veränderungen bei der AD auftreten. Interessanterweise war die Volumenabnahme des BV, im Gegensatz zum Hippocampus, bereits in den Frühstadien der Erkrankung mit einer Verschlechterung der generellen kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Die individuelle Quantifizierung des BV Volumens zeigte sich darüber hinaus auch nützlich als diagnostischer Marker der AD und erreichte eine Klassifikationsgüte von ca. 80% bei Patienten mit einer leichten Demenz bei AD. Damit war sie identisch mit der diagnostischen Aussage der volumetrischen Vermessung des Hippocampus, welcher bisher als der vielversprechendste MRT-Marker der AD gilt. Durch eine Kombination beider Marker konnte die diagnostische Genauigkeit sogar auf über 85% gesteigert werden.

Aus neurobiologischer Sicht trägt die MRT-basierte Untersuchung der BV Degeneration dazu bei, den relativen Einfluss der cholinergen Degeneration auf das Auftreten klinischer Symptome im Verlauf der AD zu untersuchen. Aus klinischer Sicht gewinnen wir mit dieser Messung einen wichtigen Biomarker in frühen Stadien der Erkrankung, der auch für die Vorhersage des Ansprechens auf eine cholinerge Therapie von Bedeutung sein kann.