

Kurzbeschreibung meines Disseratationsprojektes

Die Alzheimer Krankheit stellt die bei Weitem häufigste Ursache für eine Demenz im hohen Lebensalter dar. Manche Patienten können jedoch trotz relativ fortgeschrittener Alzheimer Pathologie im Gehirn eine unauffällige Hirnleistung zeigen. Dieses Phänomen relativ erhaltener Kognition bei gleichzeitig vorliegender Alzheimer Pathologie hat seither als „Reserve“ Einzug in die wissenschaftliche Literatur gefunden. Höhere Reserve wird dabei mit gewissen kognitiven und Lifestyle Faktoren wie bspw. Schulbildung, Intelligenz, beruflichen Anforderungen etc. assoziiert, also indirekt erfasst. Unklar bleibt jedoch bisher, was der Reserve auf neuronaler Ebene unterliegt, d.h. durch welche Hirnmechanismen Patienten mit höherer Schulbildung, Intelligenz etc. die Hirnleistung trotz Alzheimer Pathologie aufrechterhalten können.

Dieser zentralen Frage ging ich im Rahmen meiner Dissertation am Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung nach. Mittels funktionell kernspintomographischer Verfahren (fMRT) konnte ich dabei über mehrere Studien hinweg zeigen, dass höhere Reserve vermutlich mit einer stärkeren Vernetzung des linken Frontalkortex, spezifisch des Gyrus frontalis inferior assoziiert ist. Diese Hirnregion stellt eine wichtige Schaltstelle des so genannten kognitiven Kontrollnetzwerkes dar, welches bei zahlreichen kognitiven Aufgaben aktiv ist und in der Neurowissenschaft als zentral für die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit und Intelligenz gesehen wird. In einer ersten Arbeit (Franzmeier et al., *Neurology*, 2017) konnte ich zeigen, dass Alzheimer Patienten mit höherer Schulbildung in Ruheaktivität (sog. Resting-state fMRT) eine stärkere Vernetzung des linken Frontalkortex mit dem Rest des Gehirns aufweisen. Solch eine höhere Vernetzung prädiizierte wiederum eine relativ erhaltene Gedächtnisleistung bei gleichzeitig vorliegender pathologischer Stoffwechsellminderung im Gehirn, d.h. Reserve. Einen ähnlichen Effekt konnte ich in zwei weiteren Stichproben bei Patienten mit früher Alzheimer Krankheit replizieren (Franzmeier et al., *Frontiers in Aging Neurosci*, 2017). In einer weiteren Studie (Franzmeier et al., *J Alz Dis*, 2017) ließen wir Patienten während einer funktionellen Kernspintomographie Gesichter-Namenpaare lernen, um dem Gehirn direkt beim arbeiten zusehen zu können (sog. Task-fMRT). Passend zu den Vorbefunden fand ich auch hier, dass eine höhere globale Vernetzung des linken Frontalkortex mit dem Rest des Gehirns während der Lernaufgabe 1) mit höherer Ausbildungsdauer und 2) mit einer besseren Lernleistung relativ zum Ausmaß der Hirnschädigung assoziiert ist, d.h. Reserve. Um diese Befunde klinisch und wissenschaftlich verwendbar zu machen (z.B. zur individuellen Risikoprädiktion) entwickelte ich einen Reserve-Biomarker, der auf Basis funktioneller Kernspintomographie vollautomatisiert die Vernetzung des kognitiven Kontrollnetzwerkes und des linken Frontalkortex erfasst (Franzmeier et al., *Brain Imaging & Behav*, 2016). Der Vorteil eines solchen Reserve-Biomarkers besteht darin, dass die Reservemechanismen im Gehirn direkt erfasst werden und das individuelle Reserveniveau somit nicht indirekt durch Hilfsmaße wie Schulbildung oder Intelligenz geschätzt werden muss.

Zusammenfassend, konnte ich über mehrere Stichproben hinweg konsistent zeigen, dass eine stärkere Vernetzung des linken Frontalkortex dabei hilft die Hirnleistung trotz Alzheimer Pathologie im Gehirn relativ gut aufrecht zu erhalten und damit ein vielversprechendes neuronales Korrelat der Reserve darstellt. Auf Basis dieser Erkenntnis können zukünftige Studien darauf abzielen die Vernetzung des linken Frontalkortex zu fördern, bspw. mittels nicht-invasiver Hirnstimulation oder kognitiven Trainingsmethoden. Solch eine Förderung der Reservemechanismen könnte als sekundär präventiver Ansatz bei der Behandlung der Alzheimer Krankheit verwendet werden.