

## 1.7 Entdeckung der Synapsenpathologie: Ulrich, DeKoskey, Scheff, Terry, Lassmann

Einen ersten indirekten Hinweis auf einen Verlust von Synapsen in den Hirnen von Alzheimer-Patienten hatten Ende der 70er Jahre bereits Buell und Coleman gefunden. Sie hatten entdeckt, daß die Fähigkeit von Nervenzellen zur Aussprossung von nichtmyelinisierten Nervenzellfortsätzen (Dendriten), die ein Indikator der synaptischen Neubildungsfähigkeit ist, im normalen Alter bei zahlreichen Nervenzellen erhalten bleibt, bei Alzheimer-Patienten jedoch verlorengegangen ist (Buell und Coleman, 1979 und 1981).

Die erste direkte Untersuchung zur Synapsenpathologie der Alzheimer-Krankheit kam Ende der 80er Jahre aus der Arbeitsgruppe des Baseler Neuropathologen Jürg Ulrich, der zu den bedeutenden neuropathologischen Alzheimer-Forschern unserer Zeit zählt (Bertoni-Freddari et al., 1989). Die Baseler Studie beschrieb erstmals einen Rückgang der kortikalen Synapsendichte als morphologisches Korrelat der Alzheimer-Demenz. Nachfolgende Arbeiten aus den letzten Jahren konnten zeigen, daß der Synapsenverlust bei Alzheimer-Patienten signifikant über das Ausmaß hinausgeht, welches im Verlauf des normalen Alterns zu beobachten ist und daß die Abnahme der kortikalen Synapsendichte als das primäre morphologische Korrelat der Alzheimer-Demenz angesehen werden muß (DeKosky und Scheff, 1990; Honer et al., 1992; Masliah et al., 1991, 1992, 1993, 1994; Terry et al., 1991; Lassmann et al., 1992; Scheff und Price, 1993; Scheff et al., 1993; Zhan et al., 1993).

### Zusammenfassung

Die Abgrenzung der vaskulären Demenzformen von der senilen bzw. primär-degenerativen Demenz erfolgte Ende des 19. Jahrhunderts durch Otto Binswanger und Aloys Alzheimer. Kortikale Plaques wurden als morphologisches Korrelat der senilen Demenz erstmals durch den Wiener Neuropathologen Emil Redlich beschrieben. Alzheimer hielt die von ihm kurz darauf entdeckte neurofibrilläre Degeneration von Nervenzellen zunächst für das morphologische Korrelat einer eigenen präsenilen Demenzform. Kraepelin gab der mit Neurofibrillenbündeln einhergehenden Demenz daraufhin den Namen "Alzheimer'sche Erkrankung". Nachdem Alzheimer jedoch Plaques und Neurofibrillenbündel sowohl bei der präsenilen als auch bei der senilen Demenz gefunden hatte, gab er die Unterscheidung zwischen präseniler und seniler Demenz im Jahre 1911 wieder auf. Alzheimer fand Amyloid-Plaques auch in den Hirnen zahlreicher gesunder Personen. Er schrieb 1911, man müsse "doch wohl zu dem Schlusse kommen, daß die Drusen (synonym für Plaques, der Verfasser) nicht die Ursache der senilen Demenz, sondern nur eine Begleiterscheinung der senilen Involution des Zentralnervensystems sind". Da Plaques und andere degenerative Veränderungen nicht zwingend zu einer Demenz führen müssen, vermutete in den 40er Jahren erstmals David Rothschild, daß das Gehirn die Fähigkeit besitzt, biologische Alterungsvorgänge funktionell zu kompensieren, ein heute als "kognitive Reservekapazität" bezeichnetes Phänomen. Ende der 60er Jahre führte die "Newcastle-Studie" zu einer Renaissance der Plaque-Hypothese bei der Alzheimer-Demenz. Die Identifizierung des in Plaques enthaltenen  $\beta$ A4-Proteins und die erstmalige Klonierung des Amyloid-Prekursorproteins durch Benno Müller-Hilli und Konrad Beyreuther Mitte der 80er Jahre markiert den Beginn einer molekular orientierten Alzheimer-Forschung. Neuere Arbeiten, insbesondere der Arbeitsgruppen um Jürg Ulrich in Basel und um Robert Terry in San Diego zeigen, daß nicht die Ablagerung von Amyloid, sondern ein Rückgang der kortikalen Synapsendichte das entscheidende morphologische Korrelat der Alzheimer-Demenz ist.