

# Pathologische Veränderungen bei sporadischem Morbus Parkinson

Induziert ein neurotropes Pathogen die Erkrankung?

Von Heiko Braak  
und Kelly Del Tredici

Der Morbus Parkinson tritt in der Regel sporadisch auf und ist nach dem Morbus Alzheimer die häufigste degenerative Erkrankung des menschlichen Nervensystems. Sie ist bei nicht-menschlichen Wirbeltieren unbekannt und befällt außer dem Nervensystem keine anderen Organe. Wie bei vielen anderen Krankheiten auch erkennt der Kliniker nur die späten und bereits Symptome verursachenden Stadien des Morbus Parkinson. Spezielle Fehlfunktionen der Motorik, wie Hypokinese, Rigor, Ruhetremor weisen zwar auf die Erkrankung hin, können jedoch unter dem Bild eines »Parkinsonismus« auch bei anderen Krankheiten auftreten. Kennzeichnend dagegen ist ein eigenartiger pathologischer Prozess, der sich durch die Entwicklung von

Einschlusskörpern in Nervenzellen auszeichnet. Der Prozess beschränkt sich auf wenige

empfindliche Nervenzelltypen im zentralen, peripheren und enterischen Nervensystem. Die

Einschlusskörper entwickeln sich nicht spontan und erscheinen auch nicht regelmäßig

im Verlauf der Alterung des Nervensystems, selbst bei über Hundertjährigen nicht.

Man hat also Grund, sie als pathologische Bildungen zu betrachten, auch wenn sie anfänglich in nur geringer Dichte im Nervengewebe auftreten. Die frühen symptomfreien Stadien der

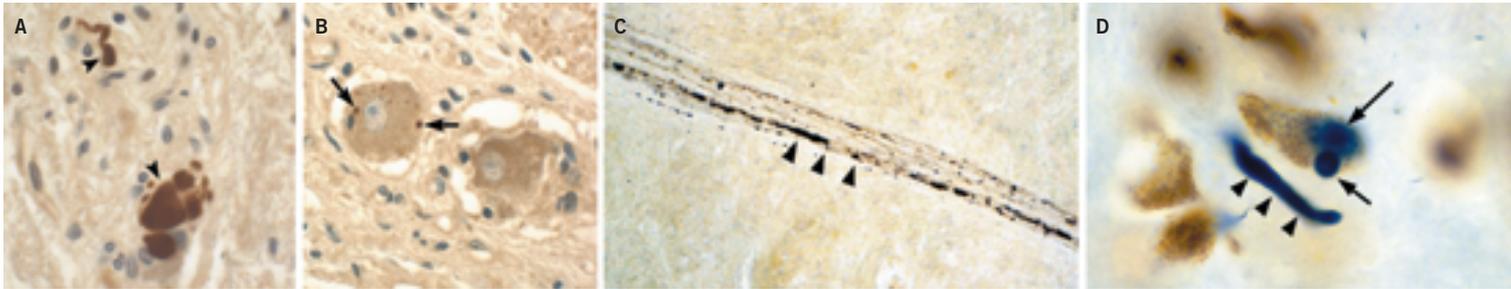
Krankheit lassen sich erst nach dem Tod der Patienten nachweisen. Wesentliche Kriterien

für die Stellung einer postmortalen Diagnose sind die Einschlusskörper. Wie sie sich entwickeln

und in den verschiedenen Stadien der Krankheit im Nervensystem ausbreiten, beschreiben

Prof. Dr. Heiko Braak und Dr. Dr. Kelly Del Tredici.

**1** Ergebnisse postmortaler Querschnittstudien legen nahe, dass der dem sporadischen Morbus Parkinson zugrunde liegende pathologische Prozess innerhalb des zentralen Nervensystems im dorsalen motorischen Vagus Kern beginnt und sich von dort in geordneter Reihenfolge und Richtung weiter ausbreitet (blaue Pfeile).



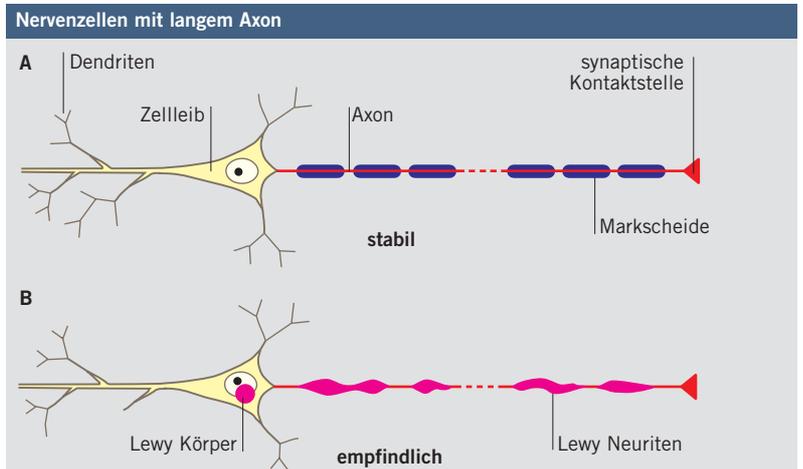
**2** Intraneuronale Einschlusskörper bei sporadischem Morbus Parkinson. Immunozytochemische Reaktionen gegen  $\alpha$ -Synuklein. A und B. Lewy Neuriten (Pfeilköpfe) und Lewy Körper (Pfeile) in Nervenzellen des enterischen Nervensystems. C und D. Lewy Neuriten in den Axonen des dorsalen motorischen Vaguskerne (Pfeilköpfe in C) sowie zwischen dopaminergen Nervenzellen der Substantia nigra (Pfeilköpfe in D). Diese Zellen enthalten in ihren Zelleibern neben Neuromelanin (feine braune Körner) auch blasse Körper als Vorstufe von Lewy Körpern (langer Pfeil in D) und reife Lewy Körper (kurzer Pfeil D).

Die Einschlusskörper bestehen zum größten Teil aus alpha-Synuklein, einem Protein, das in vielen Nervenzellen und dort überwiegend im Axon und seinen synaptischen Kontaktstellen vorkommt. Das im Zytoplasma lösliche und ungefaltete Protein bindet im Normalfall an Membranen axonaler Kontaktstellen. Das Protein ist potenziell gefährlich, weil es unter bestimmten, noch nicht ausreichend erforschten Umständen seine räumliche Struktur ändert. Dann verliert es seine Bindung an Membranen, liegt als freies Molekül im Zytoplasma vor und bildet in Teilbereichen eine starre beta-Faltblattstruktur aus. So verändert, neigt das Molekül zur Aggregation mit anderen, ebenfalls veränderten alpha-Synukleinmolekülen. Die entstehenden »Verklumpungen« (Aggregate) sind ungewöhnlich stabil, können von den zelleigenen Enzymsystemen nicht abgebaut werden und sammeln sich daher in den betroffenen Nervenzellen an. Aus kleineren Aggregaten entstehen längliche Lewy Neuriten in den Zellfortsätzen und kugelige Lewy Körper in den Zelleibern **2** **3** <sup>171</sup>.

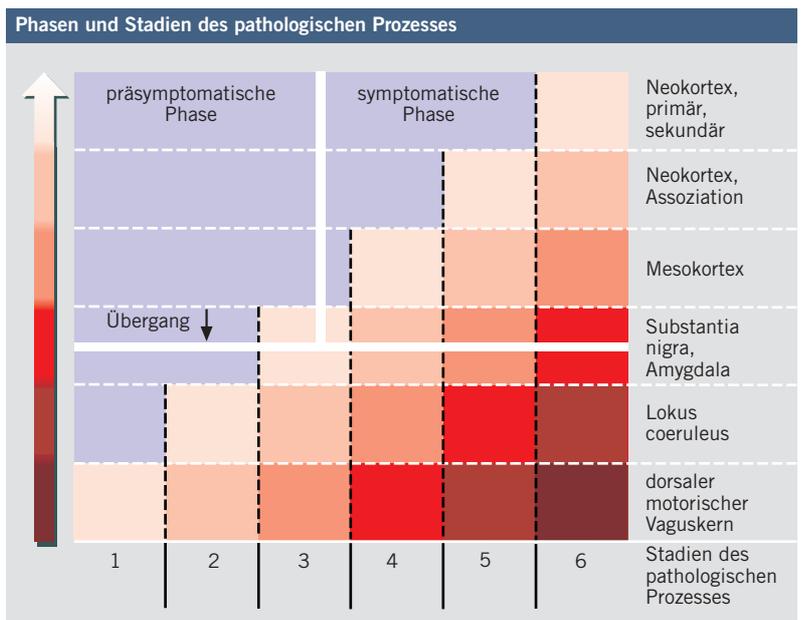
Viele Zellen überleben solche Veränderungen für eine gewisse Zeit (möglicherweise Jahre), verlieren jedoch wichtige Funktionen vorzeitig. In Teilbereichen des Nervensystems ergibt sich ein Verlust von Nervenzellen<sup>18/</sup>. Der pathologische Prozess induziert und unterhält aller Wahrscheinlichkeit nach auch die Entwicklung der klinischen Parkinson-Symptomatik. Er ist nicht nur für motorische Fehlfunktionen, sondern auch für die Ausbildung nicht-motorischer Symptome verantwortlich.

### Empfindliche Nervenzellen

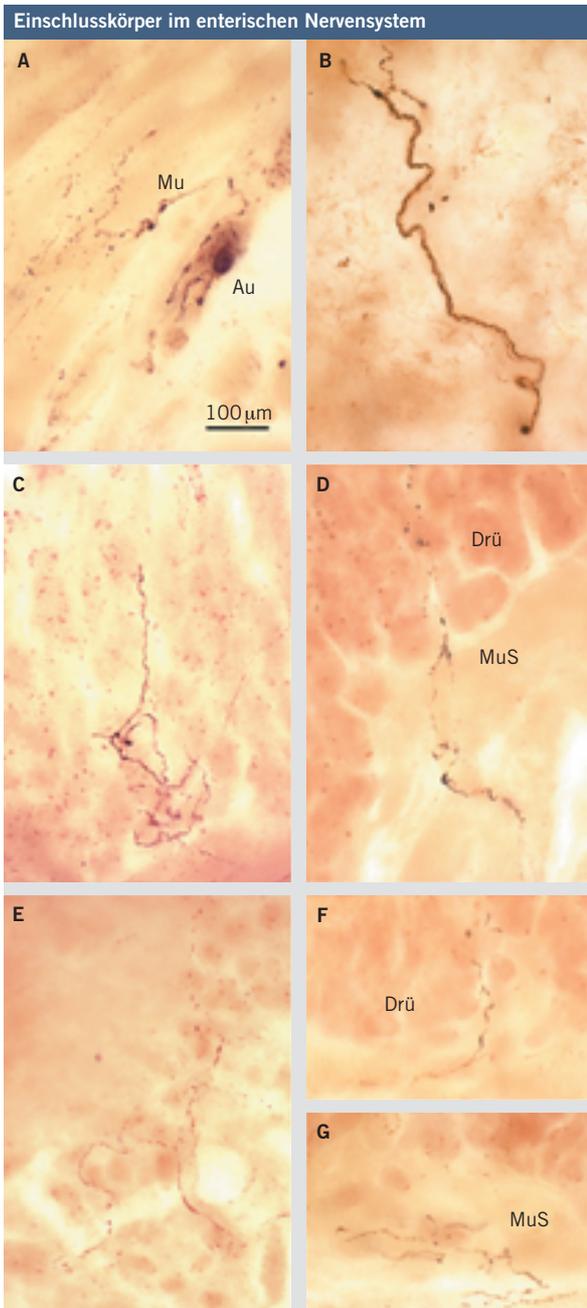
Nur wenige der zahlreichen Typen von Nervenzellen, die das menschliche Nervensystem aufbauen, sind in der Lage, die speziellen Einschlusskörper zu bilden. Für den Parkinson-Prozess empfindlich sind nur Nervenzellen mit einem im Verhältnis zur Größe ihres Zelleibes langen und dünnen Axon. Zellen mit kurzem Axon bleiben dagegen über den ganzen Verlauf der Krankheit frei von Veränderungen. Eine weitere Voraussetzung für die Entstehung der Einschlusskörper ist eine schwache



**3** Nervenzellen empfangen über den Zelleib und die von ihm ausgehenden dendritischen Zellfortsätze Informationen von anderen Nervenzellen und übertragen diese über einen speziell gebauten Fortsatz (Axon) und synaptische Kontaktstellen auf andere Nerven-, Muskel- oder Drüsenzellen (A). Viele Nervenzellen entsenden ein im Verhältnis zur Größe des Zelleibes langes Axon. Die Funktion dieser Zellen wird durch eine das Axon umhüllende Myelinscheide sehr verbessert. Im Verlauf des sporadisch auftretenden Morbus Parkinson entstehen die kennzeichnenden Einschlusskörper ausschließlich in Projektionsnervenzellen mit langem und zugleich gar nicht oder nur schwach ummarktem Axon (B). Nervenzellen mit einem kräftig ummarktem oder einem kurzen Axon bleiben verschont.



**4** In der präsymptomatischen Phase treten erstmals krankheitstypische pathologische Einschlusskörper auf. Eine klinische Diagnose ist erst in der symptomatischen Phase möglich.



**5** Immunocytochemische Darstellung von  $\alpha$ -Synuklein Aggregaten. Nervenzellen des in Magenwand liegenden Auerbachschen Geflechts (Au) enthalten Lewy Körper in ihren Zellleibern und Lewy Neuriten in ihren Axonen, die sich zwischen den äußeren Muskelzellen (Mu) der Magenwand verzweigen (A). Veränderte Axone lassen sich über weite Strecken durch die Magenwand verfolgen (B). Sie dringen bis zur Schleimhaut vor, stoßen durch die schleimhautreigene Muskelschicht (MuS) und breiten sich zwischen den Magendrüssen (Drü) aus. Hier liegen sie nur wenige Mikrometer von der Oberfläche (Außenwelt) entfernt (C–G).

oder womöglich ganz fehlende Umhüllung des Axons mit einer Markscheide **3**. Demzufolge sind alle Nervenzellen, deren Axon von einer dicken Markscheide geschützt wird **3**, resistent gegen die Entwicklung der Einschlusskörper. Eine Markscheide verbessert in vielfältiger Weise die Funktionstüchtigkeit der Nervenzelle. Unter anderem gewährt sie auch mechanischen Schutz und wirkt als Barriere gegen krankheitserregende Stoffe aus der Außenwelt wie Viren.

## Die Stadienhypothese

Frühe Stadien des pathologischen Prozesses zeigen ein noch geringes Ausmaß an Veränderungen, so dass die Erkrankung mit den derzeit zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln nicht erkannt werden kann. Daher wird zwischen einer präsymptomatischen und symptomatischen Phase unterschieden **4** <sup>/9/</sup>. Der Parkinsonspezifische Prozess schwelt also viele Jahre im Nervensystem, bevor Symptome auftreten.

Nach seinem Beginn, möglicherweise induziert durch einen noch unbekanntem krankheitsauslösenden und auf Nervenzellen gerichteten Stoff (ein neurotropes Pathogen), schreitet der pathologische Prozess langsam und unaufhaltsam voran. Von vorbestimmten Orten ausgehend, breitet sich die Krankheit in immer wiederkehrender Weise weiter aus **1**. Die so entstehenden Änderungen im Verteilungsmuster der Schäden unterliegen nur geringfügigen interindividuellen Schwankungen und ermöglichen daher eine Zuordnung individueller Autopsiefälle zu verschiedenen neuropathologischen Stadien **1** **4** <sup>/11/</sup>.

Bisher vorliegende, jedoch noch nicht systematisch erhobene Befunde lassen vermuten, dass der Parkinson-Prozess im enterischen Nervensystem, also in Nervengeflechten des Magen-Darm-Trakts, beginnt. Der Prozess könnte von dort das zentrale Nervensystem über den Nervus vagus erreichen und im weiteren Verlauf vom unteren Hirnstamm in basale Teile des Mittel- und Vorderhirns aufsteigen und sein Ende in der Hirnrinde finden **1** <sup>/11/</sup>, <sup>/4/</sup>.

## Das enterische Nervensystem als Schwachstelle

Von einigen Nervenzelltypen des enterischen Nervensystems ist bekannt, dass sie bei klinisch diagnostizierten Fällen von Morbus Parkinson typische Einschlusskörper entwickeln **2** <sup>/10/</sup>. In jüngster Zeit konnten wir dies auch für präsymptomatische Fälle zeigen <sup>/3/</sup>. Die Einschlusskörper lassen sich anfänglich in nur geringer Dichte in allen Teilabschnitten des Magens nachweisen. Fadenförmige Aggregate entstehen in dünnen, nicht von einer Markscheide umhüllten Axonen **5**, die sich häufig – von tiefen Schichten aus – bis in die Schleimhaut verfolgen lassen. Sie dringen durch die schleimhautreigene Muskelhaut und schicken Endäste frei in das Bindegewebe zwischen den schlauchförmigen Magendrüssen **5**. An diesem Ort liegen die Axone wenige Mikrometer von der inneren Oberfläche des Magens entfernt.

## Induziert ein neurotropes Pathogen die Veränderungen?

Die frühen Parkinson-Veränderungen an speziell diesem Ort werfen die Frage auf, ob nicht ein noch unbekanntes neurotropes Pathogen aus der Außenwelt den pathologischen Prozess auslöst **6**. Einmal in axonale Endverzweigungen aufgenommen, könnte ein solches Pathogen – im Axon aufsteigend – den Zellleib der vulnerablen Zelle erreichen. Von dort könnte es über synaptische Kontaktstellen auf Axone weiterer Nervenzellen übertragen werden **6** <sup>/2/</sup>. Im Normalfall benutzen Nervenzellen häufig diesen Weg, um Stoffe aufzuneh-

# "Join us in exploring new grounds"

## Cordis **Neurovascular** Scientific Award 2006

Cordis Neurovascular is glad to honor young scientists who contribute to the progress of **Interventional Neuroradiology**



### Submission guidelines

- ▶ Submit an **Original Work** in the field of Interventional Neuroradiology, accomplished in the 12 months before the deadline, including case reports and literature review.
- ▶ Deadline **September 30, 2006**.
- ▶ Papers should be written in English and sent in a pdf file to **cnvscientificaward@crdbe.jnj.com**.
- ▶ Submitters must be **35 years old** maximum at the deadline and reside in one of the following countries and regions:  
France, Belgium, Netherlands, Luxemburg, Germany, UK, Italy, Austria, Czech Republic, Egypt, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Middle East, Poland, Portugal, Russia, Scandinavia, South Africa, South Eastern Europe, Spain, Switzerland, Turkey.

### The Jury

The scientific committee members that will tribute the award are selected among the key experts of the INR community.

### The prize

- ▶ The winner of the Award will be given the possibility to spend two months as an observer in a centre experienced in advanced Interventional Neuroradiology techniques in the above mentioned countries and in a few centres in the U.S. A list of centres is available on request.  
Please send an e-mail to **cnvscientificaward@crdbe.jnj.com**

### For more information

Please contact your local Cordis Neurovascular Representative or address your requests or questions to the following e-mail address:

[cnvscientificaward@crdbe.jnj.com](mailto:cnvscientificaward@crdbe.jnj.com)

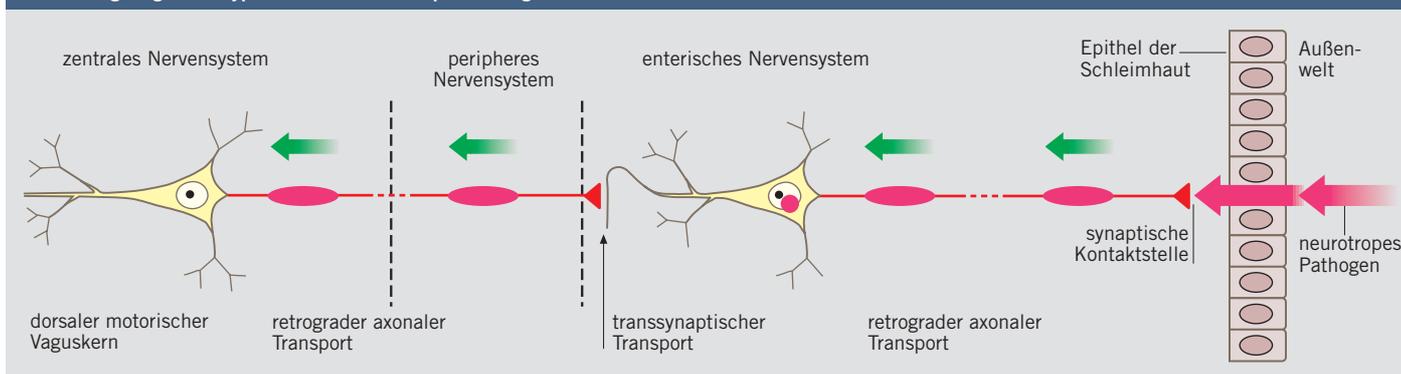
men, die für die Aufrechterhaltung vitaler Funktionen wichtig sind.

Solcherart vorgebahnte Wege machen sich jedoch auch ungebetene Gäste wie neurotrope Viren und unkonventionelle Pathogene (Prione) zunutze, um sich in einer Kette untereinander verbundener Nervenzellen auszubreiten<sup>15/</sup>. Aufgehalten werden sie unter anderem durch gut ausgebildete Markscheiden. Da die vulnerablen Nervenzellen des enterischen Nervensystems keine schützende Hüllstruktur besitzen, können neurotrope Pathogene hier leicht eindringen.

(Stadium 1 **7**). Die langen, nicht ummarkten Axone dieses Kerngebiets verbinden das zentrale Nervensystem mit peripheren Zielgebieten, unter anderem mit dem enterischen Nervensystem **8**.

Im zweiten Stadium verstärken sich die Veränderungen, und es entstehen zusätzliche Schäden in Nervenzellen der unteren Raphekerne, in großzelligen Bereichen der Formatio reticularis und im Lokus coeruleus, einem Kerngebiet mit diffusen Projektionen zu vielen Zielgebieten **7**. Alle im Stadium 2 erstmalig ergriffenen Kerngebiete entsenden auch absteigende Bahnen, die

Ausbreitungsweg eines hypothetischen neurotrophen Pathogens



**6** Möglicherweise löst ein noch unbekanntes neurotrope Pathogen aus der Außenwelt den Prozess aus. Sollte das Pathogen in der Lage sein, das Epithel der Schleimhaut zu durchbrechen, könnte es in dort liegende Axone aufgenommen werden. Von dort könnte der Faktor (den grünen Pfeilen folgend) mit rückläufigem axonalen Transport in den Zelleib verschleppt werden. Nach transsynaptischer Übertragung auf nachgeschaltete Nervenzellen könnte der Faktor dann über die langen Axone des dorsalen Vagus Kerns das zentrale Nervensystem erreichen.

Sollte das postulierte Pathogen die Epithelschicht der Magen- oder Darmschleimhaut auf irgendeine Weise überwinden können, wäre also der Weg frei von Nervenzellen des enterischen Nervensystems zu denen des zentralen Nervensystems **6**. Für einen solchen Angriff käme vor allem der Magen in Betracht, weil dessen Nervenzellen besonders dicht von Axonen des motorischen Vagus Kerns innerviert werden. Der Speisebrei und das möglicherweise in ihm enthaltene Pathogen verweilt für eine verhältnismäßig lange Zeit im Magen. Darüber hinaus ist die Schleimhaut des Magens häufig durch kleine Blutungen und chronische Infektionen geschwächt.

### Schäden im zentralen Nervensystem

Innerhalb des zentralen Nervensystems entstehen die ersten Einschlusskörper in der Regel an zwei Orten zugleich, nämlich im dorsalen motorischen Vagus Kern im unteren Hirnstamm und im Bereich des Riechkolbens<sup>11/14/16/</sup>. In den meisten Fällen schreitet der Prozess im Bereich des Riechkolbens nur langsam voran, so dass die Zerstörungen ihren eigentlichen Ausgangspunkt vom dorsalen motorischen Vagus Kern nehmen und, von hier aus aufsteigend, in immer weitere Bereiche des Gehirns eindringen **1**.

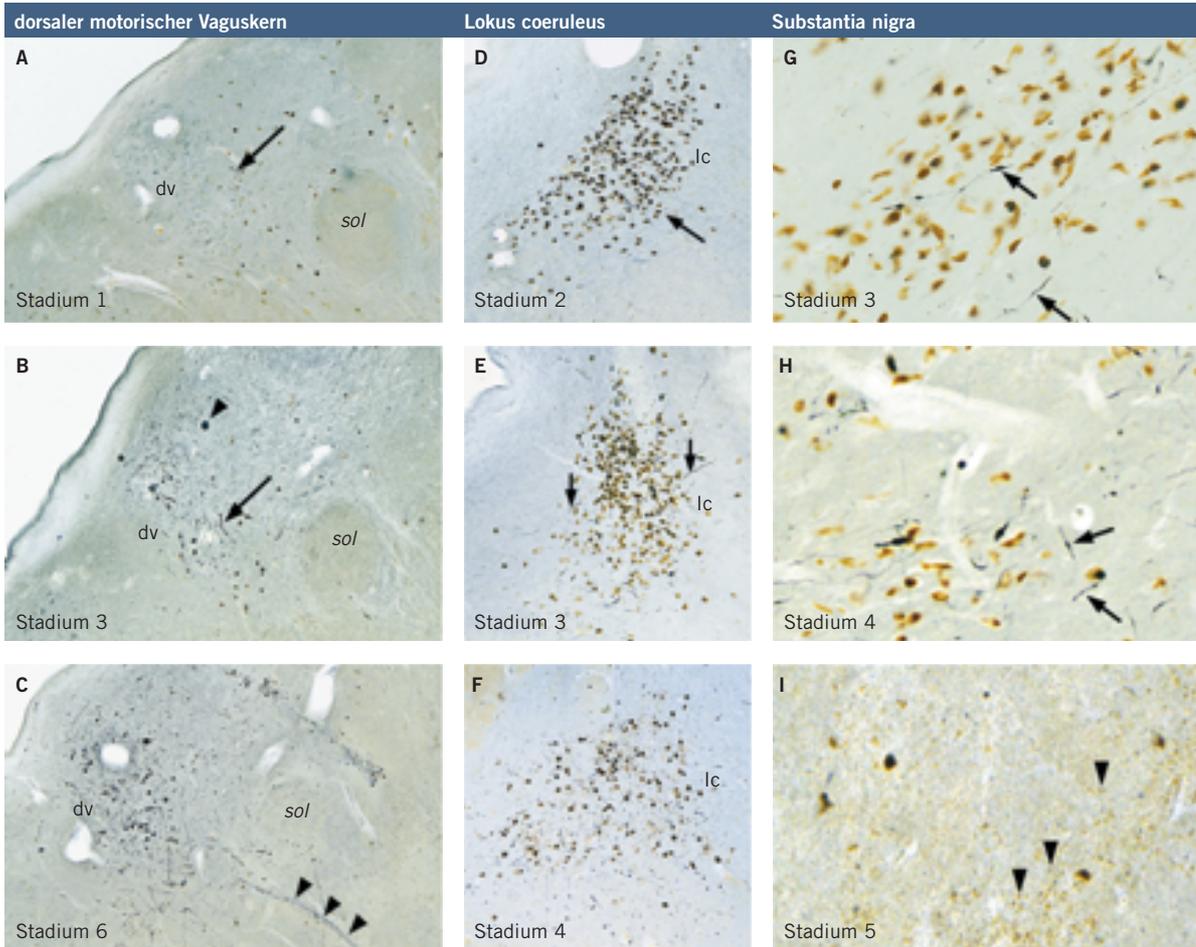
In der präsymptomatischen Phase erscheinen erste Einschlusskörper im dorsalen motorischen Vagus Kern

den dorsalen motorischen Vagus Kern erreichen **9**. In den ersten beiden Stadien bleibt also der pathologische Prozess auf Teile des enterischen Nervensystems und wenige Kerngebiete des unteren Hirnstamms beschränkt.

Im Stadium 3 dringt der aufsteigende Prozess in basale Teile des Mittel- und Vorderhirns vor. Es entstehen schwere Schäden im Mandelkernkomplex, insbesondere in seinem zentralen Unterkern **8**, der wiederum über absteigende, schwach ummarkte Bahnen Kontakt zu den bereits betroffenen Kerngebieten des unteren Hirnstamms aufnimmt **9**. Gleichzeitig ergreift der Prozess großzellige Kerngebiete des basalen Vorderhirns, die über diffuse Projektionen den Aktivitätszustand der Hirnrinde beeinflussen. Auch in den Dopamin produzierenden Nervenzellen der Substantia nigra entwickeln sich erste Einschlusskörper **7**. In den nachfolgenden Stadien kommt es zu einem deutlichen Verlust dieser für motorische Funktionen so wichtigen Nervenzellen **7**. Der eintretende Dopaminmangel kann für einige Zeit durch eine Substitutionstherapie ausgeglichen werden.

Im Stadium 4 erreicht der krankmachende Prozess zum ersten Mal einen vorbestimmten Einnistungsort in der Hirnrinde, nämlich den Mesokortex des Schläfenlappens **8 9**. Wie durch ein Nadelöhr werden über den Mesokortex alle aus dem sensorischen Neokortex kommenden Daten zur entorhinalen Region und Hippocampusformation und von dort aus weiter zur Stirnhirnrinde geleitet (blauer Pfeil in **9**). Beidseitige Beeinträchtigungen dieses Datenstroms schränken in der Regel die intellektuellen Fähigkeiten der Parkinson-Kranken ein. Die mangelhafte Anregung der Stirnhirnrinde führt zu Apathie.

In den intermediären Stadien 3 und 4 entstehen also schwere Schäden in basalen Teilen des Mittel- und Vorderhirns, gefolgt von ersten Veränderungen in der Hirnrinde **7 8 9**. In diesen Stadien wird in der Regel die präsymptomatische Phase durch den klinisch erkennbaren Teil der Erkrankung abgelöst **4**.



**7** Parkinson-assoziierte Einschlusskörperpathologie (immunozytochemische Reaktion gegen  $\alpha$ -Synuklein). **A–C.** Dorsaler motorischer Vagus Kern (dv). **A** Initiale Pathologie im Stadium 1. Der Pfeil weist auf einen Lewy Neuriten. **B** Deutliche Affektion im Stadium 3. Der Pfeilkopf markiert einen Lewy Körper, während der Pfeil auf einen Lewy Neuriten weist. **C** Schwere Einschlusskörperpathologie im Stadium 6. Deutlich sind Synukleinaggregate in den Axonen des motorischen Vagus Kerns zu erkennen (Pfeilköpfe) (sol – Traktus solitarius). **D–F** Lokus coeruleus (lc). **D** Erste Lewy Neuriten (Pfeil) im Stadium 2. **E** Zahlreiche Lewy Körper und Lewy Neuriten (Pfeile) im Stadium 3. **F** Deutlicher Verlust von Nervenzellen im Stadium 4. **G–I** Substantia nigra, pars compacta. **G** Erste Lewy Neuriten (Pfeile) im Stadium 3. **H** Lewy Neuriten (Pfeile) und beginnender Nervenzellverlust im Stadium 4. **I** Schwerer Nervenzellverlust im Stadium 5. Die Pfeilköpfe weisen auf extraneuronal liegende Reste abgestorbener Nervenzellen.

### Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung

Die Hilde-Ulrichs-Stiftung für Parkinsonforschung geht auf die Initiative von Hermann Terweiden zurück. Als Parkinsonkranker wollte er am ersten Welt-Parkinson-Tag, dem 11. April 1997, ein besonderes Zeichen setzen. In der Überzeugung, dass in einer Zeit immer knapper werdender öffentlicher Mittel Patienten sich unter anderem dadurch helfen können, dass sie Gelder zur Erforschung der unheilbaren Krankheit stiften, gründete er die Hilde-Ulrichs-Stiftung. Ausgehend von ganz geringen privaten Geldmitteln konnte Jahr für Jahr durch Zustiftungen das Stiftungsvermögen von 5000 Euro auf mittlerweile über 28 000 Euro gesteigert werden.

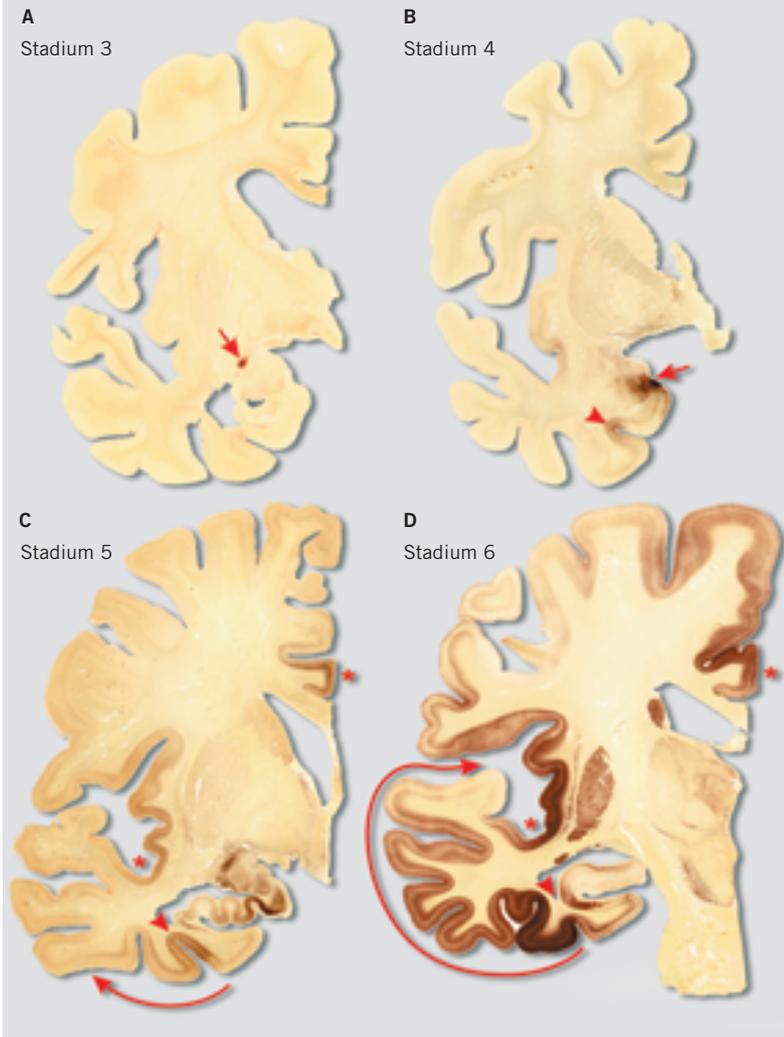
Die Stiftung fördert vor allem die Grundlagenforschung und nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten. Hierfür wurden seit Gründung über 40 000 Euro aus Spendeneinnahmen zur Verfügung gestellt. Alle zwei Jahre vergibt die Stiftung einen Forschungspreis, der 2004 mit 5000 Euro dotiert war. Die Stiftung hat sich auch dafür eingesetzt, dass das im Insti-

tut für Sportwissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität entwickelte Schwingungsgerät ZEPTOR bei Parkinsonkranken immer mehr zur Anwendung kommt. Damit können vor allem das Gleichgewicht, die Koordination und die Beweglichkeit spürbar verbessert werden.

Träger der Stiftung ist der Verein Parkinson-Selbsthilfe Schneckenhaus e. V., der 1994 von Hermann Terweiden und Hilde Ulrichs gegründet wurde. Der gemeinnützige Verein ist auch Träger der ersten Begegnungs-, Beratungs-, Informations- und Wohnstätte von Parkinsonkranken für Parkinsonkranke in Deutschland. Unter sehr schwierigen Bedingungen, gefördert mit öffentlichen Zuschüssen wurde in rund fünfjähriger Bauzeit ein marodes Fachwerkhaus im Taunus zum Modellprojekt für krankheitsgerechtes Leben und Wohnen gebaut.

Homepage: [www.parkinsonweb.com](http://www.parkinsonweb.com)

Hemisphärenschnitte mit immunocytochemischer Reaktion gegen  $\alpha$ -Synuklein ohne Gegenfärbung



**B** Das Ausmaß der Veränderungen zeigt sich bereits bei Betrachtung der Schnitte mit bloßem Auge. **A** Im Stadium 3 ist die noch relativ isolierte Erkrankung des zentralen Mandelkerns (roter Pfeil) zu erkennen. **B** Im Stadium 4 verstärken sich die Veränderungen im Mandelkernkomplex (roter Pfeil), und es treten Veränderungen im Mesokortex des Schläfenlappens hinzu (roter Pfeilkopf). **C** Die Schäden im Mesokortex verdichten sich im Stadium 5 (roter Pfeilkopf), und es treten Läsionen der Inselrinde und der Rinde oberhalb des Balkens (rote Sterne) hinzu. Der Prozess dehnt sich auf benachbarte Felder des Neokortex aus (gebogener Pfeil). **D** Im Endstadium 6 verstärken sich die kortikalen Veränderungen erheblich. Dabei bleiben Dichteunterschiede zwischen den mesokortikalen (Pfeilkopf und Sterne) und neokortikalen Veränderungen (gebogener Pfeil) erhalten.

das klinische Vollbild der Erkrankung erreicht. Zu den bereits ausgeprägten Störungen des autonomen und motorischen Systems treten rasch zunehmende Beeinträchtigungen der Hirnrinde hinzu.

Perspektiven für die Zukunft

Entgegen der lange Zeit vertretenen Annahme, dass der pathologische Prozess bei Morbus Parkinson im wesentlichen nur Nervenzellen der Substantia nigra ergreift, zeigen unsere Analysen eine Vielzahl vulnerabler Gebiete in allen Teilen des Nervensystems. Sie weisen überdies darauf hin, dass die Krankheit im Nervensystem des Magen-Darm-Trakts ausgelöst werden könnte. Ein neurotropes Pathogen könnte von Nervenzellen des enterischen Nervensystems aufgenommen und an Zellen des dorsalen motorischen Vagus Kerns im zentralen Nervensystem weitergegeben werden. Das Pathogen könnte sich dann, anatomischen Bahnen folgend, aufsteigend ausbreiten **2**. Ziel ist es, den langsam aufsteigenden Krankheitsprozess zu unterbrechen, bevor das zentrale Nervensystem erheblich geschädigt wird. Gelänge es beispielsweise, den pathologischen Prozess bereits innerhalb der ersten beiden Stadien zu diagnostizieren und stünde darüber hinaus auch noch eine kausal wirksame Therapie zur Verfügung, könnten folgenreiche Zerstörungen der Substantia nigra und der Hirnrinde vermieden werden. ♦

Im nachfolgenden Stadium 5 wird zunächst der unmittelbar an den Mesokortex des Schläfenlappens grenzende Neokortex geschädigt **3**. Dann folgen weiter entfernte Gebiete und zuletzt – im Stadium 6 – sogar die Pri-märfelder des Neokortex **4**. In den Endstadien wird

Die Autoren

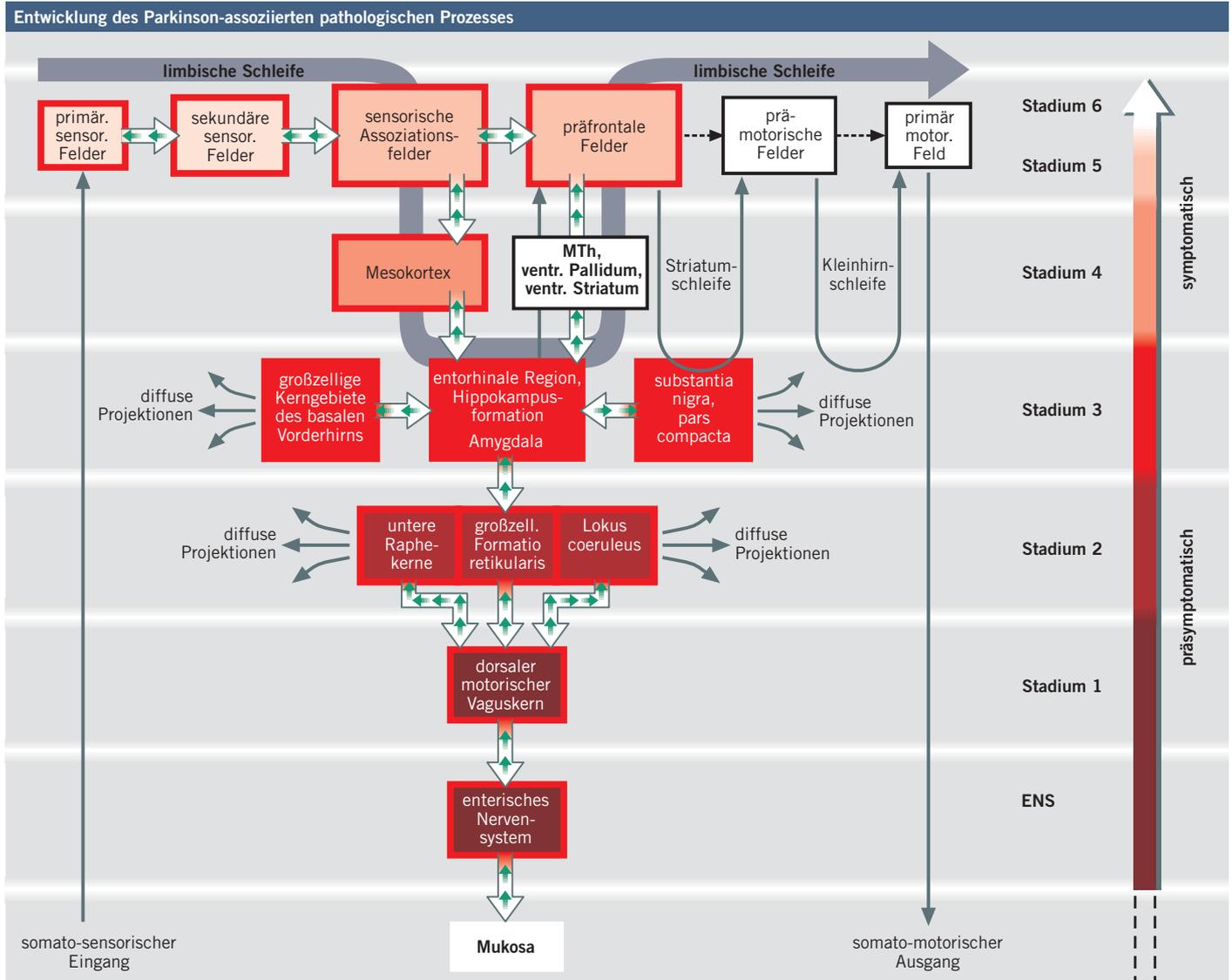


**Prof. Dr. med. Heiko Braak**, 68, Institut für Klinische Neuroanatomie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, studierte Medizin in Hamburg, Kiel und Berlin. Nach dem Staatsexamen 1963 und der Promotion 1964 habilitierte er sich 1970 im Fach Anatomie und wurde vier Jahre später zum Professor ernannt. 1978 arbeitete er an der Harvard Medical School als

**Dr. med. Dr. phil. Kelly Del Tredici**, 54, Institut für Klinische Neuroanatomie, Universität Frankfurt und Zentrum für Psychiatrie und Neurologie, Winnenden, studierte Klassische Philologie in Chicago, New York City und Rom. Nach der Promotion 1982 im Fach Klassische Philologie studierte sie Theologie und war Lehrbeauftragte für Alte Sprachen an der Harvard Divinity School. Anschließend studierte sie Medizin in Halle/Saale und Frankfurt und schloss das Studium 2004 im Fach Anatomie mit der Promotion ab.

Visiting Professor of Neurology. Von 1979 bis 2002 leitete er das Institut für Klinische Neuroanatomie in Frankfurt. 2003 wurde ihm der Lundbeck Preis (Dresden) verliehen, 2005 war er Stanley Fahn Lecturer (New Orleans) und 2006 Cooper Lecturer (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

Die gemeinsamen Forschungsarbeiten werden seit Jahren durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt. Es besteht eine fruchtbare Zusammenarbeit mit den Kollegen Dr. Jürgen Bohl (Neuropathologisches Institut der Universität Mainz), Prof. Dr. Hansjürgen Bratzke (Gerichtsmedizinisches Institut der Universität Frankfurt) und Dr. Rob de Vos (Pathologisches Institut in Enschede, Niederlande).



**9** Abnehmende Intensitäten der roten Hintergrundfarbe kennzeichnen aufeinanderfolgende Stadien (rechter Bildrand). Grüne Pfeile symbolisieren ein aus der Außenwelt aufgenommenes hypothetisches Pathogen. Über rückläufigen axonalen und transsynaptischen Transport könnte ein Pathogen von der Schleimhaut des Magen-Darm-Trakts bis zur Endhirnrinde aufsteigen. Nicht ummarkte Axone von Nervenzellen des enterischen Nervensystems dringen bis in die Schleimhaut (Mukosa) vor. Das enterische Nervensystem ist über den Nervus vagus mit dem zentralen Nervensystem verbunden. Innerhalb des zentralen Nervensystems erkranken nicht ummarkte Axone des dorsalen Vaguskerns zuerst (Stadium 1). Es folgen die auf den dorsalen Vaguskern projizierenden Kerne des unteren Hirnstamms (Stadium 2). Als nächstes reagiert der zentrale Kern des Mandelkernkomplexes sowie großzellige Kerne des basalen Vorderhirns und die Substantia nigra (Stadium 3). Der pathologische Prozess erreicht die Hirnrinde im Mesokortex des Schläfenlappens (Stadium 4). Daraufhin dehnen sich die Schäden auf angrenzende Felder des Neokortex aus (Stadium 5). Zuletzt werden Primärgebiete des Neokortex geschädigt (Stadium 6).

## Literatur

- <sup>1/1</sup> Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R. A. I., Jansen Steur E. N. H., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003a; 24: S. 197–210.
- <sup>1/2</sup> Braak H., Rüb U., Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J. Neural Transm.* 2003b; 110: S. 517–536.
- <sup>1/3</sup> Braak H., de Vos R. A. I., Bohl J., Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci. Lett.* 2006a; 396: S. 67–72.
- <sup>1/4</sup> Braak H., Bohl J. R., Müller C. M., Rüb U., de Vos R. A. I., Del Tredici K. Stanley Fahn lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Movem. Disord.* 2006b; im Druck.
- <sup>1/5</sup> Card J. P. Exploring brain circuitry with neurotropic viruses: new horizons in neuroanatomy. *Anat. Rec.* 1998; 253: S. 176–185.
- <sup>1/6</sup> Del Tredici K., Rüb U., de Vos R. A. I., Bohl J. R. E., Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61: S. 413–426.
- <sup>1/7</sup> Jellinger K. A., Mizuno Y. (2003). Parkinson's disease. In: *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders* (ed. D.W. Dickson). ISN Neuropath Press, Basel 2003, S. 159–187.
- <sup>1/8</sup> Lang A. E., Obeso J. A. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol.* 2004; 3: S. 309–316.
- <sup>1/9</sup> Thal D. R., Del Tredici K., Braak H. Neurodegeneration in normal brain aging and disease. *Sci. Aging Knowledge Environ.* 2004; 23: S. 1–13.
- <sup>1/10</sup> Wakabayashi K., Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur. Neurol. (Suppl. 2)* 1997; 38: S. 2–7.