KARL ZILLES

Medizin im Forschungszentrum Jülich

Das frühere Institut für Medizin (IME) des Forschungszentrums Jülich, das seit 2007 als Institut für Neurowissenschaften und Biophysik – Medizin (INB-3) bezeichnet wird, hat eine Geschichte, die mit der Gründungszeit des Forschungszentrums Jülich beginnt. Gleichzeitig gibt es von Anfang an und bis heute andauernd eine enge organisatorische und personelle Beziehung zur Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Geschichte des Instituts für Medizin

Der von Landtag Nordrhein-Westfalen beschloss am 11. Dezember 1956 auf Vorschlag von Staatssekretär Professor Leo Brandt den Bau einer „Atomforschungsanlage“, die 1960 in „Kernforschungsanlage Jülich des Landes Nordrhein-Westfalen e.V.“ (KFA) umbenannt wurde. Dieser Beschluss gilt als die Geburtsstunde des heutigen Forschungszentrums Jülich GmbH. Als Standort wurde 1957 der Staatsforst Stetternich bei Jülich festgelegt (Abb. 1).

Abb. 1: Forschungszentrum Jülich im Staatsforst Stetternich gelegen. Die Lage des INB-3 ist durch einen Pfeil markiert.

Schon im Juni 1956 hatten im Landesamt für Forschung in Düsseldorf Diskussionen über die künftigen Institute der Atomforschungsanlage stattgefunden. Es wurde dabei die Errichtung eines Forschungsreaktors und einer Isotopentrennanlage sowie die Gründung von Instituten für Medizin, Biologie beziehungsweise nukleare Flugzeugtriebwerke (!) ins Auge gefasst. Nicht nur das Gesamtkonzept der Atomforschungsanlage, sondern auch die vorgesehenen Aufgaben des Instituts für Medizin wurden in der Folgezeit immer wieder und teilweise erheblich modifiziert und den politischen und wissenschaftlichen Entwicklungen angepasst. Heute ist das Forschungszentrum Jülich GmbH Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft der Forschungszentren. Mit circa 4.400 Beschäftigten, darunter circa 1.500 Wissenschaftler, Doktoranden und Stipendiaten, und einem Jahresbudget von 360 Millionen € ist es das größte Forschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft. 90 Prozent des Budgets werden von der Bundesrepublik Deutschland, zehn Prozent vom Land Nordrhein-Westfalen als Gesellschafter getragen.

1956 war die geplante Aufgabe des Instituts für Medizin noch die „Anwendung von Isotopen in Medizin, Biologie, Landwirtschaft und Industrie“, 1957 war das Ziel „Forschung und zugleich Gesundheitsschutz der Mitarbeiter“. 1958 wurde auf der 2. Internationalen Ausstellung für die friedliche Verwendung der Atomenergie („Genf II“) in einer Broschüre der Bundesregierung mit dem Titel „Kernforschung und Atomwirtschaft in Deutschland“ ein Lageplanmodell der gemeinsamen Atomforschungsanlagen des Landes Nordrhein-Westfalen mit Modellen des Instituts für Medizin sowie des Instituts für Biologie vorgestellt. 1959 kam es schließlich zur Gründung eines Provisoriums, denn die „Gesellschaft zur Förderung der kernphysikalischen Forschung e.V., Düsseldorf“ eröffnete im alten Krankenhaus „Maria Hilf“ in Bensberg bei Köln im Rahmen der „Arbeitsgruppe Institut für Medizin“ eine klinische Bettenstation mit 15 Betten. Leiter der Arbeitsgruppe wurde Univ.-Prof. Dr. Hugo Wilhelm Knipping. Er hatte bereits vor Ende des Zweiten Weltkriegs die Bedeutung kurzlebiger Radioisotope für die Medizin erkannt und durch seine guten Beziehungen zur britischen Militärregierung sehr früh die Möglichkeit erhalten, mit Radioisotopen zu arbeiten. Als Kölner Klinikchef war Univ.-Prof. Dr. Knipping in den 1950er Jahren ein international renommierter Wissenschaftler. Geplant waren für das Provisorium diagnostische und therapeutische Anwendungen radioaktiver Isotope im klinischen Betrieb. So wurden nach vorherigen Operationen von Lungentumoren Behandlungen mit dem Isotop Gold 198 begonnen. Gleichzeitig wurde ein Scanner zur bildlichen Darstellung der Radioaktivitätsverteilung beantragt. 1963 kam es schließlich zum Neubau des Instituts für Medizin in der KFA.

1969 wurde Univ.-Prof. Dr. Ludwig E. Feinendegen als Nachfolger von Univ.-Prof. Dr. Knipping und als Direktor des IME und der Nuklearmedizinischen Abteilung in Jülich berufen. Mit dieser Berufung erhielt das Institut eine klare Ausrichtung auf die moderne nuklearmedizinische Forschung in ihrer ganzen Breite. Univ.-Prof. Dr. Feinendegen hatte vorher im Brookhaven National Lab, USA, einige Jahre am medizinischen Institut gearbeitet, das von Anfang an Teil der Planung für Brookhaven gewesen und vom Rockefeller-Institut aufgebaut worden war. Der Vorteil eines solchen medizinischen Instituts wurde dabei in seiner Nähe zu den Großgeräten der nuklearen Forschung gesehen, die die notwendigen Isotopen bereitstellen können.¹

---

¹ Vgl. Sendemanuskript des NDR: „Großforschung in Europa. Eine kritische Bilanz“, gesendet 30. Mai 1969.

Erhebliche Probleme bereiteten den Administratoren in Ministerien, Universität, damaliger KFA und Univ.-Prof. Dr. Feinendegen die rechtlichen Aspekte der nuklearmedizinischen Bettenstation in Jülich. Ein Ende des in die Annalen eingegangenen „Klinikstreits“ bahnte sich erst 1973 mit einem Schreiben des Rektors der Universität Düsseldorf an den Landesminister für Wissenschaft und Forschung zur formalen Eingliederung der Bettenstation in die Kliniken der Universität Düsseldorf an.² Die gemeinsame Geschichte des IME und der Medizinischen Fakultät in Düsseldorf wurde dann 1975 – sechs Jahre nach Beginn der Diskussion über die Klinik in Jülich – mit der Verabschiedung eines Zusammenarbeitungsvertrags beendet.

1978 wurde von Univ.-Prof. Dr. Feinendegen der erste Scanner für Positronen-Emissions-Tomographie (PET) installiert und so das IME in die Lage versetzt, seine Pionierarbeiten zur PET-Anwendung in der Medizin durchzuführen.³ 1987 wurde der erste Scanner durch ein damals hochmodernes Scanditronix PET-System ersetzt.

Nach der Emeritierung von Univ.-Prof. Dr. Feinendegen folgte ihm 1993 Univ.-Prof. Dr. Müller-Gärtner als Direktor des IME und der nuklearmedizinischen Bettenstation im Forschungszentrum Jülich nach. 1994 wurde unter seiner Leitung das erste Magnet-Encephalographie-Gerät (MEG) installiert, um die bildgebenden Untersuchungen mit PET durch physiologische Techniken mit der MEG zu erweitern. In rascher Folge kam es dann 1995 als Reaktion auf die rasante Entwicklung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zu einem Anbau an das bestehende Institut und der Installation eines 1,5-Tesla-MRT-Systems. 1996 wurde das MEG-System erneuert und auf 148 Kanäle erweitert. Im selben Jahr wurde das Erdgeschoss des Instituts zu einem PET-Zentrum mit einem Zyklotron umgebaut. 1997 wurde schließlich ein zweiter PET-Scanner der damals modernsten Generation angeschafft, der heute noch in Betrieb ist.

1998 wurde Univ.-Prof. Dr. Karl Zilles, der 1991 in Düsseldorf auf den Lehrstuhl für Neuroanatomie des Instituts für Anatomie 1 berufen worden war und gleichzeitig Direktor des C. & O. Vogt-Instituts für Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität wurde, zunächst als kommissarischer Leiter (bis 2000) des IME bestellt. Im Rahmen dieser Änderung wurde auch eine Trennung der Leitung und der Einrichtungen des IME und der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität auf dem Gelände des Forschungszentrums Jülich durchgeführt. Die Klinik wird weiterhin von Univ.-Prof. Dr. Müller-Gärtner, das IME von Univ.-Prof. Dr. Zilles geleitet. Die Trennung beider Einrichtungen war nach einer externen Begutachtung eingeleitet worden, mit dem Ziel, das IME zu einer Forschungseinrichtung mit dem Schwerpunkt Neurowissenschaften zu entwickeln. 2000 erfolgte nach einer internationalen Ausschreibung die Berufung von Univ.-Prof. Dr. Zilles als Direktor des IME. Gleichzeitig wurde die Beziehung zwischen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und dem Forschungszentrum Jülich vertraglich neu geregelt.

In der Folgezeit kam es unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Zilles 2002 zur Fertigstellung eines Neubaus für MRT und zur Installation eines 4-Tesla-Hochfeld-MRT-Scanners, 2006 zur Installation eines leistungsfähigen 3-Tesla-MRT-Scanners für klinische Untersuchungen und zum Ersatz des alten 1,5-Tesla-Gerätes durch ein modernes System. 2007 wurde schließlich der vorhandene MEG durch ein modernes MEG-System mit 248 Kanä-

² Vgl. KFA-Archiv, Ordner Klinik I (Vorgeschichte), Schreiben des Rektors der Universität Düsseldorf an den Landesminister für Wissenschaft und Forschung, 15. Mai 1973.

³ Vgl. Feinendegen (1986).

len ersetzt. Im selben Jahr begann auch die Implementierung einer völlig neuen Generation bildgebender Systeme mit dem Einbau der 3T-MR-Komponente für den 3-Tesla-MRT-PET-Hybridscanner (Abb. 2), der die spezifischen Vorteile von MRT (hohe Ortsauflösung bei Strukturuntersuchungen und hohe zeitliche Auflösung bei funktionellen Studien) mit denen der PET-Technik (metabolisches und molekulares Imaging) verbindet. 2008 fand die Implementierung eines 9,4-Tesla-Höchstfeldscanners für tierexperimentelle Studien ihren Abschluss (Abb. 2). Außerdem wurde 2007 als nächster Schritt ein weiterer Neubau für ein 9,4-Tesla-Höchstfeld-MRT/PET-Hybridssystem begonnen. Dieses weltweit einzigartige System wird in enger Kooperation mit der Firma Siemens in den kommenden Jahren für Untersuchungen am Menschen und vor allem für grundlegende Untersuchungen zur Physik und Technik von Hybridsystemen entwickelt werden. Damit ist das IME in den letzten sechs Jahren zu einem international führenden und am besten ausgerüsteten Institut für Neuroimaging geworden.

Neben diesen baulichen und gerätetechnischen Entwicklungen wurde von 2004 bis 2005 im IME eine „Neurowissenschaftliche Bettenstation“ (elf Betten) eingerichtet (Abb. 3). Diese in der Bundesrepublik Deutschland einmalige und für die klinische Forschung zukunftsweisende Konstruktion einer reinen Forschungsbettenstation ohne Aufgaben in der Krankenversorgung in einem außeruniversitären Forschungszentrum kam auf der Basis eines Zusammenarbeitsvertrags mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und dem Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) zustande. Dazu wurde eine C3-Professur (Univ.-Prof. Dr. Langen) gemeinsam mit dem UKD geschaffen, die durch eine gemeinsame Leitung den koordinierten Betrieb der Neurowissenschaftlichen Bettenstation und des Teils der Nuklearmedizinischen Klinik auf dem Gelände des Forschungszentrums Jülich ermöglichen soll. Die Realisierung dieses organisatorischen Aspekts ist eine Aufgabe, die in allernächster Zukunft abschließend gelöst werden muss, um eine größtmögliche Effizienz zu erreichen und die Zusammenarbeit zwischen Jülich und Düsseldorf zu einem forschungspolitischen Modell zu machen.

Auch personell wurde in den Jahren seit 2002 die enge Verknüpfung zwischen dem IME und den umliegenden Universitäten auf der Basis des so genannten „Jülicher Modells“ weiterentwickelt. Dieses Modell sieht eine Kombination von universitärer Berufung auf eine C4- beziehungsweise W3-Position mit einer gleichzeitigen Übernahme einer Direktorenposition für ein Jülicher Institut oder einen Institutsbereich (im Falle von C4- beziehungsweise W3-Positionen) vor. Beim Jülicher Modell werden die Kosten der Professur vom Forschungszentrum Jülich übernommen, beim ebenfalls praktizierten „inversen Jülicher Modell“ werden diese Kosten von der jeweiligen Universität übernommen. 2005 wurde Univ.-Prof. Dr. Gereon R. Fink, der vorher schon die Arbeitsgruppe „Kognitive Neurologie“ im IME geleitet hatte und als C4-Professor an der Neurologischen Klinik der RWTH Aachen tätig war, als Direktor der Universitätsklinik für Neurologie nach Köln und nach dem inversen Jülicher Modell als Direktor des IME für den Institutsbereich „Kognitive Neurologie“ berufen.

Die erhebliche Vergrößerung des IME seit dem Jahr 1998 machte weitere Berufungen von Direktoren für Institutsbereiche notwendig. 2007 wurde Univ.-Prof. Dr. Dr. Peter Tass, der bis dahin die Arbeitsgruppe „MEG und Hirnschrittmacher“ am INB-3 geleitet hatte, als W3-Professor für „Neuromodulation“ an die Universität zu Köln nach dem Jülicher Modell und als Direktor des Institutsbereichs „Neuromodulation“ im INB-3 nach Jülich

Abb. 2: Oben: 3-Tesla-MRT/PET-Hybridsystem für molekulare und funktionelle Untersuchungen am Gehirn des Menschen. Unten: 9,4-T-MRT für Untersuchungen im Tiermodell. Schon jetzt werden an diesem Gerät neue Methoden entwickelt, um pathologische Veränderungen im lebenden Gehirn mit höchster räumlicher Auflösung analysieren zu können.

Abb. 3: Visite auf der Forschungsbettenstation im INB-3 des Forschungszentrums Jülich.

berufen. 2008 wurden schließlich ebenfalls nach dem Jülicher Modell Univ.-Prof. Dr. Katrin Amunts, die vorher im INB-3 die Arbeitsgruppe „Human Brain Mapping“ geleitet hatte, als W3-Professorin für „Strukturell-Funktionelles Brain Mapping“ an die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der RWTH Aachen und als Direktorin für den Institutsbereich „Regionale Organisation des menschlichen Gehirns“ im INB-3 sowie Univ.-Prof. Dr. John N. Shah, der die Arbeitsgruppe „MR-Physik“ im INB-3 geleitet hatte, als W3-Professor für „Physik der Magnetresonanztomographie in den Neurowissenschaften“ an die Klinik für Neurologie der RWTH Aachen und als Direktor für den Institutsbereich „MR- und PET-Bildgebung“ im INB-3 berufen. Weitere Berufungen wurden auch auf der W2-Ebene durchgeführt: Univ.-Prof. Dr. Andreas Bauer als Leiter der Arbeitsgruppe „Molekulares Neuroimaging“ im INB-3 auf eine Stiftungsprofessur an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität und die Professoren Dirk Feldmeyer und Joachim Lübke als gemeinsame Leiter der Arbeitsgruppe „Zelluläre Neurobiologie“ im INB-3 auf W2-Professuren an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der RWTH Aachen.

Gegenwärtig wird am INB-3 ein weiterer Institutsbereich „Computational and Systems Neuroscience“ mit einer W3- und zwei W2-Professuren eingerichtet und gemeinsam mit der Universität Bonn eine W2-Professur nach dem Jülicher Modell für „Genetik und Neuroimaging“ auf den Weg gebracht. Mit diesen Veränderungen im Laufe der letzten acht Jahre hat sich das IME in ein großes und international konkurrenzfähiges neurowissenschaftliches Forschungsinstitut umgewandelt mit Schwerpunkten in den Bereichen

- Grundlagenforschung (insbesondere synaptische Plastizität und neuronale Mikroschaltkreise),
- Brain Mapping (Cytoarchitektonik der Hirnrinde und Transmitterrezeptoren),
- Bildgebung (MRT-Physik, PET, neue Hybridsysteme),

- Neuromodulation durch neue Methoden der physikalischen Hirnstimulation und
- klinische Forschung (Kognition, Rezeptoren und neuropsychiatrische Erkrankungen, Hirntumordiagnostik).

Die wissenschaftliche Zusammenarbeit mit den umliegenden Universitätskliniken, aber auch mit internationalen Konsortien, hat zu verschiedenen größeren Projekten und Zusammenarbeiten geführt. Als Beispiele sollen hier nur genannt werden

- das Brain Imaging Centre West (BICW) als Basis der Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Neuroimaging mit den Universitäten in Aachen, Bonn, Düsseldorf und Köln,
- die Zusammenarbeit mit der Klinik für Hepatologie und Infektionskrankheiten (Univ.-Prof. Dr. Dieter Häussinger) der Heinrich-Heine-Universität zum Thema „Hepatische Enzephalopathie“ im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 575,
- die Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie (Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Hartung) der Heinrich-Heine-Universität zum funktionellen Neuroimaging,
- die Zusammenarbeit mit den Kliniken für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie sowie Kinder- und Jugendpsychiatrie der RWTH Aachen im Rahmen der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Klinischen Forschergruppe,
- die Zusammenarbeit mit der Klinik für Funktionelle Neurochirurgie (Univ.-Prof. Dr. Volker Sturm) in Köln zur Neuromodulation durch Tiefenhirnstimulation,
- die Zusammenarbeit mit Zentren an der University of California Los Angeles, an der University of Texas San Antonio, am Montreal Neurological Institute der McGill University Montreal und an der Johns Hopkins University Baltimore im Rahmen des NIMH-geförderten „International Consortium of Human Brain Mapping ICBM“,
- die Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut (MPI) für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig (Univ.-Prof. Dr. Angela Friederici) und dem MPI für Neurologische Forschung in Köln (Univ.-Prof. Dr. Yves von Cramon) im Rahmen von DFG-Projekten zur Sprachforschung und Hirnstruktur, insbesondere zum Brain Mapping,
- die Zusammenarbeit mit Siemens Medical Solutions zur Entwicklung von MRT/PET-Hybridssystemen und
- zahlreiche weitere Zusammenarbeiten mit Universitäten in den USA (MGH Boston, Washington University St. Louis), Großbritannien (FIL London, University College London, Oxford University), Italien (Universitäten in Parma und Mailand), den Niederlanden (Netherlands Brain Research Institute) und Schweden (Karolinska Institute Stockholm).

Organisation und wissenschaftliche Ausrichtung des Instituts für Neurowissenschaften und Biophysik – Medizin (INB-3)

Die Lebenserwartung in unserer Gesellschaft nimmt zu – die Gesundheit ist aber mit zunehmendem Alter gefährdet: Schlaganfälle und Erkrankungen wie M. Alzheimer und M. Parkinson werden mit zunehmendem Alter immer häufiger auftreten. Um die Lebensqualität jedes Einzelnen zu sichern und aus gesundheitspolitischer Sicht ist es eine der großen Aufgaben der Zukunft, die Grundlagen neurologischer und psychiatrischer Krankheiten zu verstehen sowie ihre Diagnose, Prävention und Therapie zu verbessern.

Die Grundlagen vieler neurologischer und psychiatrischer Krankheiten müssen ausreichend verstanden sein, um dies zu erreichen. Jülicher Wissenschaftler analysieren daher das gesunde und das erkrankte Nervensystem. Fachübergreifend erforschen sie die Signalverarbeitung in und zwischen einzelnen Nervenzellen ebenso wie in neuronalen Schaltkreisen und dem komplex vernetzten menschlichen Gehirn (Abb. 4).

Abb. 4: Postnatale Entwicklung von Nervenzellen und neuronalen Schaltkreisen im somatosensorischen Cortex. Die Untersuchungen werden mit elektrophysiologischen und elektronenmikroskopischen Methoden sowie dreidimensionalen Rekonstruktionen durchgeführt (Abbildung: Joachim Lübke und Dirk Feldmeyer; INB-3).

Diese Arbeiten sind eingebettet in die ausgezeichnete physikalisch-technische Kompetenz der anderen Institute des Forschungszentrums Jülich. Insbesondere das Institut für Neurowissenschaften und Biophysik – Nuklearchemie (INB-4; Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. H. Coenen) trägt mit seinen Entwicklungsarbeiten zu neuen radioaktiv markierten Liganden und Tracern zum Erfolg der molekularen Bildgebung mit PET entscheidend bei. Aber auch das neue Supercomputing-Zentrum ist für die geplanten Forschungsarbeiten zur Systembiologie des Gehirns von großer Bedeutung. Ab dem Jahr 2009 wird im IME ein weltweit einzigartiges Gerät bereitstehen: ein Magnet-Resonanz-Tomograph (MRT) mit einer Feldstärke von 9,4 Tesla – das ist ein rund 190.000-mal stärkeres Magnetfeld als das der Erde –, der zusätzlich nach einer weiteren Entwicklungszeit einen Positronen-Emissions-Tomographen (PET) enthalten wird. Dieses Hybridsystem (9,4T-MR/PET) kann anatomisch detaillierte Bilder des Gehirns liefern und erlaubt erstmals die gleichzeitige Analyse der funktionellen Aktivitäten verschiedener neuraler Systeme und der dabei ablaufenden molekularen Mechanismen und Stoffwechselvorgänge. Auch die Analyse von neuen Arzneimitteln kann durch Hybrid-Imaging zu völlig neuen Einsichten in die Funktionsweise des Gehirns führen.

Das INB-3 gliedert sich gegenwärtig in folgende Institutsbereiche und wissenschaftliche Projekte:

Geschäftsführender Direktor: Univ.-Prof. Dr. Karl Zilles

Referentin: Dr. Silvia Nigro

Direktoren und Leiter von Arbeitsgruppen:

Institutsbereich „Regionale Organisation des menschlichen Gehirns“:

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. Katrin Amunts

Arbeitsgruppe „Funktionelle Architektonik“ (Univ.-Prof. Dr. Katrin Amunts)

Arbeitsgruppe „Multimodale Bildverarbeitung“ (Univ.-Prof. Dr. Uwe Pietrzyk)

Institutsbereich „Kognitive Neurologie“:

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Gereon R. Fink

Institutsbereich „MR- und PET-Bildgebung“:

Direktor Univ.-Prof. Dr. John N. Shah

Arbeitsgruppe „MR-Physik“ (Univ.-Prof. Dr. John N. Shah)

Arbeitsgruppe „PET-Physik“ (Univ.-Prof. Dr. Hans Herzog)

Institutsbereich „Neuromodulation“:

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Peter A. Tass

Institutsbereich „Molekulare Organisation des menschlichen Gehirns“:

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Karl Zilles

Arbeitsgruppe „Rezeptoren“ (Univ.-Prof. Dr. Karl Zilles)

Arbeitsgruppe „Hirntumore“ (Univ.-Prof. Dr. Karl-Josef Langen)

Arbeitsgruppe „Molekulares Neuroimaging“ (Univ.-Prof. Dr. Andreas Bauer)

Arbeitsgruppe „Zelluläre Neurobiologie“ (Univ.-Prof. Dr. Dirk Feldmeyer und Univ.-Prof. Dr. Joachim Lübke)

Institutsbereich „Neurobettenstation“:

Ärztlicher Leiter: Univ.-Prof. Dr. Karl-Josef Langen

BICW:

Sprecher: Univ.-Prof. Dr. Karl Zilles und Univ.-Prof. Dr. Gereon R. Fink

Institutsverwaltung: Adolf Geiger

Die vielfältigen Aufgaben des INB-3 werden durch eigenständige Projekte der Arbeitsgruppen, aber auch durch intensive Zusammenarbeit zwischen den Institutsbereichen und Arbeitsgruppen angegangen. Die Arbeitsgruppen und ihre wissenschaftlichen Projekte können wie folgt charakterisiert werden:

Der Institutsbereich „Regionale Organisation des menschlichen Gehirns“

- kartiert die menschliche Hirnrinde, subkortikale Kerngebiete und Faserbahnen in *Post-mortem*-Gehirnen anhand anatomischer und architektonischer Kriterien;
- hat ein über das Internet verfügbares Werkzeug („Toolbox“) erstellt zur Kombination von zytoarchitektonischen und funktionellen bildgebenden Daten;
- quantifiziert architektonische, interhemisphärische, interareale, interindividuelle und ontogenetische Unterschiede von kortikalen Arealen;
- erstellt dreidimensionale Karten („Probability Maps“) zur Gegenüberstellung mit Ergebnissen funktioneller bildgebender Untersuchungen (Abb. 5);
- kombiniert zytoarchitektonische mit rezeptorarchitektonischen Befunden zur Struktur-Funktionsanalyse;
- arbeitet an der Weiterentwicklung und Anwendung nicht-linearer Anpassungsverfahren zur „Deformationsbasierten Morphometrie DBM“ von MR-Volumendatensätzen des menschlichen Gehirns an ein Standard-Referenzgehirn;

- setzt probabilistische architektonische Karten für die Erforschung psychiatrischer und neurologischer Fragestellungen ein (Abb. 5);
- entwickelt Werkzeuge zur Oberflächendarstellung und Berechnung der menschlichen Hirnrinde.

Abb. 5: Wahrscheinlichkeitskarten („Probability Maps“) der Areale 44 und 45 des Broca’schen Sprachzentrums (Abbildung: Katrin Amunts und Mitarbeiter; INB-3).

Die Arbeitsgruppe „Molekulare Organisation des menschlichen Gehirns“ arbeitet an

- der Kartierung der menschlichen Hirnrinde anhand der Analyse ihrer neurochemischen

(Rezeptorarchitektur; Abb. 6) und histologischen (Cyto- und Myeloarchitektur) Struktur;

- der Analyse der Rezeptorveränderungen in der Hirnrinde bei Patienten mit fokaler temporaler Epilepsie und hepatischer Enzephalopathie;
- der Kombination (rezeptor-)architektonischer Daten mit Ergebnissen funktioneller bildgebender Untersuchungen;
- methodischen Entwicklungen zur multimodalen Integration von strukturellen und funktionellen Informationen über das menschliche Gehirn mit dem Ziel der Analyse kortikaler Organisationsprinzipien;
- der Erforschung der Frage, wie man das Risiko, an einer Demenz oder einer neurodegenerativen Erkrankung zu leiden, erkennen kann, bevor die klinischen Symptome auftreten. Dabei sollen genomweite Analysen (in Zusammenarbeit mit Univ.-Prof. Dr. M. Nothen, Universität Bonn, und dem Institutsbereich „Regionale Organisation des menschlichen Gehirns“ im INB-3 in Jülich) mit struktureller und funktioneller Bildgebung kombiniert werden.

Abb. 6: *In-vitro*-Autoradiographie der Verteilung von Transmitterrezeptoren (A: muskarinischer M2-Rezeptor; B: glutamaterger NMDA-Rezeptor) im Gehirn des Menschen (Abbildung: Karl Zilles und Mitarbeiter; INB-3).

Die Arbeitsgruppe „Molekulares Neuroimaging“ beschäftigt sich mit der

- Bildgebung molekularer Zielstrukturen (zum Beispiel Neurotransmitter-Rezeptoren, Enzyme) im Gehirn von Probanden und Patienten mit Hilfe der MRT und PET;
- multimodalen Kartierung der zerebralen Rezeptorarchitektur;
- Rolle von Adenosin, Serotonin (Abb. 7) und Dopamin im Zentralnervensystem unter physiologischen und pathologischen Bedingungen;
- Evaluation neuer Radioliganden für den Einsatz in der PET;

- Erforschung molekularer Marker für neurodegenerative Erkrankungen (zum Beispiel M. Parkinson, Multisystematrophie), entzündliche Erkrankungen (insbesondere Multiple Sklerose) und Epilepsie.

Im Bereich der psychiatrischen Forschung arbeitet sie an Möglichkeiten zur Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen, Schizophrenie und Depression.

Abb. 7: PET kann Transmitterrezeptoren im lebenden Gehirn des Menschen sichtbar machen, wie hier die Serotonin-Rezeptoren vom Typ 5-HT_{2A}. Sie spielen beispielsweise bei Depression eine wichtige Rolle (Abbildung: Andreas Bauer und Mitarbeiter; INB-3).

Die Arbeitsgruppe „Hirntumore“ befasst sich mit der

- präklinischen und klinischen Bewertung neuer Radiopharmaka für die nuklearmedizinische Diagnostik von Hirntumoren und anderen Hirnerkrankungen mittels PET;
- molekularbiologischen Analyse der Transportmechanismen radioaktiv markierter Aminosäuren in der Zellkultur und an Gewebeproben;
- Evaluierung der intratumoralen Anreicherung von radioaktiv markierten Aminosäuren in experimentellen Hirntumoren und anderen Hirnläsionen mittels Autoradiographie;
- klinischen Anwendung der Tracer in der Diagnostik, Therapieplanung und Therapiekontrolle bei Patienten mit Hirntumoren.

Die Arbeitsgruppe „Zelluläre Neurobiologie“ beschäftigt sich mit

- strukturellen und funktionellen Aspekten synaptischer Transmission und ihrer Modulation auf der Ebene von neuronalen Netzwerken, einzelnen Neuronen und Synapsen des Neokortex während der Entwicklung und im adulten Zustand (Abb. 4);
- der strukturellen und funktionellen Organisation von Neuronen und deren synaptischen Verbindungen in einer kortikalen Kolumne mit dem Ziel einer Modellierung der Elementareinheiten des Gehirns;
- der Frage, wie transiente und persistierende neuronale Verbindungen in frühe Netzwerke eingebunden sind und welche Rolle sie bei der Etablierung der kortikalen Kolumne spielen;

Abb. 8: Diagnose von Hirntumoren durch PET (oben) in Kombination mit verschiedenen MRT-Verfahren (Mitte und unten; Abbildung: Karl-Josef Langen und Mitarbeiter; INB-3).

- der strukturellen Organisation verschiedener zentraler Synapsen, den Schlüsselementen der Neurotransmission und synaptischen Plastizität. Mittels dreidimensionaler, quantitativer Rekonstruktionen soll die subzelluläre Struktur der Synapse dargestellt werden; diese Strukturmodelle sollen helfen, die Funktionsweise unterschiedlicher zentraler Synapsen zu erklären.

Die Arbeitsgruppe „Kognitive Neurologie“ beschäftigt sich mit der Frage,

- ob altersbedingte Defizite kognitiver Funktionen positiv beeinflusst werden können, indem verhaltensmodulierende, technische oder pharmakologische Strategien angewendet werden;
- wie man das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, frühzeitig erkennen kann, indem sowohl genotypische als auch phänotypische (Verhaltens-, strukturelle und funktionelle Bildgebung) Informationen genutzt werden;
- wie gestörte Hirnfunktionen moduliert (auf der Verhaltensebene, technisch oder neuropharmakologisch) werden können, um neurologische und neuropsychologische Defizite (zum Beispiel nach Schlaganfall) zu verbessern (Abb. 9).

Der Institutsbereich „MR- und PET-Bildgebung“ beschäftigt sich mit

- der Entwicklung von Messsequenzen zur *schnellen* und hochaufgelösten Bildgebung bei Patienten;

Abb. 9: Hirnaktivität bei Bewegungen der rechten Hand bei Gesunden (links) und Patienten (rechts). Bei den Patienten findet sich eine deutliche Überaktivität in der vom Schlaganfall nicht betroffenen rechten Hemisphäre. Die Kopplungsanalyse zeigt, dass diese Überaktivität einen hemmenden Einfluss (blauer Pfeil) auf die Aktivität der geschädigten Hirnrinde besitzt (Abbildung aus: Grefkes *et al.* 2008).

- der *quantitativen* Bestimmung von physikalischen und physiologischen Parametern (zum Beispiel Relaxationszeiten, lokale absolute Wasserkonzentration im Gewebe, regionale Sauerstoffextraktionsrate, Blutfluss oder Blutvolumen);
- der Weiterentwicklung der strukturellen und funktionellen Bildgebung (Abb. 10) sowie mit den Bereichen Ultra-Hochfeld-MRT und kombiniertes MRT-PET;
- der Konstruktion und Implementierung neuer Hardware, einschließlich Radiofrequenzspulen (*phased array*-, *double-tuned*- und *quadrature birdcage*-Spulen);
- der Entwicklung von fMRI-Stimulationsgeräten;
- der Entwicklung neuer, in starken magnetischen Feldern arbeitenden PET-Detektoren sowie der Entwicklung neuer Ultra-Hochfeld-MRT-Komponenten;
- dem Einsatz von Verfahren der multivariaten Statistik und der (*Un*)*supervised Learning Theory* (zum Beispiel neuronale Netzwerke) zur Bestimmung diagnostischer Kenngrößen mit erhöhter Sensitivität und Spezifität;
- dem Einsatz der entwickelten Methoden in der klinischen Grundlagenforschung unter anderem in Projekten zur Hirntumordiagnostik, in der Beurteilung von Schlaganfällen, dem Studium von Multipler Sklerose oder bei der Diagnose und Erforschung der Hepatischen Enzephalopathie;
- der ^{23}Na und ^{17}O -Bildgebung;
- der Diffusions-Bildgebung. Dies ermöglicht die Analyse der Signaländerungen von anisotroper Wasserdiffusion als Möglichkeit zur Darstellung von normalen oder gestörten Faserbahnen in der weißen Hirnsubstanz.

Der Institutsbereich „Neuromodulation“ arbeitet an

- der Entwicklung eines bedarfsgesteuerten Hirnschrittmachers zur Tiefenhirnstimulation bei neurodegenerativen Erkrankungen wie M. Parkinson und psychiatrischen Erkrankungen;

Abb. 10: Funktionelle MRT-Ergebnisse aus einer Studie zur Geruchswahrnehmung zeigen den Einfluss der Echozeit TE auf die BOLD-Sensitivität in der Amygdala (Abbildung: John N. Shah und Mitarbeiter; INB-3).

- neuen Methoden der MEG zur Analyse der Interaktion zwischen architektonisch und funktionell identifizierten Hirnarealen (Abb. 11);
- der Modellierung neuer sensorischer Stimulationsverfahren zur Therapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen.

Die neurowissenschaftliche Bettenstation (Abb. 3) wird ausschließlich für Forschungszwecke genutzt. Es stehen elf Betten, vier Ärzte und drei Pflegekräfte in Zusammenarbeit mit der Nuklearmedizinischen Klinik sowie ein neurophysiologisches Labor zur Verfügung. Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen oder gesunde Probanden können für wissenschaftliche Untersuchungen mehrere Tage stationär aufgenommen werden. Die Einrichtung ist besonders wichtig für Probanden, die an klinischen Studien teilnehmen wie zum Beispiel der Analyse von Neurorezeptoren mit PET nach Schlafentzug, oder für Patienten, die während den geplanten Untersuchungen eine stationäre Versorgung benötigen, wie zum Beispiel Patienten nach Implantation von zerebralen Tiefensonden zur Entwicklung innovativer Stimulationsmethoden.

Jülich-Aachen Research Alliance (JARA und JARA-BRAIN)

Im Jahr 2007 haben die RWTH und das Forschungszentrum Jülich in einem gemeinsamen Antrag sich erfolgreich im Rahmen des Wettbewerbs „Exzellenzinitiative der Bundesregierung“ beworben. Der Rektor der RWTH Aachen, Univ.-Prof. Dr. Rauhut, und der Vorstandsvorsitzende des Forschungszentrums Jülich, Univ.-Prof. Dr. Bachem, unterzeich-

Abb. 11: Durch Muster-Umkehrungs-Stimulation hervorgerufene Aktivierung in visuellen Arealen der Hirnrinde und ihre Zuordnung zu cytoarchitektonisch identifizierten („Brain Mapping“) Hirnrindenarealen. Die Aktivierung wurde mittels einer neuen MEG-Methode ermittelt. Die durch Nervenzellaktivität hervorgerufenen Magnetfelder sind als farbige Bereiche erkennbar. Die gestrichelten Konturlinien zeigen die cytoarchitektonischen „Probability Maps“ für das primäre (A) und sekundäre (B) visuelle Hirnrindenareal sowie für ein Areal V5/MT (C), das die Bewegung von visuellen Stimuli detektiert (Abbildung nach: Barnikol *et al.* 2006).

neten am 6. August 2007 in der Düsseldorfer Staatskanzlei einen Vertrag zur Gründung der Jülich-Aachen Research Alliance (JARA). Ziel der beiden renommierten Wissenschaftseinrichtungen ist es, ein Modell einer international hoch angesehenen Partnerschaft zwischen universitärer und außeruniversitärer Forschung zu schaffen. Die Allianz startet in drei zukunftssträchtigen Forschungsfeldern mit den Sektionen: JARA-BRAIN Translational Brain Medicine (Neurowissenschaften), JARA-FIT Fundamentals of Future Information Technology (Informationstechnologie) und JARA-SIM Simulation Sciences (Simulationswissenschaften). JARA hat Modellcharakter, weil vertraglich geregelt eine enge Verschmelzung von Wissenschaftsgebieten vorgenommen und vorwärtsweisend institutionelle Hürden überwunden werden. So werden die Forschungsziele in den Sektionen gemeinsam definiert und gestaltet, gemeinsam die Ressourcen in Forschung, Lehre und Ausstattung genutzt, gemeinsam Lehraktivitäten entwickelt sowie Personal- und Investitionsentscheidungen gemeinsam geplant.

Mit JARA-BRAIN sollen neue Strategien zur Vorbeugung, Diagnose und Therapie psychischer und neurologischer Hirnerkrankungen erarbeitet werden, indem Grundlagenforschung, klinische Forschung und technisch-methodische Kompetenz eng miteinander verknüpft werden. Dabei werden neue Forschungsfelder und Qualifikationen („Klinischer Wissenschaftler“, „Clinician Scientist“) entstehen. Angestrebt wird eine rasche Übertragung (Translation) von Forschungsergebnissen in die klinische Erprobung und gegebenenfalls Anwendung und Definition von Vorbeugungsmaßnahmen. Im Translationszentrum für Hirnerkrankungen geht es unter anderem darum, Prädiktoren („Biomarker“) für psychische und neurologische Erkrankungen durch bildgebende und neurophysiologische Untersuchungen (MRT, PET, MEG) sowie genetische Charakteristika zur Präzisierung von individuellen Erkrankungsrisiken und des individuellen Krankheitsverlaufs zu finden. Weiterhin sollen der Einsatz von neuen technischen Systemen (zum Beispiel „Hirnschrittmacher“) an Patienten beschleunigt sowie der Einsatz von technischen Innovationen in der Bildgebung und der Transfer in die klinischen Anwendungen gefördert werden. Schwerpunkte sind neurodegenerative Erkrankungen (Demenzen, Parkinson, Alzheimer), Schizophrenie und affektive Erkrankungen sowie Entwicklungsstörungen. Dabei konzentriert man sich auf drei Zeitfenster: höheres Lebensalter, dritte Dekade des Lebens sowie Kindes- und Jugendalter.

JARA-BRAIN verfestigt die bereits bestehende Zusammenarbeit über zahlreiche Projekte zwischen den RWTH-Fakultäten Ingenieurwissenschaften/Physik/Informatik und der Medizinischen Fakultät einerseits und den entsprechenden Instituten am Forschungszentrum Jülich andererseits. Gründungsmitglieder von JARA-BRAIN sind 20 Kliniken beziehungsweise Institute der RWTH Aachen und sämtliche neurowissenschaftliche Institute des Forschungszentrums Jülich.

Zukünftige Entwicklungen

Computational and Systems Neuroscience

Dieser Teilbereich des INB-3 wird derzeit etabliert und geht auf den „Helmholtz Verbund für Systembiologie“ zurück. Er ist eine zentral geförderte Initiative der Helmholtz-Gemeinschaft mit dem Ziel, einen Beitrag zur Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen bei der Entstehung komplexer Erkrankungen zu leisten. Am Verbund beteiligt

sind neben sechs Helmholtz-Zentren auch universitäre und weitere außeruniversitäre Partner. Der Helmholtz-Verbund Systembiologie bildet eine stark vernetzte, interdisziplinäre Allianz, die zelluläre Vorgänge bei der Entstehung von Erkrankungen zum Beispiel des Nervensystems untersucht.

Ziel des Netzwerkes „The Human Brain Model“ ist es, die Funktionsbeziehungen innerhalb des menschlichen Gehirns als ein komplexes System mit höchst unterschiedlichen Skalenebenen zu untersuchen.

Drei eng vernetzte Arbeitspakete zielen darauf, die strukturellen und zeitlichen Interaktionen verschiedener Einheiten des Nervensystems besser zu verstehen:

- komplexe lokale neurale Netzwerke – Beziehung zwischen einzelnen Zellen und dem gesamten Organ Gehirn;
- Beziehung zwischen großen Struktureinheiten (zum Beispiel cytoarchitektonischen Hirnregionen) und der Funktion des menschlichen Gehirns;
- zeitliche Multiskalen-Prozesse – Experiment, Modell, Anwendung.

Translationale Forschung

Das 9,4-T-MR-PET vervollständigt die Jülicher Forschungsplattform „TransFOR“ zu bildgebenden Verfahren in der Hirnforschung. Die in Jülich verfügbaren Geräte ermöglichen den direkten Transfer grundlegender Erkenntnisse bis hin in die klinische Anwendung. Dabei wollen die Jülicher Wissenschaftler ihr Wissen einerseits nutzen, um die Funktion der technischen Komponenten des MRT und PET bei so hohen Feldstärken aufeinander abzustimmen. Andererseits werden sie neue Methoden der Bilderzeugung sowie neue Kontrastmittel entwickeln: Eine detaillierte Tumordiagnose, Früherkennung von neurodegenerativen Erkrankungen sowie die weitere Erforschung der Gehirnfunktionen bis auf die molekulare Ebene sind nur einige der Ziele. Zusammen mit der forschenden Pharmaindustrie lassen sich zudem gezielt Medikamente für Diagnose und Therapie verschiedener neurologischer Erkrankungen testen.

Nationales Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen

Mit seiner Beteiligung am gemeinsamen Antrag mit Bonn und Köln für das von der Bundesregierung ausgeschriebene „Nationale Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen“ hat sich das Forschungszentrum Jülich mit seinem Institut für Neurowissenschaften und Biophysik im Jahr 2008 gegen starke Konkurrenten aus ganz Deutschland durchgesetzt. „Wir bündeln unter dem Dach des neuen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen international führende Forschung zu Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson“, sagte Bundesforschungsministerin Annette Schavan in Berlin. Das Forschungszentrum Jülich zeichnete sich besonders durch seine Kompetenzen im Bereich der bildgebenden Verfahren, des strukturellen und funktionellen Brain-Mappings und der Neuromodulation durch Tiefenhirnstimulation aus. Dieser außerordentliche Erfolg im bundesweiten Wettbewerb bestätigt die Fokussierung des INB in Jülich auf die wissenschaftliche und gesellschaftlich relevante Aufgabe der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen durch Grundlagenforschung, Bildgebung und klinisch orientierte Forschungsprojekte.

Literatur

- BARNIKOL, U. B., K. AMUNTS, J. DAMMERS, H. MOHLBERG, T. FIESELER, A. MALIKOVIC, K. ZILLES, M. NIEDEGGEN und P. A. TASS (2006). „Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps“, *NeuroImage* 31, 86–108.
- FEINENDEGEN, Ludwig E. (1986). „Mensch und Strahlung“, in: Heinz MAIER-LEIBNITZ (Hrsg.). *Zeugen des Wissens*. Mainz, 555–609.
- GREFKES, C., D. A. NOWAK, S. B. EICKHOFF, M. DAFOTAKIS, J. KÜST, H. KARBE und G. R. FINK (2008). „Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging“, *Annals of Neurology* 63, 236–246.

Ausgewählte Publikationen des Instituts für Medizin 1998 bis 2008

- AMUNTS, K., A. SCHLEICHER, U. BÜRGEL, H. MOHLBERG, H. B. UYLINGS und K. ZILLES (1999). „Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability“, *Journal of Comparative Neurology* 412(2), 319–341.
- AMUNTS, K., P. H. WEISS, H. MOHLBERG, P. PIEPERHOFF, S. EICKHOFF, J. M. GURD, J. C. MARSHALL, N. J. SHAH, G. R. FINK und K. ZILLES (2004). „Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space. The roles of Brodmann areas 44 and 45“, *Neuroimage* 22(1), 42–56.
- AMUNTS, K., E. ARMSTRONG, A. MALIKOVIC, L. HÖMKE, H. MOHLBERG, A. SCHLEICHER und K. ZILLES (2007). „Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex“, *The Journal of Neuroscience* 27(6), 1356–1364.
- BARNIKOL, U. B., K. AMUNTS, J. DAMMERS, H. MOHLBERG, T. FIESELER, A. MALIKOVIC, K. ZILLES, M. NIEDEGGEN und P. A. TASS (2006). „Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps“, *NeuroImage* 31, 86–108.
- BAUER, A., K. J. LANGEN, H. BIDMON, M. H. HOLSCHBACH, S. WEBER, R. A. OLSSON, H. H. COENEN und K. ZILLES (2005). „¹⁸F-CPFPX PET identifies changes in cerebral A₁ adenosine receptors density caused by glioma invasion“, *Journal of Nuclear Medicine* 46, 450–454.
- BODEGÅRD, A., S. GEYER, C. GREFKES, K. ZILLES und P. E. ROLAND (2001). „Hierarchical processing of tactile shape in the human brain“, *Neuron* 31, 317–328.
- BREMNER, F., A. SCHLACK, N. J. SHAH, O. ZAFIRIS, M. KUBISCHIK, K. P. HOFFMANN, K. ZILLES und G. R. FINK (2001). „Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: A human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys“, *Neuron* 29, 287–296.
- BUCCINO, G., S. VOGT, A. RITZL, G. R. FINK, K. ZILLES, H. J. FREUND und G. RIZZOLATTI (2004). „Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study“, *Neuron* 42(2), 323–334.
- EICKHOFF, S. B., T. PAUS, S. CASPERS, M. H. GROSBAS, A. C. EVANS, K. ZILLES und K. AMUNTS (2007). „Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited“, *NeuroImage* 36, 511–521.
- EICKHOFF, S. B., A. SCHLEICHER, F. SCHEPERJANS, N. PALOMERO-GALLAGHER und K. ZILLES (2007). „Analysis of neurotransmitter receptor distribution patterns in the cerebral cortex“, *NeuroImage* 34, 1317–1330.
- FELDMAYER, D., A. ROTH und B. SAKMANN (2005). „Monosynaptic connections between pairs of spiny stellate cells in layer 4 and pyramidal cells in layer 5a indicate that lemniscal and paralemniscal afferent pathways converge in the infragranular somatosensory cortex“, *The Journal of Neuroscience* 25(13), 3423–3431.

- FELDMEYER, D., J. LÜBKE und B. SAKMANN (2006). „Efficacy and connectivity of intracolumnar pairs of layer 2/3 pyramidal cells in the barrel cortex of juvenile rats“, *Journal of Physiology* 575(2), 583–602.
- FLOETH, F., D. PAULEIT, H. J. WITTSACK, K. J. LANGEN, G. REIFENBERGER, K. HAMACHER, M. MESSING-JÜNGER, K. ZILLES, F. WEBER, W. STUMMER, H. J. STEIGER, G. WOEBKER, H. W. MÜLLER, H. H. COENEN und M. SABEL (2005). „Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [^{18}F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy“, *Journal of Neurosurgery* 102, 318–327.
- FLOETH, F., D. PAULEIT, M. SABEL, G. STOFFELS, G. REIFENBERGER, M. J. RIEMENSCHNEIDER, P. JANSEN, H. H. COENEN, H. J. STEIGER und K. J. LANGEN (2007). „Prognostic value of O-(2- ^{18}F -fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma“, *The Journal of Nuclear Medicine* 48, 519–527.
- FREUND, H. J., U. B. BARNIKOL, D. NOLTE, H. TREUER, G. AUBURGER, P. A. TASS, M. SAMI und V. STURM (2007). „Subthalamic-thalamic DBS in a case with spinocerebellar ataxia type 2 and severe tremor – A unusual clinical benefit“, *Movement Disorders* 22(5), 732–735.
- GREFKES, C., P. H. WEISS, K. ZILLES und G. R. FINK (2002). „Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: An fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys“, *Neuron* 35, 173–184.
- GREFKES, C., D. A. NOWAK, S. B. EICKHOFF, M. DAFOTAKIS, J. KÜST, H. KARBE und G. R. FINK (2008). „Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging“, *Annals of Neurology* 63, 236–246.
- GURD, J. M., K. AMUNTS, P. H. WEISS, O. ZAFIRIS, K. ZILLES, J. C. MARSHALL und G. R. FINK (2002). „Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications“, *Brain* 125, 1024–1038.
- HAUPTMANN, C., O. POPOVYCH und P. A. TASS (2005). „Effectively desynchronizing deep brain stimulation based on a coordinated delayed feedback stimulation via several sites: a computational study“, *Biological Cybernetics* 93, 463–470.
- HULSHOFF POL, H. E., H. G. SCHNACK, D. POSTHUMA, R. C. W. MANDL, W. F. BAARE, C. VAN OEL, N. E. VAN HAREN, D. L. COLLINS, A. C. EVANS, K. AMUNTS, U. BÜRGEL, K. ZILLES, E. DE GEUS, D. I. BOOMSMA und R. S. KAHN (2006). „Genetic contribution to human brain morphology and intelligence“, *The Journal of Neuroscience* 26(40), 10235–10242.
- HUNTER, M. D., S. B. EICKHOFF, T. W. R. MILLER, T. F. D. FARROW, I. D. WILKINSON und P. W. R. WOODRUFF (2006). „Neural activity in speech-sensitive auditory cortex during silence“, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103(1), 189–194.
- HURLEMANN, R., A. MATUSCH, K. U. KUHN, J. BERNING, D. ELMENHORST, O. WINZ, H. KOLSCH, K. ZILLES, M. WAGNER, W. MAIER und A. BAUER (2008). „5-HT_{2A} receptor density is decreased in the at-risk mental state“, *Psychopharmacology* 195, 579–590.
- INDEFREY, P., C. M. BROWN, H. HELLWIG, K. AMUNTS, H. HERZOG, R. J. SEITZ und P. HAGOORT (2001). „A neural correlate of syntactic encoding during speech production“, *Proceedings of the National Academy of Science* 98 (10), 5933–5936.
- KÖTTER, R., J. F. STAIGER, K. ZILLES und H. J. LUHMANN (1998). „Analyzing functional connectivity in brain slices by a combination of infrared video microscopy, flash photolysis of caged compounds and scanning methods“, *Neuroscience* 86, 265–277.
- MALIKOVIC, A., K. AMUNTS, A. SCHLEICHER, H. MOHLBERG, S. B. EICKHOFF, M. WILMS, N. PALOMERO-GALLAGHER, E. ARMSTRONG und K. ZILLES (2007). „Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: A probabilistic, stereotaxic map of area h0c5“, *Cerebral Cortex* 17, 562–574.

- NAITO, E., H. H. EHRSSON, S. GEYER, K. ZILLES und P. E. ROLAND (1999). „Illusory arm movements activate cortical motor areas: a positron emission tomography study“, *Journal of Neuroscience* 19(14), 6134–6144.
- NAKAMURA, K., R. KAWASHIMA, N. SATO, A. NAKAMURA, M. SUGIURA, T. KATO, K. HATANNO, K. ITO, H. FUKUDA, T. SCHORMANN und K. ZILLES (2000). „Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face scene processing: A PET study“, *Brain* 123(9), 1903–1912.
- NEEB, H., K. ZILLES und N. J. SHAH (2006). „Fully-automated detection of cerebral water content changes: study of age- and gender-related H₂O patterns with quantitative MRI“, *NeuroImage* 29(3), 910–922.
- OMEL'CHENKO, O., YU. MAISTRENKO und P. A. TASS (2008). „Chimera States: The natural link between coherence and incoherence“, *Physical Review Letters* 100(4), 044105.
- PASSINGHAM, R. E., K. E. STEPHAN und R. KÖTTER (2002). „The anatomical basis for functional localization in the cortex“, *Nature Reviews Neuroscience* 3(8), 606–616.
- PIEPERHOFF, P., L. HÖMKE, F. SCHNEIDER, U. HABEL, N. J. SHAH, K. ZILLES und K. AMUNTS (2008). „Deformation field morphometry reveals age-related structural differences between the brains of adults up to 51 years“, *The Journal of Neuroscience* 28(4), 828–842.
- RADEMACHER, J., U. BÜRGEL, S. GEYER, T. SCHORMANN, A. SCHLEICHER, H. J. FREUND und K. ZILLES (2001). „Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study“, *Brain* 124, 2232–2258.
- ROLLENHAGEN, A., K. SÄTZLER, E. P. RODRIGUEZ, P. JONAS, M. FROTSCHER und J. H. R. LÜBKE (2007). „Structural determinants of transmission at large hippocampal mossy fiber synapses“, *The Journal of Neuroscience* 27(39), 10434–10444.
- ROMANZETTI S., M. HALSE, J. KAFFANKE, K. ZILLES, B. J. BALCOM und N. J. SHAH (2006). „A comparison of three SPRITE techniques for the quantitative 3D imaging of the ²³Na spin density on a 4T whole-body machine“, *Journal of Magnetic Resonance* 179, 64–72.
- SCHEPERJANS, F., N. PALOMERO-GALLAGHER, C. GREFKES, A. SCHLEICHER und K. ZILLES (2005). „Transmitter receptors reveal segregation of cortical areas in the human superior parietal cortex: relations to visual and somatosensory regions“, *NeuroImage* 28(2), 362–379.
- SCHLIESS, F., B. GÖRG, R. FISCHER, P. DESJARDINS, H. J. BIDMON, A. HERRMANN, R. F. BUTTERWORTH, K. ZILLES und D. HÄUSSINGER (2002). „Ammonia induces MK-801-sensitive nitration and phosphorylation of protein tyrosine residues in rat astrocytes“, *The FASEB Journal* 16(7), 739–741.
- SCHNEIDER, F., U. HABEL, M. RESKE, T. KELLERMANN, T. STÖCKER, N. J. SHAH, K. ZILLES, D. F. BRAUS, A. SCHMITT, R. SCHLÖSSER, M. WAGNER, I. FROMMANN, T. KIRCHER, A. RAPP, E. MEISENZAHN, S. UFER, S. RUHRMANN, R. THIENEL, H. SAUER, F. A. HENN und W. GAEBEL (2007). „Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: An fMRI multi-center study“, *Schizophrenia Research* 89, 198–210.
- SCHUBERT, D., J. F. STAIGER, N. CHO, R. KÖTTER, K. ZILLES und H. J. LUHMANN (2001). „Layer-specific intracolumnar and transcolumnar functional connectivity of layer V pyramidal cells in rat barrel cortex“, *The Journal of Neuroscience* 21(10), 3580–3592.
- SHAH, N. J., M. ZAITSEV, S. STEINHOFF und K. ZILLES (2001). „A new method for fast multislice T1 mapping“, *Neuroimage* 14, 1175–1185.
- SHAH, N. J., J. C. MARSHALL, O. ZAFIRIS, A. SCHWAB, K. ZILLES, H. J. MARKOWITSCH und G. R. FINK (2001). „The neural correlates of person familiarity: A functional magnetic resonance imaging study with clinical implications“, *Brain* 124, 804–815.
- SHAH, N. J., H. NEEB, M. ZAITSEV, S. STEINHOFF, G. KIRCHEIS, K. AMUNTS, D. HÄUSSINGER und K. ZILLES (2003). „Quantitative T₁ mapping of hepatic encephalopathy using magnetic resonance imaging“, *Hepatology* 38(5), 1219–1226.

- STEINHOFF, S., M. ZAITSEV, K. ZILLES und N. J. SHAH (2001). „Fast T1 mapping with volume coverage“, *Magnetic Resonance in Medicine* 46, 131–140.
- STEPHAN, K. E., J. C. MARSHALL, K. J. FRISTON, J. B. ROWE, A. RITZL, K. ZILLES und G. R. FINK (2003). „Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain“, *Science* 301, 384–386.
- STEPHAN, K. E., J. C. MARSHALL, W. D. PENNY, K. J. FRISTON und G. R. FINK (2007). „Interhemispheric integration of visual processing during task-driven lateralization“, *The Journal of Neuroscience* 27(13), 3512–3522.
- STÖCKER, T., F. SCHNEIDER, M. KLEIN, U. HABEL, T. KELLERMANN, K. ZILLES und N. J. SHAH (2005). „Automated quality assurance routines for fMRI data applied to a multicenter study“, *Human Brain Mapping* 25, 237–246.
- STÖCKER, T., T. KELLERMANN, F. SCHNEIDER, U. HABEL, K. AMUNTS, P. PIEPERHOFF, K. ZILLES und N. J. SHAH (2006). „Dependence of amygdala activation on echo time: results from olfactory fMRI experiments“, *NeuroImage* 30, 151–159.
- TASS, P. A. und M. MAJTANIK (2006). „Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study“, *Biological Cybernetics* 94, 58–66.
- TASS, P. A. und C. HAUPTMANN (2007). „Therapeutic modulation of synaptic connectivity with desynchronizing brain stimulation“, *International Journal of Psychophysiology* 64(1), 53–61.
- THOENISSEN, D., K. ZILLES und I. TONI (2002). „Differential involvement of parietal and pre-central regions in movement preparation and motor intention“, *The Journal of Neuroscience* 22 (29), 9024–9034.
- TOGA, A. W., P. M. THOMPSON, S. MORI, K. AMUNTS und K. ZILLES (2006). „Towards multimodal atlases of the human brain“, *Nature Reviews Neuroscience* 7, 952–966.
- YOUNG, J. P., P. HERATH, S. EICKHOFF, J. CHOI, C. GREFKES, K. ZILLES und P. E. ROLAND (2004). „Somatotopy and attentional modulation of the human parietal and opercular regions“, *The Journal of Neuroscience* 24(23), 5391–5399.
- ZILLES, K. und N. PALOMERO-GALLAGHER (2001). „Cyto-, myelo- and receptor architectonics of the human parietal cortex“, *Neuroimage* 14, 8–20.
- ZILLES, K., N. PALOMERO-GALLAGHER, C. GREFKES, F. SCHEPERJANS, C. BOY, K. AMUNTS und A. SCHLEICHER (2002). „Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry“, *European Neuropsychopharmacology* 12, 587–599.