

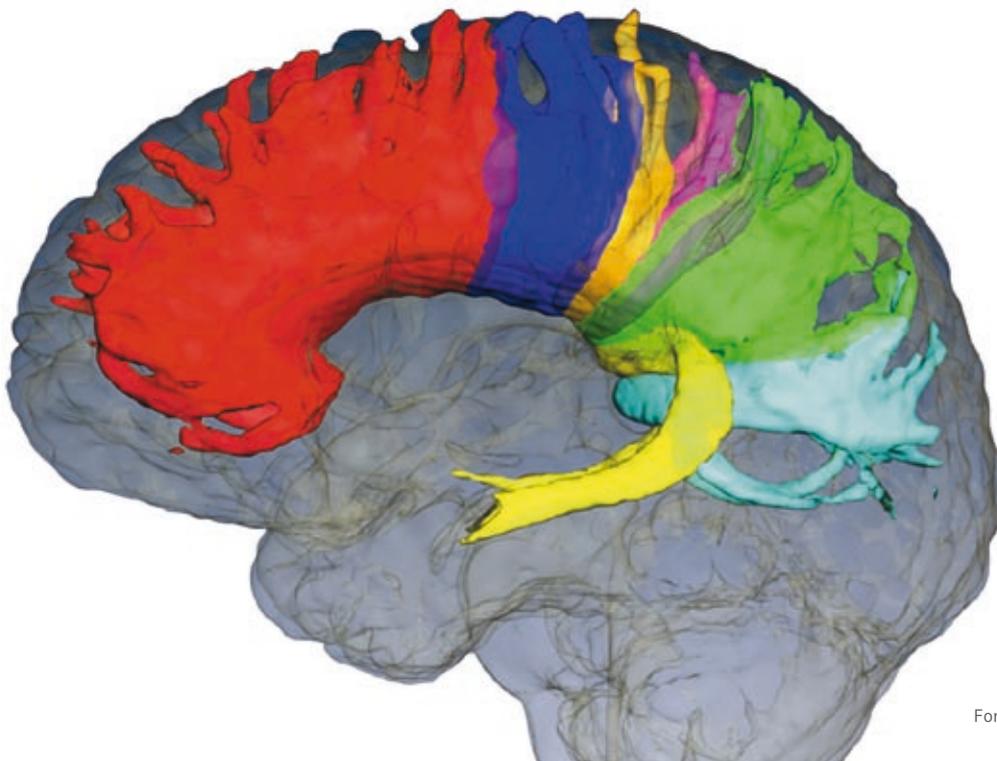


„9komma4“

Hirnforschung für die Zukunft

Inhalt

Den Kosmos des Gehirns erkunden	4
Von der Grundlagenforschung zur Anwendung	5
MRT: Struktur und Funktion des Gehirns durchschauen	6
Schneller, vielseitiger und präziser	8
PET: Den Stoffwechsel des Gehirns sichtbar machen	10
Radiotracer: Neue Kundschafter für Forschung, Diagnostik und Therapie	11
MR-PET: Ein starkes Team	12
Exzellente Hirnforschung für Diagnose und Therapie	14
Eine Frage der Ethik	16
Partner für Jülich	17
Bildgebende Verfahren in Jülich	18



Mit dem 9,4-Tesla-Magnetresonanztomografen (MRT), kombiniert mit einem Positronenemissionstomografen (PET), besitzt das Forschungszentrum Jülich ein einzigartiges Forschungsinstrument. Von Jülicher Wissenschaftlern gemeinsam mit Siemens Healthcare entwickelt, ist es das feldstärkste Hybridgerät, das weltweit für den Einsatz am Menschen zur Verfügung stehen wird. Mit bisher unerreichter Genauigkeit wird es die Arbeit des Gehirns sichtbar machen: Der 9,4-T-MR-PET zeigt, welche Regionen des Gehirns daran jeweils beteiligt sind und welche molekularen Prozesse sich dort abspielen – eine wichtige Grundlage, um zum Beispiel Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson in Zukunft besser zu verstehen und zu behandeln und so Herausforderungen einer alternden Gesellschaft zu begegnen.

Mit jeweils 10 Millionen Euro fördern das Bundesministerium für Bildung und Forschung und die Firma Siemens das neue Gerät. Wir freuen uns über diesen Beweis des Vertrauens in die Jülicher Kompetenz. Und wir sind uns sicher, dass wir mit dieser Schlüsseltechnologie für die Hirnforschung neue neurowissenschaftliche Erkenntnisse gewinnen, die zugleich die klinische Forschung voranbringen.

Grundlagenforschung und medizinische Anwendungen miteinander zu verknüpfen, untrennbar verbunden mit technisch-methodischen Weiterentwicklungen, ist ein wesentliches Element unserer Partnerschaften mit anderen akademischen Einrichtungen. So trägt das Forschungszentrum Jülich maßgeblich zum Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn bei. Jülicher Forscher bringen hier langjährige Erfahrungen in Entwicklung und Nutzung bildgebender Verfahren ein. In der Jülich Aachen Research Alliance hat sich das Forschungszentrum Jülich mit der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen (RWTH) in der Sektion JARA-BRAIN zusammengeschlossen, um neue Strategien zur Vorbeugung, Diagnose und Therapie psychischer und neurologischer Erkrankungen zu entwickeln. Mit der Universität Maastricht wurde eine enge Kooperation auf dem Gebiet der Hochfeldresonanztomografie vereinbart, um ein europäisches Exzellenzzentrum für diesen Forschungsbereich zu schaffen.

In diesem Netzwerk kompetenter Partner aus Wirtschaft und Wissenschaft wird das neue Jülicher Forschungsgerät optimal eingesetzt, um die noch weitgehend unbekannt Welt des Gehirns zu erkunden und dabei gewonnene Erkenntnisse zügig in die Praxis umzusetzen.



Prof. Dr. Achim Bachem, Vorstandsvorsitzender (l.), und Prof. Dr. Sebastian M. Schmidt, Mitglied des Vorstands

Two handwritten signatures in blue ink. The signature on the left is 'A. Bachem' and the signature on the right is 'Sebastian M. Schmidt'.

Den Kosmos des Gehirns erkunden

Was genau passiert in unserem Gehirn, wenn es altert oder krank wird?
Ein neues Gerät ermöglicht einzigartige Einblicke.

Wie Teleskope den Blick in ferne Galaxien eröffnen oder Mikroskope die Welt des Allerkleinsten erkennen lassen, so machen Geräte der Hirnforschung Strukturen und Funktionen des Gehirns sichtbar.

In Jülich untersuchen Neurowissenschaftler bereits seit vielen Jahren mit solchen Geräten Struktur und Funktion des Gehirns bei gesunden und erkrankten Menschen und forschen daran, wie es sich im Laufe unseres Lebens verändert.

Der neue Magnetresonanztomograf (MRT) mit einer Feldstärke von 9,4 Tesla – das ist rund 200.000mal stärker als das Magnetfeld der Erde – gekoppelt mit einem Positronenemissionstomografen (PET), ermöglicht den Jülicher Wissenschaftlern einen

noch genaueren Blick ins Hirn. Denn dieses Hybridsystem kann nicht nur anatomisch detaillierte Bilder des Gehirns liefern. Es erlaubt zugleich die Analyse der Aktivitäten verschiedener Gehirnabschnitte und der dabei ablaufenden molekularen Mechanismen und Stoffwechselfvorgänge.

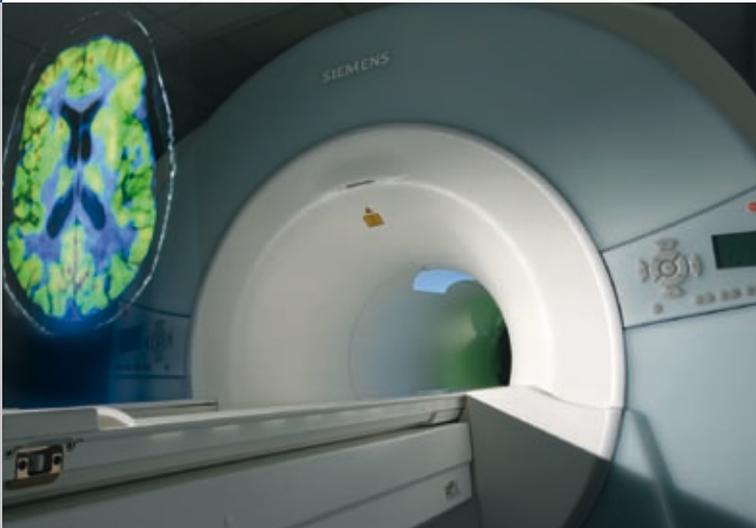
Mediziner, Physiker, Biologen und Chemiker ziehen im Jülicher Institut für Neurowissenschaften und Medizin an einem Strang und bringen das nötige Know-how mit, um das hochkomplexe Hybridgerät weiter zu entwickeln und die Ergebnisse sinnvoll zu interpretieren. Damit liefern sie die Grundlage, neurologische Krankheiten zu verstehen sowie ihre Diagnose und Therapie zu verbessern.

Das neue Hybridgerät 9,4-T-MR-PET wird einzigartige Einblicke ins Gehirn ermöglichen.



Von der Grundlagenforschung zur Anwendung

In Jülich wird Grundlagenforschung betrieben. Doch auch den Transfer in die Praxis haben die Wissenschaftler fest im Blick.



Diese drei Forschungsgeräte bilden die Forschungsplattform TransFOR: der neue 9,4-T-MR-PET (S. 4), der 3-T-MR-PET (links) und der 9,4-T-MRT für Tiere.

Für die Grundlagenforschung und den Transfer dieser Erkenntnisse bis hin in die klinische Praxis stehen in Jülich drei Forschungsgeräte zur Verfügung, die die Forschungsplattform TransFor bilden: Der seit 2006 etablierte 9,4-Tesla-Magnetresonanztomograf (9,4-T-MRT) für Tiere, der im Oktober 2008 installierte 3-Tesla-Magnetresonanztomograf (3-T-MR-PET) und der neue 9,4-Tesla-Magnetresonanztomograf (9,4-T-MR-PET) für die Forschung am Menschen.

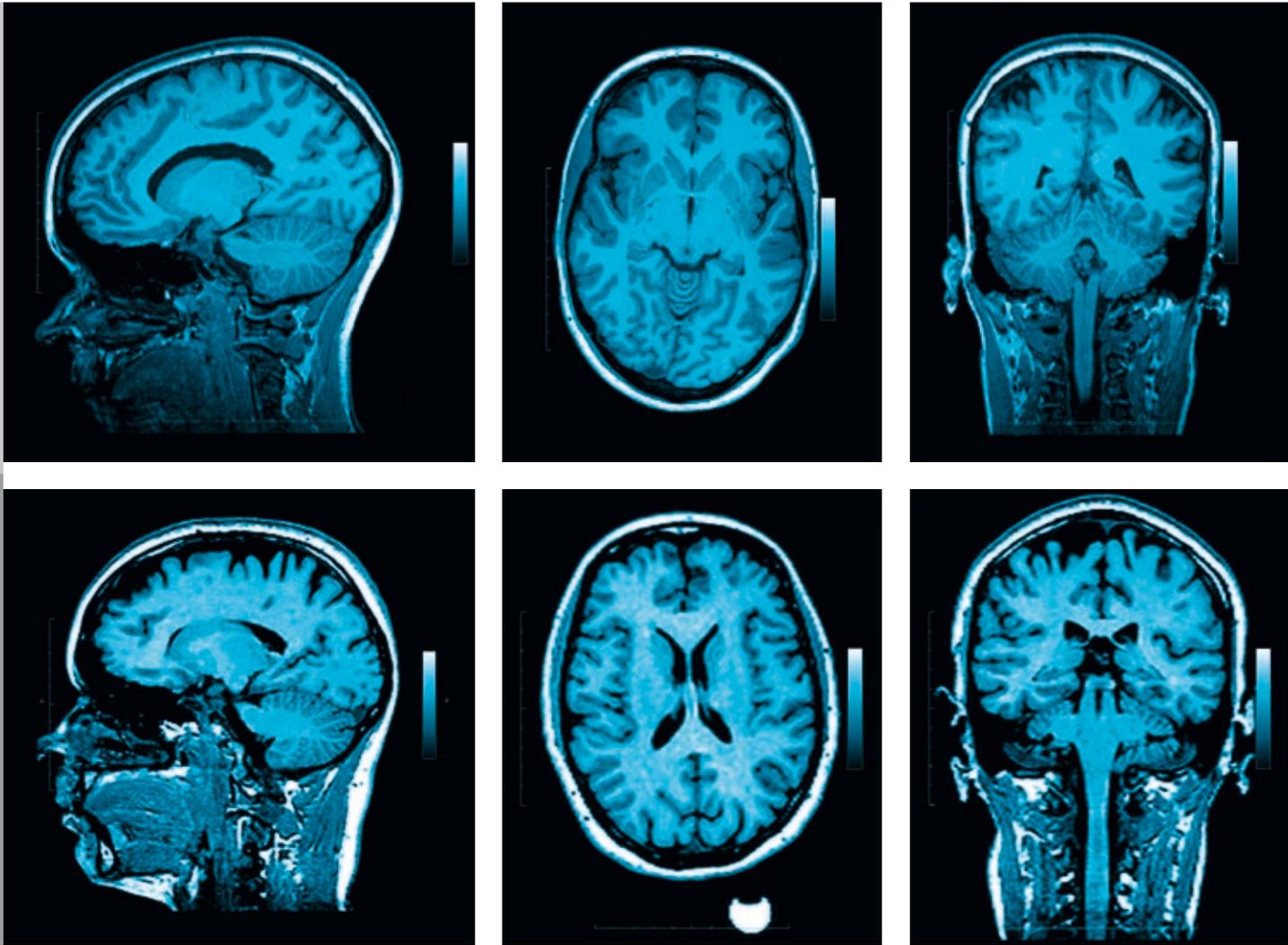
Eine wichtige Bedingung für den Transfer der Forschungsergebnisse: Der Tier-MRT und der 9,4-T-MR-PET für den Menschen basieren auf der gleichen Technik. Hard- und Software beider Magnetresonanztomografen sind fast identisch. „Nur so sind die methodischen Ergebnisse aus beiden Geräten direkt vergleichbar“, betont Prof. N. Jon Shah, Direktor des Instituts für Neu-

rowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum Jülich. Methoden, die zunächst in Tierversuchen entwickelt werden, beispielsweise um die Verteilung eines Medikaments im Körper zu untersuchen, lassen sich daher auch für die Erprobung am Menschen nutzen.

Auch die neuartigen PET-Systeme des 3-T-MR-PET und des 9,4-T-MR-PET basieren auf derselben Technik und ermöglichen somit ebenfalls den Transfer von methodischen Erkenntnissen. Zugleich wird der 3-T-MR-PET bereits jetzt für die klinische Praxis eingesetzt. Forschungsergebnisse, die mithilfe des höher auflösenden 9,4-T-MR-PET gewonnen werden, können dann direkt der klinischen Praxis zur Verfügung gestellt werden. Dazu gehören etwa neue Methoden für die genaue Ortung von Hirntumoren, die Früherkennung von Alzheimer oder wertvolle Hinweise für die Schlaganfalltherapie.

MRT: Struktur und Funktion des Gehirns durchschauen

Die Magnetresonanztomografie (MRT) macht Hirnstrukturen sichtbar.
Die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) zeigt, welche Regionen
des Gehirns gerade aktiv sind.



Die Magnetresonanztomografie ermöglicht detaillierte Blicke ins Gehirn aus allen Perspektiven.

Die Magnetresonanztomografie (MRT) nutzt die magnetischen Eigenschaften von Atomkernen: Im starken Magnetfeld des Magnetresonanztomografen richten sich die Kerne – beispielsweise des im Körper sehr häufigen Wasserstoffs – wie kleine Kompassnadeln in einheitlicher Richtung aus. Mit hochfrequenten elektromagnetischen Pulsen können die Forscher diese Kompassnadeln aus dem Gleichgewicht auslenken. Dadurch rotieren die angeregten Kerne um eine zusätzliche Achse entlang des starken Magnetfelds. Wenn die elektromagnetischen Pulse abgeschaltet werden, kehren die Atomkerne in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Dabei senden sie wiederum elektromagnetische Wellen aus, die von Empfängerspulen des Tomografen empfangen werden. Abhängig vom Gewebetyp ist dieses Signal unterschiedlich lang und intensiv. Daraus lassen sich präzise Schnittbilder des Gehirns berechnen. Je stärker das angelegte Magnetfeld ist, desto klarer und kontrastreicher sind die Aufnahmen.

Die fMRT misst lokale Änderungen im Verhältnis von sauerstoffreichem zu sauerstoffarmem Blut. Denn wo das Gehirn besonders aktiv ist, braucht es mehr Sauerstoff. So lassen sich jene Regionen im menschlichen Gehirn identifizieren, die beim Sprechen, Sehen oder Hören mitwirken, die bestimmte Bewegungen des Körpers steuern oder die daran beteiligt sind, sich Dinge zu merken, Entscheidungen zu treffen oder Rechenaufgaben zu lösen. Die Untersuchung basiert auf einem Vergleich von fMRT-Aufnahmen im Ruhezustand mit solchen, die während der betreffenden Tätigkeit angefertigt werden.

Die fMRT-Bildgebung hilft nicht nur, die Arbeitsweise des menschlichen Gehirns besser zu verstehen. „Durch einen Vergleich von gesunden Probanden und Patienten lassen sich auch pathologische Veränderungen sichtbar machen – und das ohne jede Strahlenbelastung“, erläutert der Jülicher Neurowissenschaftler Prof. Simon Eickhoff. Mittels fMRT konnte seine Arbeitsgruppe auch verfolgen, wie sich das Gehirn nach schweren Verletzungen umorganisiert: Zwei Patienten war aufgrund einer Krebserkrankung der Ellenbogen entfernt worden, die Hand wurde jeweils wieder an den Armstumpf transplantiert. „Wir konnten zeigen, wie sich nach der Operation die Interaktionen im motorischen Kortex änderten, und zwar in Abhängigkeit davon, wie gut die Patienten die Beweglichkeit der Hand wieder gewannen“, berichtet Eickhoff.



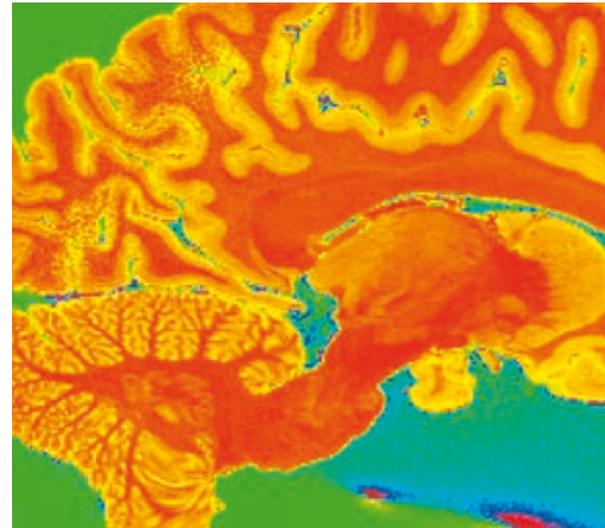
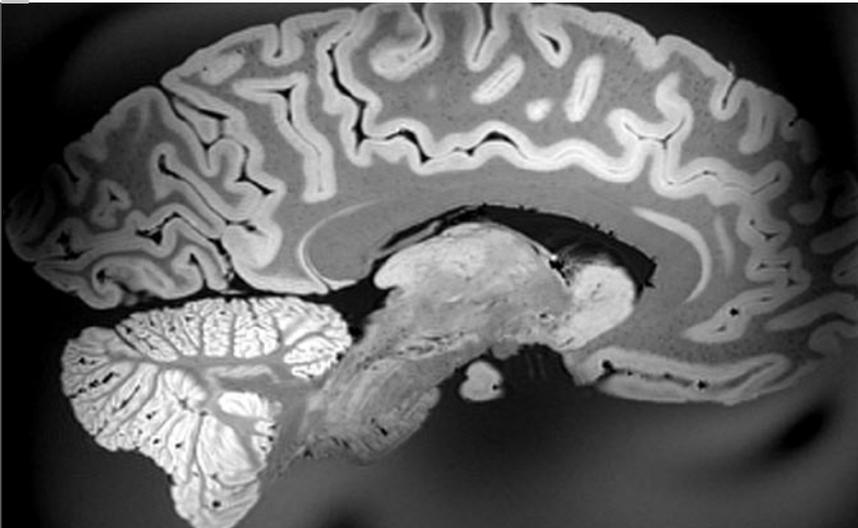
Der Organisation des Gehirns auf der Spur

Aus Gewebeschnitten, die nicht dicker sind als eine einzelne Nervenzelle, erstellen Jülicher Wissenschaftler um Prof. Katrin Amunts eine dreidimensionale Karte des menschlichen Gehirns.

Sie berücksichtigt Strukturen bis hinunter auf die Ebene einzelner Zellen und zeigt die Gliederung des Gehirns in seine vielen Funktionsbereiche. „Wir erwarten, dass der 9,4-T-MR-PET Informationen mit ähnlich hoher Präzision liefern wird, sodass wir künftig diese Funktionsbereiche auch beim lebenden Menschen erkennen können. Dann wird es möglich, individuelle Hirnkarten direkt mit Erkenntnissen über Aufgaben und Arbeitsweisen der jeweiligen Regionen für jeden Patienten zu erstellen“, sagt Katrin Amunts, Direktorin am Institut für Neurowissenschaften und Medizin.

Schneller, vielseitiger und präziser

Eine zunehmende Feldstärke des MRT verkürzt die Messzeiten und verbessert die räumliche Auflösung und die Kontraste innerhalb der Aufnahmen.



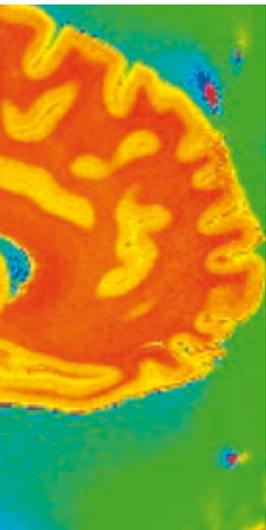
9,4 Tesla – das ist fast 200.000 Mal so stark wie das Magnetfeld der Erde. Dagegen nutzen Kliniken bisher Kernspintomografen mit Feldstärken von höchstens 3 Tesla. Die hohe Feldstärke des neuen Jülicher Tomografen verspricht eine Vielzahl von Chancen, sowohl für die Forschung als auch für die Weiterentwicklung von MR-Technologien für die Klinik. So sind die Signale aus dem 9,4-Tesla-Gerät besser vom störenden Hintergrundrauschen zu unterscheiden. Graue und weiße Materie des Gehirns sowie die Faserbahnen und Gefäße werden mit bisher unerreichter Schärfe abgebildet.

Vorteile bietet die hohe Feldstärke beispielsweise bei der Erstellung von „Wasserkarten“ des Gehirns. Der Wassergehalt

im Gehirn ist streng reguliert. Wenn er sich erhöht, deutet das auf eine Erkrankung hin. Auch kann dadurch der Druck im Gehirn gefährlich ansteigen. In Jülich wurden Messmethoden entwickelt, mit denen die Hirnforscher verfolgen können, ob der Wassergehalt, etwa um einen Tumor herum, weiter zunimmt, oder ob eine Therapie anschlägt. Mit der Stärke des Magnetfeldes steigt die Messgenauigkeit.

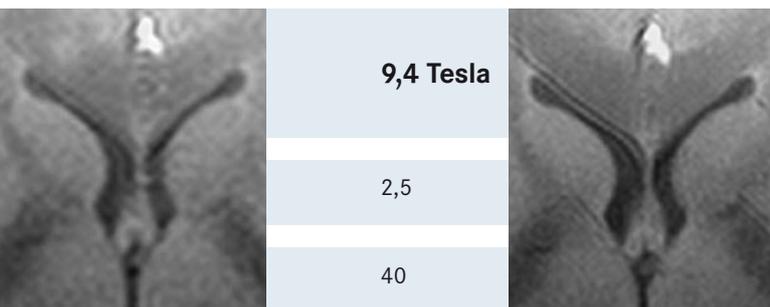
Auch der sogenannte BOLD-Effekt, der anzeigt, wo das Gehirn während einer Aufgabe besonders stark durchblutet ist, ist bei hoher Feldstärke größer – ein wichtiger Vorteil, wenn es darum geht, mittels funktioneller MRT dem Gehirn bei der Arbeit zuzuschauen.

Feldstärke der Jülicher Magnetresonanztomografen (MRTs) in T(esla) (ein Tesla entspricht der 20.000-fachen Stärke des Erdmagnetfeldes)	1,5 Tesla	3 Tesla	4 Tesla
Erhöhung der Auflösung bei gleicher Messdauer um den Faktor	1	1,5	1,8
Abnahme der Messzeit bei gleicher Auflösung etwa um den Faktor	1	6	10



Die ersten Bilder aus dem neuen Jülicher 9,4-T-MR-PET: Sie zeigen das Gehirn eines Verstorbenen in einer Auflösung von 0,5 mm³. Die starken Intensitätsvariationen im linken Bild sind auf die Inhomogenitäten der Radiofrequenzspulen bei der hohen Feldstärke von 9,4 Tesla zurückzuführen. Im rechten Bild haben die Wissenschaftler diese Inhomogenitäten durch ihre Technik der quantitativen Bildgebung bereits korrigiert. Der Kontrast zwischen verschiedenen anatomischen Strukturen ist sehr ausgeprägt.

Doch das 9,4-Tesla-Gerät wird noch mehr können: Durch die hohe Feldstärke erzeugt es neuartige, kontrastreiche Abbildungen von weichem Gewebe, die bei niedrigen Feldstärken nicht zu sehen sind. Solche Kontraste sind wichtig für die klinische Anwendung. So kann zum Beispiel ein Tumor vom umgebenden Gewebe besser unterschieden werden. Auch lassen sich neben dem Wasserstoffatom andere Elemente untersuchen, wie etwa Natrium, das im Stoffwechsel eine bedeutsame Rolle spielt, beispielsweise bei der Weiterleitung der Erregung in Nervenfasern.



Drei Fragen an Prof. N. Jon Shah

Welche neuartigen Messungen werden durch die hohe Feldstärke des 9,4-T-MR-PET möglich?

Damit können wir beispielsweise andere Atomkerne als die normalerweise üblichen Wasserstoffkerne für die MRT nutzen, ¹⁷O etwa, die Aufschluss über den Hirnstoffwechsel geben, oder Natriumkerne. Bei verschiedenen Erkrankungen ändert sich das Verhältnis von Natrium innerhalb und außerhalb der Zellen im Gehirn. Natrium-Messungen wären also klinisch sehr interessant, sind aber technisch noch schwierig.

Wo sehen Sie noch Entwicklungsbedarf?

Es ist eine Herausforderung, bei so hohen Feldstärken eine gleichmäßige Anregung der Kerne im gesamten Kopf des Probanden zu bekommen. Die Technik dafür entwickeln wir gerade. Man braucht dafür eine Vielzahl von Spulen und spezielle Verstärker. Wir arbeiten derzeit daran, die Verstärker in die Spulen zu integrieren.

Können Sie ein Beispiel nennen, wie die starken Magnetfelder eines Tages Patienten nützen werden?

Zunächst ist das 9,4-T-MR-PET ein Gerät für die Forschung, es wird auf absehbare Zeit nicht klinisch eingesetzt. Doch in Zukunft können Kernspintomografen mit stärkeren Magneten auch die Patientenversorgung verbessern. Beispielsweise sind Gebiete im Hirn, von denen Bewegungsstörungen bei der Parkinson-Erkrankung ausgehen, nur bei hohen Feldstärken deutlich voneinander, aber auch von anderem Gewebe, abgrenzbar. Schärfere MRT-Bilder könnten helfen, Hirnschrittmacher, mit denen sich die Symptome lindern lassen, präziser in diesen Hirnarealen zu platzieren.

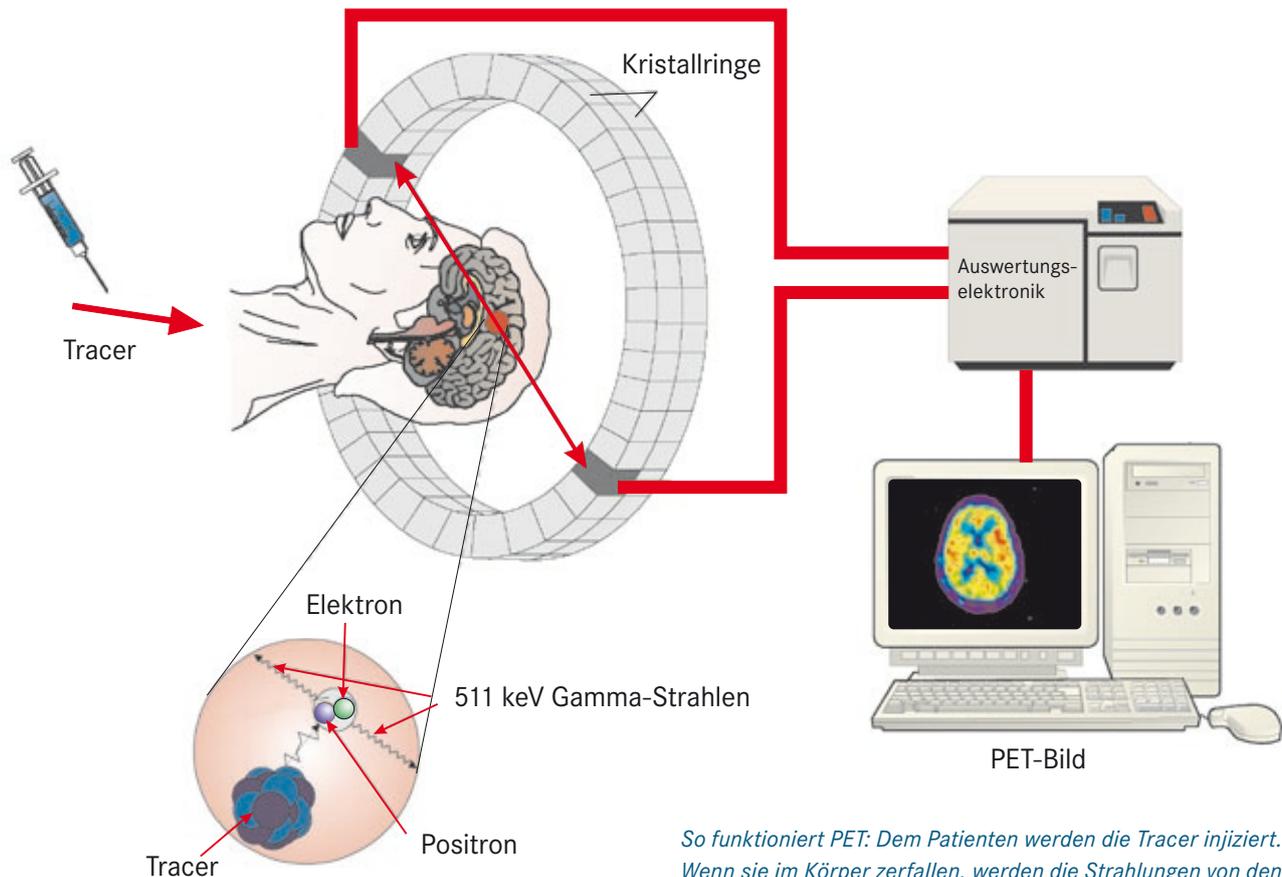
Prof. Dr. N. Jon Shah ist Direktor des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum Jülich und lehrt an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in den Fachbereichen Physik und Medizin. In Jülich leitet er die Arbeitsgruppe Magnetresonanz-Physik (MR-Physik), die sich in erster Linie



mit der Entwicklung von neuen Methoden auf dem Gebiet der Magnetresonanztomografie (MRT) und den hierzu benötigten Messsequenzen für die Hirnforschung beschäftigt. Gemeinsam mit Siemens haben Prof. Shah und sein Team die für den Prototypen 9,4-T-MR-PET notwendigen Hard- und Software entwickelt.

PET: Den Stoffwechsel des Gehirns sichtbar machen

Die Positronenemissionstomografie (PET) zeigt, wo im Gehirn physiologische und biochemische Aktivitäten ablaufen.



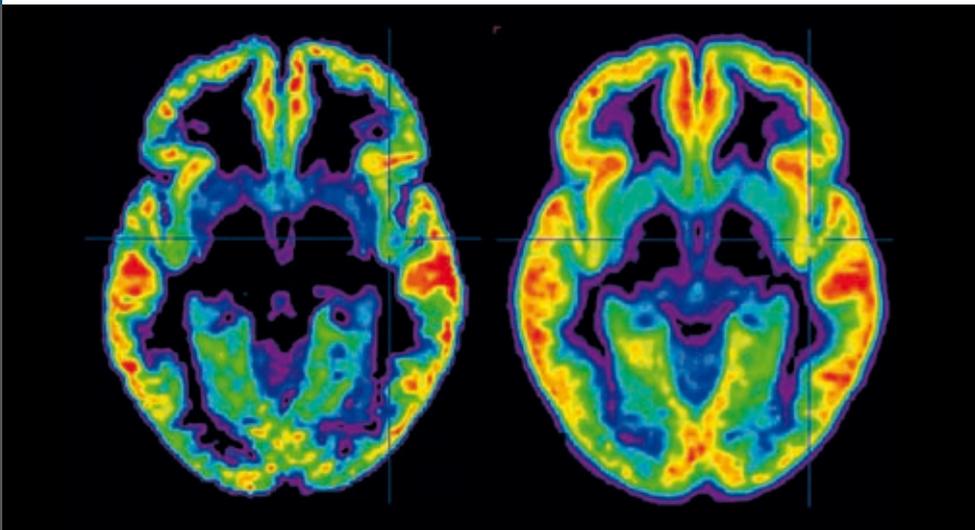
So funktioniert PET: Dem Patienten werden die Tracer injiziert. Wenn sie im Körper zerfallen, werden die Strahlungen von den Kristallringen registriert. Daraus berechnet das Gerät auf wenige Millimeter genau, wo sich der Tracer befand, und erstellt daraus ein Schichtbild, wie es auf Seite 11 zu sehen ist.

Spezielle Kundschaftermoleküle, sogenannte Tracer, dienen dazu, den Stoffwechsel und biochemische Aktivitäten im Gehirn auf molekularer Ebene zu verfolgen. Die Kundschafter sind schwach radioaktiv markiert, ansonsten aber verhalten sie sich genau so wie ihr natürliches Gegenstück – also etwa wie Glukose, die Hirnzellen mit Energie versorgt, oder wie die verschiedenen Botenstoffe, die Informationen zwischen den Nervenzellen übermitteln. Solche Botenstoffe sind auch in Medikamenten enthalten, die beispielsweise zur Behandlung von Depressionen eingesetzt werden. Die Tracer werden dem Patienten injiziert und wandern an ihren Bestimmungsort. Nach kurzer Zeit zerfallen sie dort und setzen positiv geladene Teilchen, Positronen, frei. Trifft ein Positron auf sein negativ geladenes Gegenstück, ein Elektron, vernichten sich beide (Annihilation); dabei wird

Gammastrahlung in zwei entgegengesetzte Richtungen abgestrahlt. Ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren registrieren jedes derartige Ereignis. Daraus kann das Gerät auf wenige Millimeter genau berechnen, wo sich ein Tracer im Gehirn vor dem Zerfall befand. Je nach Tracer lassen sich daraus bestimmte Rückschlüsse ziehen. So gibt es Tracer, die sich da anreichern, wo im Gehirn besonders viel Energie verbraucht wird – in der Region also, die gerade aktiv ist. Andere wiederum zerfallen dort, wo die spezifischen Empfänger-moleküle (Rezeptoren) sitzen, über welche die Nervenzellen Informationen austauschen. Die PET ist daher eines der vielfältigsten Bildgebungsverfahren, da sich mit unterschiedlichen Tracern jeweils verschiedene Rezeptoren oder Stoffwechselprozesse sichtbar machen lassen.

Radiotracer: Neue Kundschafter für Forschung, Diagnostik und Therapie

Jülicher Nuklearchemiker entwickeln und produzieren Radiotracer.



PET kann Rezeptoren im Gehirn sichtbar machen, wie hier den 5-HT_{2A}-Rezeptor. Wie sich dadurch ein erhöhtes Schizophrenie-Risiko erkennen lässt, zeigt die Gegenüberstellung dieser beiden PET-Aufnahmen. Auf der rechten PET-Abbildung ist ein gesundes Hirn zu sehen. Auf der linken Abbildung zeigt die Zunahme blauer, violetter und schwarzer Bereiche eine verringerte 5-HT_{2A}-Rezeptordichte im Hirn, was auf ein erhöhtes Schizophrenie-Risiko hinweist.

Positronenemissionstomografen machen das Wachstum eines Tumors, die Ablagerung bestimmter Eiweiße (Plaques) im Gehirn Demenzkranker oder die Veränderung der Rezeptordichte bei neurologischen Erkrankungen als farbige Bilder sichtbar. Sie zeigen, wo sich sogenannte Radiotracer – mit radioaktiven Atomen (Positronenstrahlern) markierte Moleküle – in Tumorzellen anreichern, an Alzheimer-Plaques sammeln oder spezifisch an bestimmte Rezeptoren heften. Um als Kundschafter zu taugen, müssen diese strahlenden Moleküle vielen Anforderungen genügen: „Die Radiotracer sollen eine verschwindend geringe Masse haben – einige Milliardstel Gramm müssen für die Anwendung ausreichen“, erläutert der Nuklearchemiker Prof. Heinz H. Coenen, Direktor am Institut für Neurowissenschaften und Medizin in Jülich.

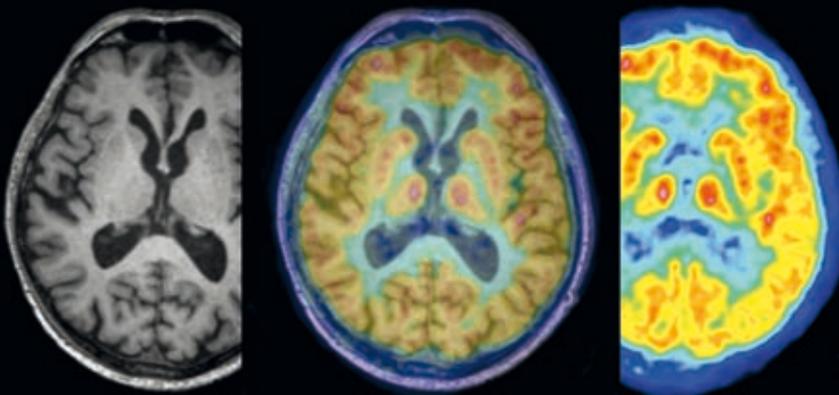
„Wenn das radioaktive Atom mithilfe automatisierter Syntheseeinrichtungen in ein Biomolekül oder einen Arzneiwirkstoff eingebaut wird, muss dessen Funktion erhalten bleiben. Ein Botenstoffmolekül soll sich beispielsweise weiterhin sehr spezifisch an einen bestimmten Subtyp eines Rezeptors im Gehirn binden.“ Auch dürfen im Körper möglichst wenig radioaktive Abbauprodukte entstehen, die die PET-Messung stören.

Besonders scharfe Bilder erhofft sich Coenen künftig vom Einsatz der PET in einem Hochfeld-MRT. „Das starke Magnetfeld zwingt geladene Teilchen auf Spiralbahnen und sorgt so dafür, dass die Positronen nicht so weit fliegen, bis sie zerstrahlen“, erläutert er. Damit ließe sich jedes einzelne Kundschaftermolekül noch sehr viel besser orten – möglicherweise auf Bruchteile eines Millimeters, statt wie bisher auf einige Millimeter genau.

Als „Arbeitspferde“ sind in der PET bisher vor allem die kurzlebigen Positronenstrahler Kohlenstoff-11 (¹¹C) und Fluor-18 (¹⁸F) im Einsatz. Darüber hinaus steht in Jülich eine ganze Mannschaft neuer Kundschafter in den Startlöchern: Mit dem neu erworbenen Zyklotron „IBA Cyclone 30®“ wollen die Wissenschaftler des Instituts weitere nützliche Positronenstrahler, wie beispielsweise Jod-124 oder verschiedene Bromisotope, erzeugen. Deren Halbwertszeit ist mit einigen Stunden oder Tagen deutlich länger als die der herkömmlichen Positronenstrahler. ¹¹C dagegen ist bereits nach 20 Minuten zur Hälfte zerfallen. „Das Ziel ist, mit den neuen Tracern länger dauernde Prozesse zu verfolgen, etwa die Bindung spezifischer Antikörper an Krebszellen im Körper – ein wichtiger Beitrag zur Tumordiagnostik und -therapie“, erläutert Coenen.

MR-PET: Ein starkes Team

Die Kombination der beiden bildgebenden Verfahren Magnetresonanz- und Positronenemissionstomografie ermöglicht völlig neue Perspektiven.



Aufnahmen des Gehirns, gewonnen durch Magnetresonanztomografie (links) und durch Positronenemissionstomografie (rechts). Mit dem Gerät können beide Verfahren verbunden werden, sodass eine bessere Bildauflösung und ein höherer Informationsgehalt dargestellt werden können (Mitte).

Welche Hirnregionen sind gerade aktiv? Und was genau tut sich dort? Das MR-PET-Gerät kann beide Fragen gleichzeitig beantworten und eröffnet damit völlig neue Perspektiven für die Hirnforschung. Denn dadurch lassen sich Struktur und Funktion des Gehirns im gleichen Moment beobachten. Das Kombigerät liefert Bilder, die den Aufbau einzelner Hirnregionen millimetergenau abbilden und zeitgleich Einblicke in deren Stoffwechselaktivität erlauben.

Ein 3-T-MR-PET wurde im Herbst 2008 in Jülich installiert – als eines von nur vier derartigen Geräten auf der Welt. Das 9,4-T-MR-PET, das im Frühjahr 2009 den Betrieb aufgenommen hat, ist weltweit das einzige, das Ultrahochfeld-MRT mit PET kombiniert. Wissenschaftler werden damit erstmals Struktur und Funktion des Gehirns bis auf die molekulare Ebene hinunter gleichzeitig analysieren können.

Die beiden bildgebenden Verfahren ergänzen einander perfekt: MRT-Techniken erlauben eine sehr hohe räumliche Auflösung. So ist damit beispielsweise der Verlauf von Faserbahnen im Gehirn zu erkennen. Die PET erlaubt Aussagen über die mole-

kularen Vorgänge im Gehirn. PET-Aufnahmen zeigen beispielsweise, ob Hirnregionen, die über Nervenfasern verknüpft sind, einander auch funktionell beeinflussen.

Zwei Funktionen zugleich im Blick

Durch die Kombination von PET und funktioneller MRT können die Wissenschaftler nun unterschiedliche, aber komplementäre Arten von Hirnaktivität gleichzeitig beobachten. So lässt sich etwa untersuchen, wie das Belohnungssystem des Gehirns arbeitet: Wenn eine Versuchsperson eine Belohnung erwartet, sind bestimmte Hirnstrukturen des sogenannten limbischen Systems aktiv, beispielsweise der Mandelkern (Amygdala) und der Hippocampus. Dies lässt sich mittels fMRT zeigen. Zum anderen wird im Zusammenhang mit einer Belohnung der Botenstoff Dopamin ausgeschüttet. Dies war aus früheren PET-Untersuchungen bekannt.

In einer kombinierten MRT-PET-Studie konnte nun beobachtet werden, wie beides miteinander zusammenhängt: Wenn die Versuchspersonen eine Belohnung erwarteten, stieg die mit fMRT

gemessene Aktivierung in den Hirnregionen des limbischen Systems. Gleichzeitig erhöhte sich die Dopamin-Ausschüttung in einer entfernt gelegenen Region, dem Striatum. Das belegt, dass beide Prozesse tatsächlich zusammenhängen. „Bisher haben wir bei diesen Untersuchungen MRT und PET nacheinander durchgeführt“, erklärt der Leiter der Studie, Prof. Andreas Bauer. „Diese sequenzielle Untersuchung birgt allerdings Fehlerquellen wie Lern- und Ermüdungseffekte – wir können nicht sicher sein, dass wir das Gehirn bei beiden Messungen im selben Zustand beobachten.“ Gleichzeitige Messungen könnten künftig auch zeigen, ob der gefundene Zusammenhang im Belohnungssystem bei Demenzen oder psychischen Erkrankungen gestört ist. Auch könnten potenzielle Arzneimittelwirkstoffe mit kombinierten Funktions- und Stoffwechseluntersuchungen identifiziert und geprüft werden.

Kein Gerät „von der Stange“

Das Großgerät, das solche simultanen Beobachtungen ermöglicht, wurde in enger Zusammenarbeit vom Healthcare Sector von Siemens und dem Forschungszentrum Jülich entwickelt. „Jülicher Forscher hatten die Idee, einen 9,4-Tesla-Kernspintomografen für den Einsatz am Menschen zu bauen; die Firma Siemens schlug vor, ihn mit einem PET-Gerät zu kombinieren“, erinnert sich Prof. Shah. In enger Kooperation wurde das Kombigerät dann seit 2007 entwickelt und im Jahr 2009 in Betrieb genommen.

Um das Potenzial der einmaligen MR-PET-Kombination voll auszuschöpfen, arbeiten Wissenschaftler im Forschungszentrum Jülich in Zusammenarbeit mit der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen ständig an neuen Verfahren. So testen sie Kontrastmittel, die sowohl die Empfindlichkeit der MR-Aufnahmen erhöhen als auch mittels Positronenstrahlung als PET-Tracer biochemische Vorgänge im Gehirn sichtbar machen.

Drei Fragen an Prof. Hans Herzog

Ist das im Herbst 2008 in Betrieb genommene 3-Tesla-MR-PET durch das 9,4-Tesla-Gerät nun schon überholt, vielleicht sogar überflüssig?

Ganz und gar nicht. Unsere Versuche mit dem 3-Tesla-MR-PET liefern wertvolle Erfahrungen und Grundlagen für die Arbeit mit dem noch stärkeren Gerät. Wir können mit dem 3-Tesla-Gerät schon erste Ergebnisse von Messungen an Patienten vorlegen, ein regelmäßiger klinischer Einsatz könnte in absehbarer Zeit möglich sein. Das ist für das 9,4-Tesla-MR-PET allenfalls langfristig zu erwarten, es ist zunächst ein reines Forschungsgerät.

Was ist der größte Vorteil eines solchen Kombigeräts für Patienten im klinischen Alltag?

In einer einzigen Untersuchung kann man Strukturen mit MRT und verschiedene Stoffwechselfvorgänge mit PET gleichzeitig sichtbar machen. Im Vergleich zu der Kombination von PET und Computertomografie (CT) entfällt die hohe Strahlenbelastung durch das CT, und die Hirnstrukturen zeigen sich mit MRT wesentlich deutlicher. Die kombinierte Messung PET und MRT eröffnet neue Möglichkeiten, unter anderem bei der Hirntumordiagnostik.

Welche technischen Probleme wirft die Kombination von MRT und PET auf?

Man braucht beispielsweise neuartige Detektoren für die Messung des PET-Signals. Die üblichen Fotoverstärker – spezielle Elektronenröhren – werden durch das starke MR-Feld gestört. Wir verwenden statt dessen Fotodioden auf Silizium-Basis, die noch weiter verbessert werden müssen. Eine weitere Herausforderung ist es, bei längeren hochauflösenden Messungen die Unschärfen herauszurechnen, die durch kleine Bewegungen des Patienten entstehen.

Prof. Dr. Hans Herzog ist Leiter der Arbeitsgruppe PET-Physik am Institut für Neurowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum Jülich und lehrt an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Theoretische Nuklearmedizin. Mit seiner Arbeitsgruppe PET-Physik arbeitet er an der



ständigen Verbesserung der physikalischen, technologischen und methodischen Voraussetzungen der Positronenemissionstomografie, die in Kombination mit der Magnetresonanztomografie in den neuen Geräten mit Feldstärken von 3 und 9,4 Tesla eine ganz besondere Herausforderung darstellt.

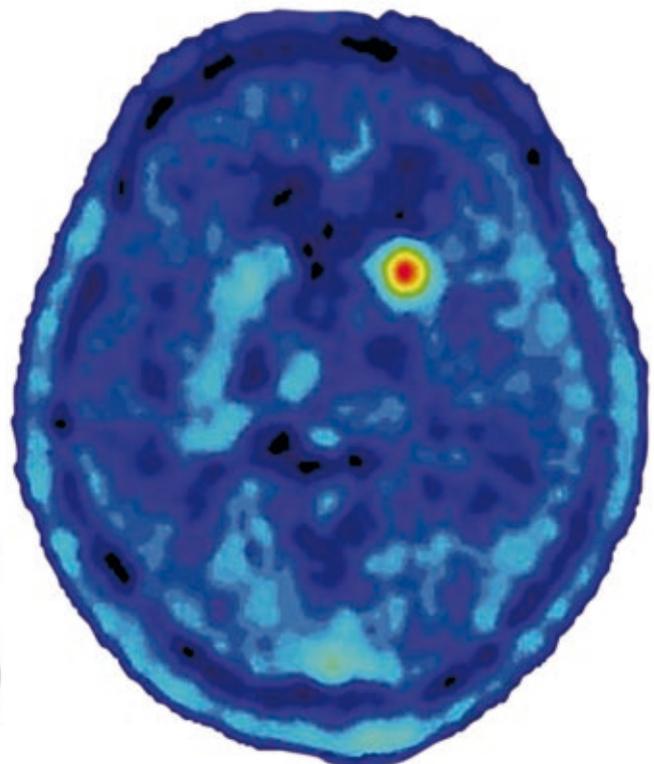
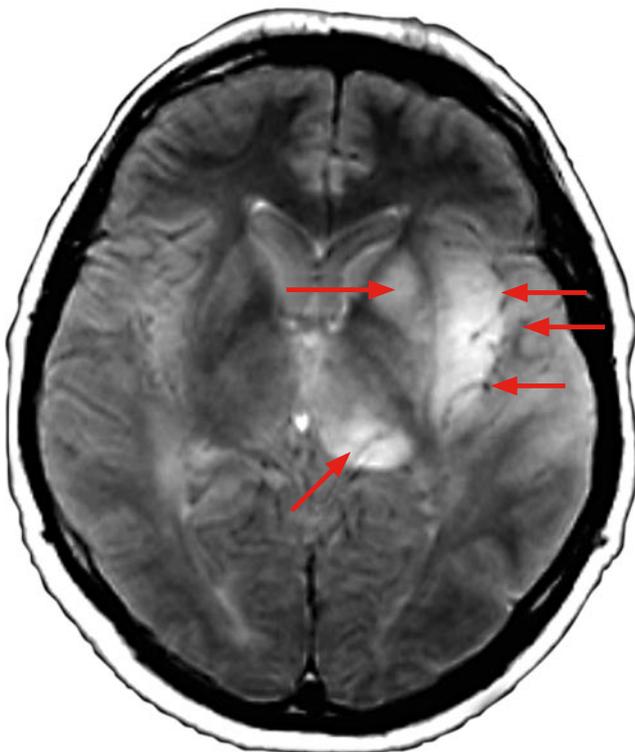
Exzellente Hirnforschung für Diagnose und Therapie

Die Jülicher Wissenschaftler sind nicht nur stark in der Entwicklung neuer Forschungsgeräte und in der Grundlagenforschung. Sie nutzen die bildgebenden Verfahren auch für die Diagnose und Therapie von Krankheiten.

Wenn Forscher mit Geräten wie dem 9,4-T-MR-PET nach neuen Wegen suchen, um die molekularen Mechanismen im Gehirn zu verstehen, so dient dies nicht nur der Grundlagenforschung. Sie entwickeln damit auch Möglichkeiten zur Diagnose und Therapie von Hirnerkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer, für die es bislang weder eine ursächliche Behandlung noch eine wirksame Vorbeugung gibt.

So testen Jülicher Wissenschaftler eine von Bayer Schering Pharma entwickelte Substanz, die sich an sogenannte Amyloid-Plaques in Hirnzellen von Alzheimer-Patienten bindet. Dafür wird das als BAY94-9172 bezeichnete Molekül mit radioaktivem Fluor markiert, in die Blutbahn der Patienten gespritzt und dann mittels PET untersucht, wo und wie stark es sich im Gehirn ansammelt. „Es geht darum zu überprüfen, ob sich die Sub-

stanz spezifisch an Alzheimer-Plaques bindet, und nicht etwa an Eiweiß-Ablagerungen, die bei anderen Erkrankungen oder schlicht als Folge des Alters auftreten“, erläutert Prof. Andreas Bauer. Sollte sich die Spezifität bestätigen, würde erstmals eine frühzeitige und sichere Alzheimer-Diagnose möglich. Bildgebende Verfahren können auch helfen, die Entwicklungszeit von Medikamenten zu verkürzen. Denn PET- Bilder zeigen, ob sich ein potenzielles Arzneimittel tatsächlich an dem Ort im Gehirn wiederfindet, an dem es wirken soll; mit fMRT lässt sich zudem bestimmen, wie es die Hirnfunktion beeinflusst.



Die Anreicherung der radioaktiv markierten Aminosäure FET (oben) lässt die Grenzen eines Hirntumors im PET-Bild klarer erkennen als die Magnetresonanztomografie allein (links)

Hirntumoren im Visier der Forschung

Von besonderer medizinischer Bedeutung ist die Ortung von Tumoren mittels PET. Ein in Jülicher Labors hergestelltes Tracer-Molekül namens [¹⁸F]-Fluorethyltyrosin, kurz FET genannt, reichert sich fast ausschließlich in Krebszellen an. Besser als mit anderen Verfahren sind damit Hirntumoren beispielsweise von Entzündungsherden zu unterscheiden.

„Mit der Magnetresonanztchnik lassen sich darüber hinaus Konzentrationen von Stoffwechselprodukten im Gehirn messen, die Hinweise auf Tumoren geben können“, erläutert der Jülicher Nuklearmediziner Prof. Karl-Josef Langen. Er ist überzeugt: „Wenn Verfahren, die die Biochemie des Gehirns sichtbar machen, zeitgleich mit hochauflösender Magnetresonanztomografie kombiniert werden, die die Hirnstrukturen mit bisher unerreichter Genauigkeit darstellt, eröffnen sich sehr viel versprechende Möglichkeiten für die Tumordiagnostik. Die Kombination von PET und MRT ist heute das kreativste neue Bildgebungsverfahren in Forschung und Klinik.“

Hirnbilder aus Jülich für die NeuroAllianz

Eine wachsende Lebenserwartung ist gut – ein Altern ohne Demenz wäre besser. Angesichts der Zunahme von neurodegenerativen Erkrankungen haben sich die Universität Bonn, außeruniversitäre Forschungseinrichtungen, Unternehmen und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in der Kooperation „NeuroAllianz“ zusammengeschlossen. Diese Forschungsinitiative wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung mit 20 Millionen Euro unterstützt.

Ihr Ziel: Tests für eine frühe Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen zu entwickeln und kleine Moleküle zu identifizieren, die sich für die Therapie eignen. Um deren Wirkung im Gehirn zu verfolgen, sind bildgebende Verfahren höchster Qualität erforderlich. Das Forschungszentrum Jülich entwickelt diese für die NeuroAllianz.

Drei Fragen an Prof. Andreas Bauer

Das Forschungszentrum Jülich ist eines der Kernzentren des 2008 in Bonn gegründeten Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Wird die klinische Demenzforschung vom 9,4-T-MR-PET profitieren?

Ja, wenn auch eher indirekt: Das 9,4-T-MR-PET dient der Forschung, nicht primär der Untersuchung von Patienten. Doch die damit gewonnenen wissenschaftlichen Erkenntnisse kommen langfristig der klinischen Forschung zugute.

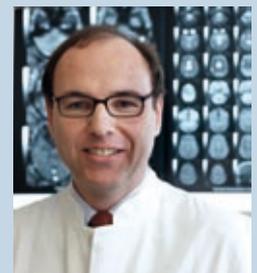
Welchen Nutzen haben Patienten davon?

Wenn wir verstehen, welche molekularen Veränderungen Demenzen zugrunde liegen – etwa eine veränderte Freisetzung bestimmter Botenstoffe – gibt das den Pharmaunternehmen Anhaltspunkte für die gezielte Entwicklung von Medikamenten. Und methodische Weiterentwicklungen in der Forschung, beispielsweise neue Radiotracer, sind Vorboten kommender diagnostischer und therapeutischer Verfahren.

Auf welche Forschungsprojekte werden sich Jülicher Wissenschaftler im DZNE konzentrieren?

Wir entwickeln innovative bildgebende Verfahren zur Diagnose und Therapiekontrolle sowie zur Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen. Zum einen wollen wir mit fMRT-Studien den Ursachen von Veränderungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung oder Angstzuständen bei Demenzpatienten auf die Spur kommen. Zum anderen suchen wir mittels PET nach spezifischen Molekülen, mit denen sich unterschiedliche Erscheinungsformen der Demenz erkennen lassen, bevor die typischen Symptome auftreten. Eine Behandlung könnte dann gezielt und frühzeitig beginnen.

Prof. Dr. Andreas Bauer leitet die Arbeitsgruppe Molekulares Neuroimaging am Institut für Neurowissenschaften und Medizin am Forschungszentrum Jülich und lehrt als Oberarzt der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf das Fach Neurologie. Er untersucht mit seinem Team in Jülich molekulare Marker für



neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer sowie entzündliche Erkrankungen wie Multiple Sklerose. Im Bereich der psychiatrischen Forschung arbeitet er an der Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen, Schizophrenie und Depression.

Eine Frage der Ethik

Was kann und darf die Hirnforschung? Die Ethik in den Neurowissenschaften gibt darüber Auskunft.



Jülicher Wissenschaftler helfen mit ihrer Forschung, altersbedingten Krankheiten wie Demenz entgegenzuwirken. Dabei auftretende Fragen, wie etwa die nach Zufallsbefunden in Reihenuntersuchungen, werden in Jülich ebenfalls thematisiert.

Immer genauer verstehen Neurowissenschaftler die Arbeitsweise des menschlichen Gehirns. Welche Chancen und Risiken gehen mit diesen Einblicken einher? Verraten Hirnbilder etwas über die Persönlichkeit der Untersuchten? Lassen sich Menschen gar in naher Zukunft durch Beeinflussung der Hirnfunktionen manipulieren?

Bereits 1993 war das Forschungszentrum Jülich an der Gründung des Instituts für Wissenschaft und Ethik (IWE) in Bonn beteiligt, das ethischen Fragen von Naturwissenschaft und Technik nachgeht. Inzwischen werden diese Fragen auch in Jülich thematisiert. Denn das Forschungszentrum hat den Direktor des IWE, den Philosophen und Neuroethiker Prof. Dieter Sturma als Direktor an das Jülicher Institut für Neurowissenschaften und Medizin berufen. Seit Beginn des Jahres 2009 begleitet er die medizinisch-naturwissenschaftliche Hirnforschung philosophisch.

Es gehe vor allem darum, Chancen und Risiken abzuwägen, die neue Forschungsansätze und Geräte mit sich bringen, betont Sturma. Wenn Jülicher Forscher etwa im Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) dazu beitragen, Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten für

Demenzerkrankungen zu entwickeln, sei dies unter ethischen Gesichtspunkten unstrittig ein Gewinn. Ein Problem könnten dagegen sogenannte Zufallsbefunde darstellen: wenn beispielsweise im Rahmen einer Reihenuntersuchung die nicht unmittelbar medizinischen Zwecken dient, Anzeichen für eine Erkrankung bei einer Versuchsperson entdeckt werden. In derartigen Fällen bestehe noch beträchtlicher ethischer und rechtlicher Regelungsbedarf.

Dass Jülicher Hirnforscher mit dem 9,4-T-MR-PET demnächst geheimste Gedanken eines Menschen lesen könnten, befürchtet der Philosoph hingegen nicht. Denn Zugang zu Gedanken einer Person finden Forscher nur, wenn diese bei der Untersuchung kooperiert. Der 9,4-T-MR-PET kann zwar dazu beitragen, die Lücke zwischen den durch die Bildgebung gewonnenen Daten und den Erlebnissen der jeweiligen Person zu verringern. „Ich erwarte aber nicht, dass die Lücke in absehbarer Zeit geschlossen werden kann“, sagt Dieter Sturma.

Partner für Jülich

Den Transfer von der Grundlagenforschung am 9,4-T-MR-PET bis hin zur Anwendung unterstützen kompetente Partner. Aus gutem Grund:

„Unser Ziel als Bundesforschungsministerium ist es, durch die Förderung des 9,4-T-MR-PET-Gerätes die medizinische Bildgebung in der Neurologie am Forschungszentrum Jülich auf einen weltweit einzigartigen Standard zu bringen. Jülich vereint umfangreiche Erfahrung in der medizinischen Bildgebung, in der Entwicklung technischer Zusatzkomponenten und der nötigen Software. Wichtig war dem Bundesforschungsministerium auch die enge Einbindung des Forschungszentrums in Kooperationen mit den nahe gelegenen Universitätskliniken Aachen, Bonn, Düsseldorf, Köln und Maastricht, sodass eine breite Nutzergemeinde das neue Gerät für Forschung und Entwicklung einsetzen kann.“

Thomas Rachel MdB,
Parlamentarischer Staatssekretär bei
der Bundesministerin für Bildung und Forschung



„Um zu lernen, wie das menschliche Gehirn in seinem tiefsten Inneren funktioniert, ist die entsprechende Technik und die Zusammenarbeit von Experten verschiedener Disziplinen notwendig. Unsere Vision ist die Gründung eines euregionalen Exzellenzzentrums im Bereich der Magnetresonanz-Bildgebung, in dem Maastrichter und Jülicher Forscher in Zukunft noch enger zusammenrücken und von ihren jeweiligen Expertisen profitieren. Mit dem 9,4-T-MR-PET ist in Jülich der erste Schritt in diese Richtung gemacht worden.“

Dr. Jo Ritzen,
Rektor der Universität Maastricht

„Die heutigen Herausforderungen in der Medizintechnik erfordern ein Höchstmaß an interdisziplinärer Zusammenarbeit. In Jülich sind neben den Grundlagen der Physik und Informatik auch die Hirnforschung sowie Fachzentren zur MR- und PET-Bildgebung unter einem Dach vereint. Darüber hinaus bestehen enge Kooperationen mit klinisch orientierten Instituten der nahegelegenen Universitäten. Dies macht Jülich zu einem wertvollen Partner für Siemens Healthcare Sector bei der Entwicklung neuartiger medizinischer Verfahren.“

Dr. Walter Märzendorfer,
Chief Executive Officer Magnetic Resonance,
Siemens AG, Healthcare Sector



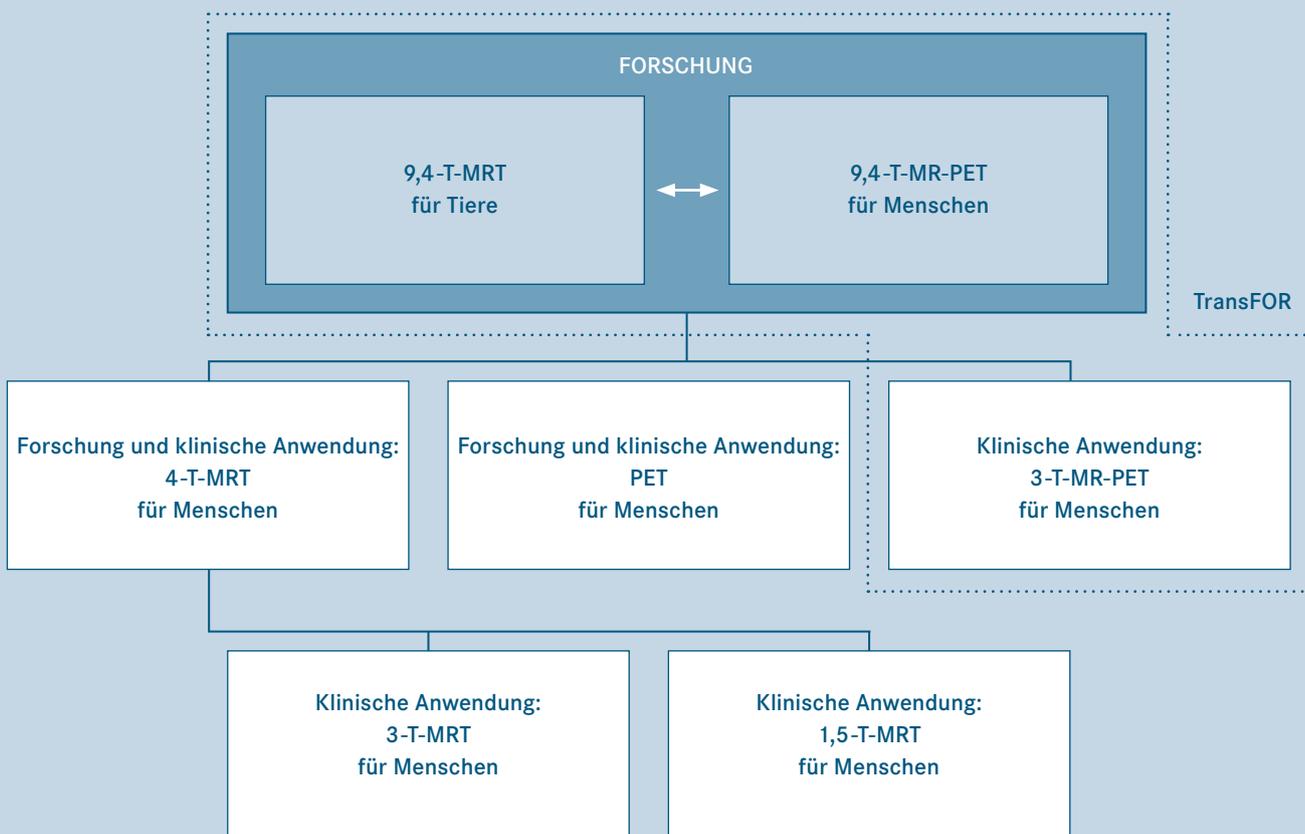
Bildgebende Verfahren in Jülich

Sieben Geräte stehen den Jülicher Wissenschaftlern zur Verfügung, um Grundlagenforschung und ihre Anwendung in der klinischen Praxis voranzutreiben.

Zur Forschungsplattform TransFOR, die den direkten Transfer grundlegender Forschungserkenntnisse bis hin in die klinische Anwendung zum Ziel hat, gehören der 9,4-Tesla-Magnetresonanztomograf (9,4-T-MRT) für die Untersuchung von Tieren und die beiden Hybridsysteme für die Untersuchung von Menschen: der 3-T-MR-PET und der neue, feldstarke 9,4-T-MR-PET. Die Forscher nutzen das 9,4-T-MRT für Tiere, um im Tiermodell Techniken für das 9,4-T-Hybridssystem zu erproben. Während die beiden 9,4-T-Geräte reine Forschungsgeräte sind, wird der 3-T-MR-PET bereits auch für klinische Anwendungen eingesetzt. Von den Forschungsergebnissen mit den feldstärkeren Geräten können die Anwender des 3-T-MR-PET profitieren. Alle

drei Geräte stammen von der Firma Siemens. Für die Entwicklung des 9,4-T-MR-PET haben die Jülicher Wissenschaftler eng mit der Firma Siemens zusammengearbeitet.

Forschungsgeräte, die in Jülich auch klinisch genutzt werden, sind das 4-T-MRT für Menschen und das PET-Gerät für Menschen. Zur rein klinischen Nutzung stehen im Forschungszentrum Jülich, das auch eine Forschungsbettenstation unterhält, der 3-T-MRT und der 1,5-T-MRT zur Verfügung.



Forschungszentrum Jülich: Zahlen und Fakten

Gesellschafter:	Bundesrepublik Deutschland (90 %) Land Nordrhein-Westfalen (10 %)
Budget:	jährlich 436 Millionen Euro (einschl. Sonderaufgaben)
Beschäftigte*:	gesamt 4 428
darin enthalten:	Wissenschaftler 1 250 davon Doktoranden und Stipendiate 331 Technisches Personal 1 631 Auszubildende 357
Gastwissenschaftler:	jährlich über 530 aus mehr als 50 Ländern

*Stand: 31.12.2008



Impressum

Herausgeber: Forschungszentrum Jülich GmbH | 52425 Jülich | Telefon: 02461 61-4661 | Fax: 02461 61-4666 | Internet: www.fz-juelich.de/portal/forschung/highlights/9komma4 **Konzept und Redaktion:** Stefanie Tyroller **Autorin:** Dr. Wiebke Rögner **Grafik und Layout:** SeitenPlan Corporate Publishing GmbH | Dortmund **Herstellung:** Rhein-Ruhr Druck GmbH & Co. KG | Dortmund **Fotos:** BMBF (S. 17 o.), Universität Maastricht (S. 17 u.), Siemens (S. 17 m.), Lisa F. Young (S. 16), Forschungszentrum Jülich (alle weiteren Fotos) Auszüge aus diesem Heft dürfen ohne weitere Genehmigung wiedergegeben werden, vorausgesetzt, dass bei der Veröffentlichung das Forschungszentrum Jülich genannt wird. Um ein Belegexemplar wird gebeten. Alle übrigen Rechte bleiben vorbehalten. **Auflage:** 1.500 **Stand:** April 2009

Mitglied der:

