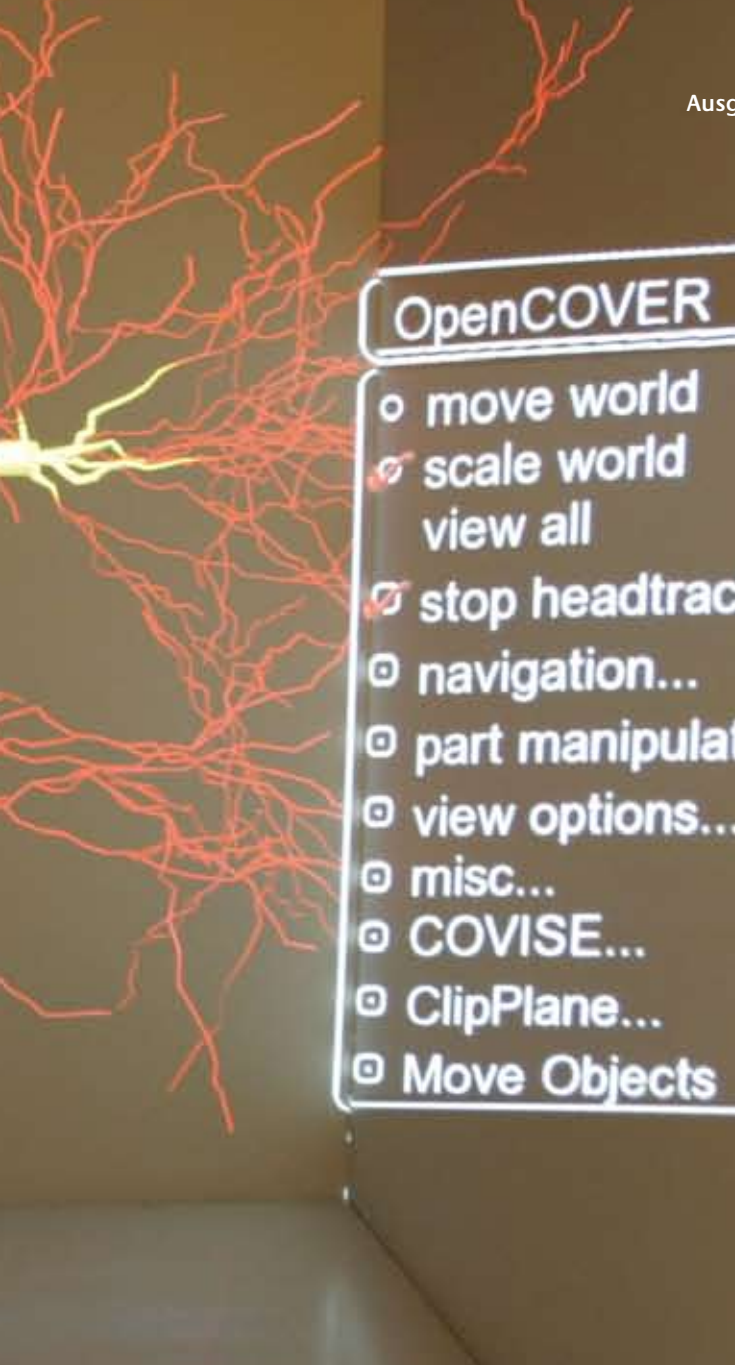


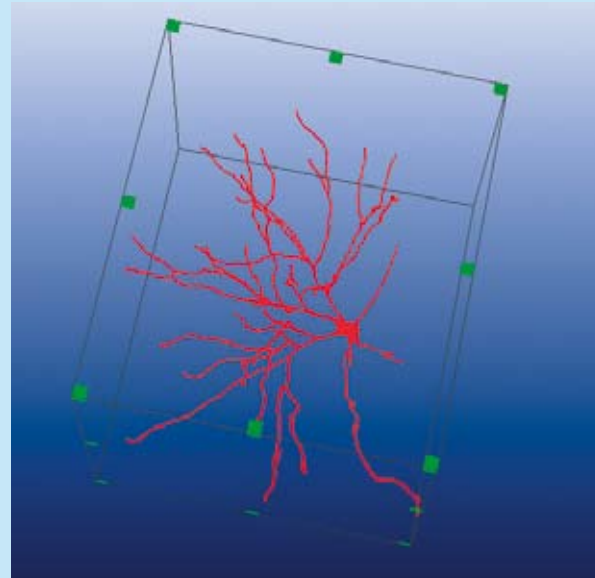


## Ultimatives Netzwerk: das Gehirn

Kein Organ des menschlichen Körpers besitzt den Komplexitätsgrad des Gehirns – und kein Organ lässt sich schwerer durchschauen. Um mehr darüber zu erfahren, wie sich Nervenzellen zu Netzwerken zusammenschließen und wie sie auf übergeordneter Ebene kooperieren, müssen aufwendige Methoden angewandt werden. Gabriel Wittum berichtet von den ausgeklügelten Verfahren, mit denen die Wissenschaftler dem Gehirn seine Geheimnisse entlocken wollen.



Dreidimensionale Visualisierung eines Netzes von einhundert mit „NeuGen“ erzeugten Neuronen (U. Wössner, HLRS).



wenn sich wenige Neuronen miteinander verknüpfen. Die lokalen Schaltkreise wiederum sind die Grundelemente, um größere Ensembles aufzubauen. Diesen Ansatz beschließt die vollständige kortikale Kolumne.

Wie das Gehirn Signale verarbeitet, ist trotz aller Forschung noch längst nicht verstanden. Noch ungeklärt ist beispielsweise, wie Sinnesreize im Gehirn codiert werden, wie die Struktur der Großhirnrinde unterhalb der zellulären Ebene aussieht und welche Mechanismen der Plastizität von Neuronen (Nervenzellen) zugrunde liegen. Diese Prozesse können trotz enorm weiterentwickelter Experimentiertechniken nur durch Modellbildung verstanden werden. Bislang wurden Modelle verwendet, die die Geometrie der Neuronen stark vereinfachten. Mittlerweile sind Modelle verfügbar, die den hochkomplexen Verhältnisse im Gehirn besser gerecht werden.

### Die kleinste funktionale Einheit des Gehirns

Unsere Arbeitsgruppe verwendet als Paradigma eine sogenannte kortikale Kolumne, die kleinste funktionale Einheit des Gehirns. Wir beginnen zunächst mit dreidimensionalen Volumenmodellen einzelner Neuronen, die die wichtigsten physiko-chemischen Prozesse mathematisch detailliert beschreiben. Die Modellhierarchie setzt sich fort mit lokalen Schaltkreisen – einfache Module, die entstehen,

Mit den derzeit verfügbaren Mitteln lässt sich das Volumen der kortikalen Kolumne nicht modellieren – das dazu erforderliche Modell würde die Kapazität des größten Rechners der Welt um mindestens drei Größenordnungen übersteigen. Wir beschreiben die Kolumne deshalb mit reduzierten Modellen. Dazu lassen sich beispielsweise sogenannte Kompartimentmodelle nutzen, wie sie im Simulationsprogramm „Neuron“ implementiert sind und auf der Grundlage experimenteller Daten entwickelt wurden.

Wir erwarten, dass detaillierte mathematische und auf physikalischen Prinzipien beruhende Simulationen neue Einsichten in die Funktionsweise des Gehirns erbringen werden. Die mathematischen Modelle ermöglichen es, das Verhalten von großen, verknüpften Neuronenensembles mit neuen hochentwickelten Methoden zu simulieren. Die Ergebnisse der verschiedenen Ansätze werden miteinander und mit den Daten, die aus speziellen Validierungsexperimenten stammen, verglichen.

Dreidimensionale Rekonstruktion der Geometrie des Dendriten einer Sternzelle aus Schicht vier des Kortex einer Ratte. Die Rekonstruktion gelang A. Heusel (SiT) mithilfe einer Weiterentwicklung der Software „NeuRA“. Zugrunde liegen Daten von Dr. J. Waters (Northwestern University, ehem. MPI für med. Forschung Heidelberg).



### Konstruktion „in silico“

Konkret erfolgt die „In-silico-Konstruktion“ der kortikalen Kolumne in verschiedenen Teilschritten. Zunächst müssen wir die Geometrie und Verbindungsstruktur der Neuronen aus Rohdaten gewinnen. Dies geschieht mit sogenannten Zwei-Photonen-Mikroskopen, die es erlauben, Aufnahmen vom lebenden Gehirn zu machen. Um die Geometrien zu rekonstruieren, haben wir eine spezielle Software („NeuRA“) entwickelt, mit der wir die Neuronengeometrien automatisch aus den Rohdaten extrahieren können. Das Herz dieser Software ist ein Filter, der die Daten zur Rekonstruktion aufbereitet. Dieser Filter kann eindimensionale Strukturen, beispielsweise Dendritenäste – die kurzen, stark verzweigten Fortsätze der Nervenzelle – erkennen. Er kann aber auch so angepasst werden, dass zweidimensionale Strukturen zu erkennen sind, etwa die Zellkerne von Neuronen. Ein Verfahren, um Synapsen – die Kontaktstellen zwischen Nervenzellen – zu lokalisieren, ist derzeit in Arbeit.

In einem zweiten Schritt klassifizieren wir die Zellgeometrien und Netzwerktopologien. Das Ziel dabei ist, Grundtypen von Neuronen und deren statistische Verteilung zu finden. Hierzu haben wir die Neuronen-Datenbank „CortexDB“ aufgebaut. In ihr sind Rohdaten, verarbeitete Geometrie- und Topologiedaten sowie physiologische Daten gespeichert. Bisher wurde vor allem die Morphologie zugrunde gelegt. Detailreiche Daten, die dank neuer Mikroskopiertechniken verfügbar werden, erfordern jedoch automatische Algorithmen. Wir testen derzeit graphenbasierte Algorithmen zum Vergleich der diskreten Bäume. Auch das Identifizieren von Ähnlichkeiten über die Physiologie, etwa über den Vergleich von Simulationen, ist denkbar. Als Erstes gilt es, elementare lokale Schaltkreise zu bestimmen, die aus wenigen, in typischer Weise miteinander

*„Wir verfügen heute über Modelle, die den hochkomplexen Verhältnissen im Gehirn besser gerecht werden.“*

verschalteten Zellen bestehen. Dazu werden aus den extrahierten Zellgrundtypen lokale Schaltkreise identifiziert und verglichen. Strukturen, die als typisch erkannt wurden, dienen dann als Grundelemente für den Säulenbauplan. Anschließend muss die Topologie der Netzwerke vergleichend klassifiziert werden. Ausgehend von den lokalen Schaltkreisen führt dies zu immer komplexeren Verschaltungen.

### Simulationen im Rechner

Ist auf die beschriebene Weise der Grundbauplan einer kortikalen Kolumne erkannt, können wir den Bauplan in „NeuGen“ eingeben. Mit „NeuGen“ lassen sich künstliche Neuronen und Neuronennetze erzeugen, die dem Bauplan entsprechen und realistisch gestaltet und verteilt sind. Die generierten Daten werden sodann an ein Simulationsprogramm, beispielsweise an „NEURON“, übergeben. Mit „NeuGen“ und „NEURON“ konnten wir bereits eine erste Vorstudie für eine Kolumne mit 600 Neuronen durchführen.

Die eigentliche Modellierung aller beteiligten Prozesse erfolgt auf verschiedenen Ebenen. In den derzeit üblichen detaillierten Modellierungsansätzen werden Einzelzellen nur stückweise zylindrisch approximiert. Eine volle dreidimensionale mathematische Annäherung (Approximation) ist bisher nicht versucht worden. Wir haben soeben ein erstes dreidimensionales volumenorientiertes Modell für die passive Signalleitung im Dendriten aufgestellt und erste Berechnungen vorgelegt. Die Umsetzung erfolgt mit dem von uns entwickelten Simulationssystem „UG“.





**Einfache Visualisierung desselben Netzes von Neuronen wie im Bild Seite 26/27 mit Synapsen, den Verbindungen der Zellen. (U. Wössner, HLRS)**

Das Modell lässt sich verallgemeinern, um die Signalverarbeitung in typischen lokalen Schaltkreisen zu modellieren und zu simulieren. Ebenso wie Einzelzellen lassen sich lokale Schaltkreise geometrisch komplett auflösen. Um einen kompletten Schaltkreis auflösen zu können, ist die Parallelisierung sehr wichtig. Zudem soll die Simulation im Sinne eines inversen Problems herangezogen werden, um typische lokale Schaltkreise zu identifizieren.

Im Zusammenspiel mit „NeuGen“ wollen wir große kompartimentbasierte Modelle einer ganzen Säule berechnen. Hierzu erstellen wir zunächst eine „Protokolumne“ aus 300 Neuronen der Großhirnrinde und 30 Neuronen des Thalamus (Teil des Zwischenhirns) und berechnen sie mit „NEURON“. Als Modell dient das in „NeuGen“ implementierte Multi-Kompartimentmodell. Die Beschreibung der zellspezifischen Ionenkanäle darin umfasst aktive Kanäle im Zellkern und im Axon, dem langen Fortsatz der Nervenzellen. Auch langsame aktive Ionenkanäle im Dendritenbaum der Zelle werden erfasst. Weitere Prozessmodelle erarbeiten wir derzeit gemeinsam mit auf diesem Gebiet führenden Kollegen. Die Protokolumne wollen wir schließlich auf eine realistische Konfiguration erweitern, in der rund 5000 kortikale Neuronen von 300 Neuronen des Thalamus angesteuert werden.

Solche Simulationen benötigen deutlich mehr Rechenleistung als ein derzeit verfügbarer serieller Rechner aufbringen kann. Hierfür ist ein paralleles Simulationswerkzeug unabdingbar. Da bisher kein paralleles und hinreichend flexibles, effizientes und robustes Werkzeug existiert, wollen wir ein eigenes Programm entwickeln. Wir können dazu auf unsere langjährige Erfahrung beim Entwickeln von Simulationssystemen für große Systeme zurückgreifen.



Sind Geometrie und Topologie der Zellen parametrisiert, lassen sich mithilfe mathematischer Methoden effektive Gleichungen aufstellen. Sie beschreiben das Gesamtverhalten der Säule korrekt, ohne dazu alle Einzelheiten auflösen zu müssen. Dazu wird die Kolumne in Teilgebiete aufgeteilt, die durch die Schichtung des Kortex gegeben sind. In jedem Teilgebiet sind die Dendriten der zur jeweiligen Schicht gehörenden Zellen konzentriert. Lassen sich diese dort parametrisiert darstellen, können effektive Gleichungen abgeleitet werden, die sich mit Mehrskalen-Mehrgittermethoden numerisch lösen lassen.

#### Ausgewählte Literatur

**Broser PJ, Schulte R, Roth A, Helmchen F, Waters J, Lang S, Sakmann B, Wittum G.** Nonlinear anisotropic diffusion filtering of three-dimensional image data from 2-photon microscopy. *Journal of Biomedical Optics* 9, 1253–1264

**Eberhard JP, Wanner A, Wittum G. 2006.** NeuGen: A tool for the generation of realistic morphology of cortical neurons and neural networks in 3D, *Neurocomputing*

**Lübke, J, Roth, A, Feldmeyer D, Sakmann B. 2003.** Morphometric analysis of the columnar innervation domain of neurons connecting layer 4 and layer 2/3 of juvenile rat barrel cortex. *Cerebral Cortex* 13, 1051–1063

**Voßen C, Eberhard J, Wittum G. 2006.** Modeling and simulation for three-dimensional signal propagation in passive dendrites, *Comput. Vis. Sci.*, 9: 4