

Die Hirnforschung hat in den vergangenen Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Unser Wissen über die Struktur des Gehirns und über die Vorgänge in Neuronen und an Synapsen ist mittlerweile umfassend und detailliert. Doch wie funktioniert ein Gehirn als Ganzes, als Netzwerk kommunizierender Nervenzellen? Antworten hierauf sucht die relativ junge Wissenschaftsdisziplin der „Computational Neuroscience“, deren mathematische Modelle ein besseres Verständnis neuronaler Prozesse ermöglichen.

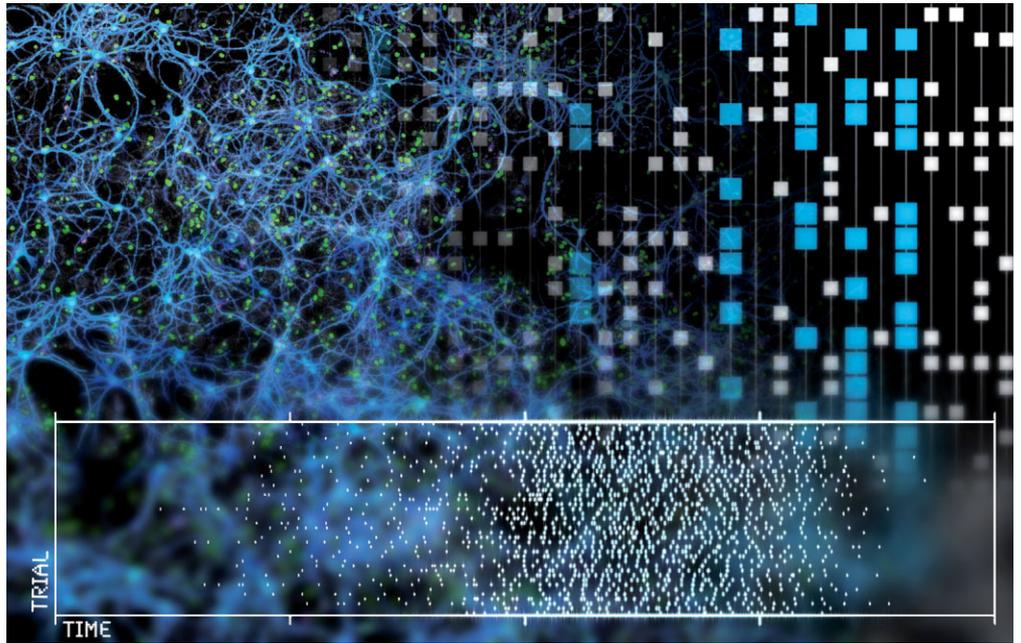


ABB. 1 Biologische neuronale Netzwerke (links) und ihre Entsprechung als Netzwerk-Schema (rechts), das als Basis für Computersimulationen dienen kann. Der Brückenschlag zwischen Experiment und Theorie ermöglicht es, mit Methoden der Computational Neuroscience in realen Gehirnen gewonnene Daten (unten; zeitliches Antwortverhalten von Neuronen auf wiederholt dargebotene Reize) zu analysieren und ihre biologischen Grundlagen zu verstehen. Bild: G. Grah, unter Verwendung einer Fotografie von Samora Okujeni und von Daten aus dem Labor von Alexa Riehle.

Mathematische Gehirnmodelle

Von Neuronen zu Netzwerken

GUNNAR GRAH | STEFAN ROTTER

Unser Wissen über die Gehirne von Tier und Mensch, ihre Entwicklung und ihr Altern hat rasant zugenommen. Heute wissen wir detailliert Bescheid über die Vorgänge an Membranen und Synapsen und die daraus resultierenden Eigenschaften von Nervenzellen. Und trotzdem: Die Funktionsweise des Gehirns als Ganzes erschließt sich daraus nicht. Allein der ► Neocortex, der durch seine außergewöhnlichen Eigenschaften die rasante Evolution der Säugetiere mitbegründet hat, besteht beim Menschen geschätzt aus insgesamt zwanzig Milliarden Neuronen. Jedes Neuron tauscht über etwa zehntausend Synapsen Informationen mit nahen und fernen Nervenzellen aus – womit trotzdem nur ein winziger Bruchteil der prinzipiell möglichen Verbindungen realisiert ist. Die Vielfalt der Verknüpfungsmuster, nach denen das Netzwerk der Zellen verbunden werden kann, übersteigt die menschliche Vorstellungskraft. Und selbst wenn der „Schaltplan“ einzelner Gehirne ausgebreitet und vollständig

bis ins letzte Detail vor uns läge: Wir wüssten ihn nicht zu interpretieren!

Die Bedingungen, unter denen ein einzelnes Neuron im Netzwerk des Neocortex operiert, lassen sich mit denen eines Morsefunkers vergleichen, der gleichzeitig die Botschaften von zehntausenden anderer Funker zu entschlüsseln, sinnvoll zu interpretieren und in zusammengefasster Form weiterzuleiten hat. Die Frage, wie genau aus der scheinbaren Kakophonie der an jedem Neuron eintreffenden Aktionspotenziale „höhere“ Hirnleistungen hervorgehen, ist nach wie vor weitgehend unbeantwortet. Die Hirnforschung hat zwar viele Details über die Verarbeitung von Signalen in Nervenzellen zusammengetragen. Doch die Bemühungen, daraus die Leistungs- und Anpassungsfähigkeit unseres Gehirns zu erklären, stehen noch am Anfang. Ein wissenschaftlicher Ansatz, der zunächst von den organisch-biologischen Grundlagen des Nervensystems abstrahiert, kann hier wichtige neue Impulse geben

und unser Verständnis vom Zusammenspiel neuronaler Netzwerke im aktiven Gehirn entscheidend voranbringen.

„Computational Neuroscience“ als neues Forschungsfeld

Die relativ junge Wissenschaftsdisziplin, welche sich der Erforschung des Gehirns auf der Ebene von Neuronen, Netzwerken und „Netzwerken von Netzwerken“ verschrieben hat, ist die *Computational Neuroscience* (zu Deutsch: theoretische und computergestützte Neurowissenschaft). Sie versucht, die Vorgänge in einzelnen Nervenzellen und die vernetzte Kommunikation zwischen Neuronen in der Form abstrakter Gleichungen zu beschreiben – also mathematische Zusammenhänge zu finden, welche die Antwort eines Neurons auf eintreffende synaptische Erregungen und deren Fortleitung im Netzwerk charakterisieren. Darüber hinaus hat sie sich die Aufgabe gestellt, ebenfalls in der Sprache der Mathematik das Verhalten von Netzwerken als dynamische Systeme zu beschreiben. Das schließt wachsende, alternde und sich sonst verändernde Netzwerke ein. Für den Mathematiker – und es gibt einige von ihnen in diesem stark interdisziplinären Feld – stellen die damit verbundenen mathematischen Probleme an sich bereits eine spannende Herausforderung dar. Doch mehr noch: Sind die strukturellen Grundprinzipien eines Gehirns erst formal beschrieben, kann auch ein Computer damit umgehen und beispielsweise ein großes Netzwerk von Nervenzellen simulieren, welches die Bewegung eines Armes und einer Hand steuert.

Die Methode der ► numerischen Simulation erlaubt uns, die Vorgänge in einem neuronalen Netz auf einem Rechner nachzubilden. Damit steht uns ein äußerst wirksames Instrument zur Verfügung, um die Eigenschaften von Netzwerken zu untersuchen und damit auch zu erklären, was in neurobiologischen Experimenten beobachtet wurde (Abbildung 2). Denn im Computer – ganz im Gegensatz zu einer elektrophysiologischen Ableitung im intakten Gehirn oder an neuronalem Gewebe in der Petrischale – kann jedes Merkmal des Netzwerks variiert und die resultierende Veränderung in der Aktivität der gesamten Zellpopulation untersucht werden. In einer Computersimulation ist zudem der Zustand jedes einzelnen Neurons zugänglich, während Ableitungen am biologischen System entweder nur Informationen über die Aktivität einiger weniger Zellen oder pauschale Massensignale großer Zellverbände liefern.

Klar ist, dass eine Mathematisierung von Strukturen und Prozessen im Gehirn nur sinnvoll und fruchtbar ist, wenn sie in enger Anlehnung an experimentelle Beobachtungen geschieht. Die Erfahrung zeigt zudem, dass sie nur in enger Interaktion von Theoretikern und Experimentatoren gelingen kann. In diesem Sinne ist

INTEGRATION IN DER NERVENZELLE

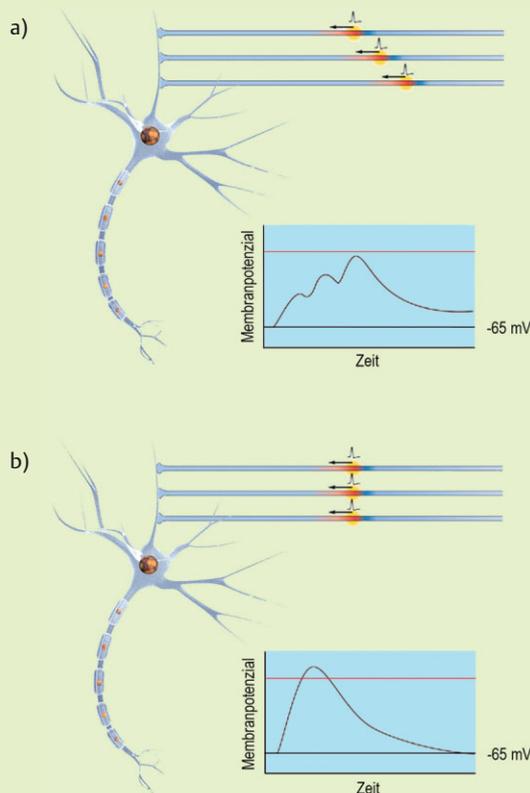
Zeitliche (a) und räumliche (b) Summation beschreiben zwei wesentliche Aspekte der Integration synaptischer Eingänge in Neuronen.

Treffen von erregenden Neuronen ausgesandte Aktionspotenziale in schneller Folge ein, hat das Membranpotenzial des Empfängers keine Zeit, zu seinem negativen Ruhewert zurückzukehren, denn jeder neue Impuls sattet auf den vorhergehenden auf und lässt das Potenzial positiver werden. Man spricht hier von zeitlicher Summation. Bei ausreichend hoher Frequenz der eingehenden Impulse – ob diese an einer einzigen oder an mehreren verschiedenen Synapsen ankommen, spielt dabei keine Rolle – wird der Schwellenwert (rote Linie im Kurvendiagramm) erreicht, und die Zelle reagiert mit der Aussendung eines Aktionspotenziales.

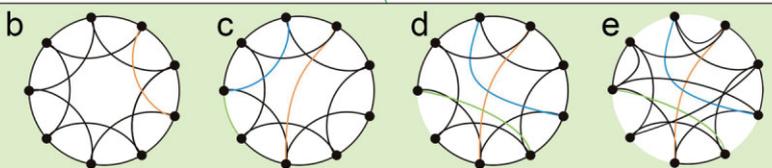
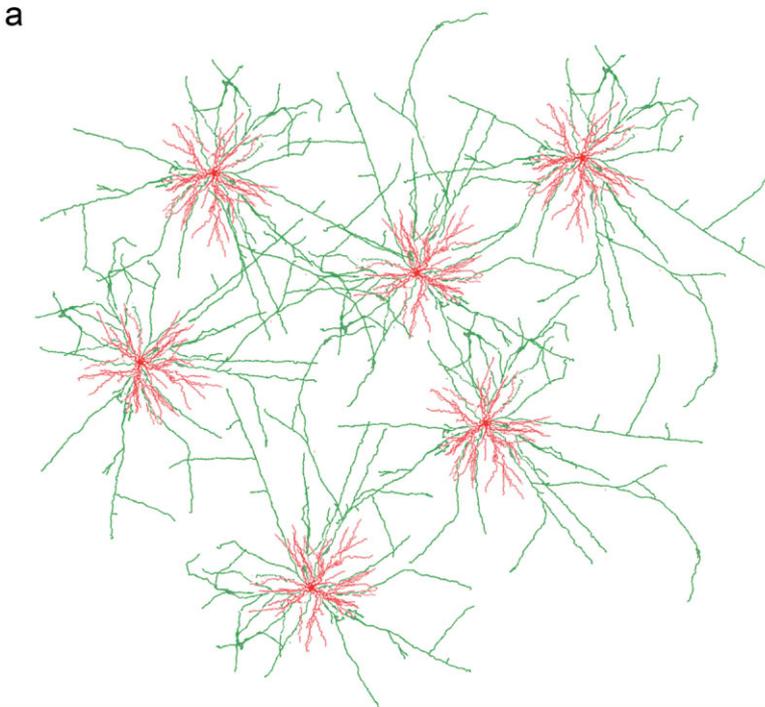
Da ein Neuron aber tausende Synapsen besitzt, können an mehreren Kontaktstellen Aktionspotenziale gleichzeitig eintreffen. In diesem Fall ist die räumliche Summation entscheidend. Von verschiedenen Nervenzellen ausgehende synchrone Impulse können sich nämlich besonders effektiv überlagern und leichter als im asynchronen Fall ein Aktionspotenzial hervorrufen.

Diese Phänomene bilden die Basis dafür, dass im Gehirn Information mit prinzipiell verschiedenen Strategien dargestellt werden kann: Zeitliche Summation ist die Grundlage für einen ► Ratencode, räumliche Summation dagegen ist eine wesentliche Voraussetzung für effektive Zeitcodes.

Illustration nach M. F. Bear, B. W. Connors, M. A. Paradiso, „Neuroscience: Exploring the Brain“, Zweite Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore-Philadelphia. Neuron: Yang Ming Qi – Fotolia.



Die mit einem grünen Pfeil markierten Begriffe werden im Glossar auf Seite 424 erklärt.



a) Pyramidenzellen in der Großhirnrinde bilden ein Netzwerk, wie in der Draufsicht besonders deutlich wird. Dabei gehen die Axone (grün) der Neurone vor allem Verbindungen mit den Dendriten (rot) benachbarter Zellen ein.

b–e) Schema eines künstlichen Netzwerks. Ein Netzwerk mit Kopplungen zwischen benachbarten Zellen (b) wird zu einem zufällig verschalteten umkonstruiert, indem bestehende Verbindungen gelöst und neu verknüpft werden (gelbe Verbindung in b und c). Führt man dies fort (blaue und grüne Verbindung in c und d), erhält man letztendlich ein völlig zufällig verknüpftes Netzwerk (e).

die *Computational Neuroscience* keinesfalls eine rein theoretische, von wenigen Spezialisten betriebene Disziplin. Vielmehr ist sie ein kollektives Unternehmen zur Wissensintegration, das sich im Spannungsfeld zwischen Theorie und Experiment bewegt.

Welchen Code benutzt das Gehirn?

Zwei prinzipiell verschiedene Antworten auf die Frage, wie das Nervensystem Information verarbeitet und weiterleitet, sind bereits seit Längerem in der Diskussion. Schon 1926 beschrieben Edgar D. Adrian und Yngve Zotterman, dass die Streckrezeptoren eines Froschmuskels umso häufiger feuerten, je größer die Kraft war, mit welcher der Muskel gedehnt wurde [1].

Ein solcher ▶ Ratencode verschlüsselt also Information in der Anzahl von Aktionspotenzialen, die im Laufe

eines bestimmten Zeitintervalls, typischerweise einiger Zehntel Sekunden, erzeugt werden (siehe hierzu auch Kasten „Integration in der Nervenzelle“). Der entscheidende Nachteil des Ratencodes ist seine Langsamkeit. Jede Empfängerzelle muss jeweils eine gewisse Zeit messen, um die Feuerrate des vorgeschalteten Neurons bestimmen zu können – und zwar wird die Wartezeit umso länger, je genauer das Ergebnis sein soll. Da aber Tiere und Menschen innerhalb von Sekundenbruchteilen eine Situation wahrnehmen, einschätzen und sich adäquat verhalten können, ist es ausgesprochen unwahrscheinlich, dass diese simple Art der Codierung durchgehend benutzt wird.

Neben der Rate von Aktionspotenzialen kann prinzipiell auch der Zeitpunkt, zu dem ein Aktionspotenzial an einem nachgeschalteten Neuron eintrifft, als Informationsträger dienen. Dies ist zum Beispiel dann verwirklicht, wenn Aktionspotenziale gleichzeitig eintreffen müssen, um eine Reaktion hervorzurufen (siehe hierzu auch Abbildung b im Kasten „Integration in der Nervenzelle“). Der Vorteil dieses Prinzips: Schon das erste Aktionspotenzial trägt Information; die Weiterverarbeitung kann direkt erfolgen, ohne weitere Impulse abwarten zu müssen. So attraktiv dieses alternative Codierungsprinzip auf den ersten Blick aber scheint, so stellen sich doch grundsätzliche Fragen in Bezug auf seine Funktionalität.

Was an biologischen Nervensystemen nämlich auffällt: Sie sind bei der Bewältigung aller ihnen gestellten Aufgaben scheinbar recht variabel und oft unpräzise, obwohl Neurone und Synapsen sehr zuverlässige „Bauteile“ darstellen. Denn derselbe eingehende Reiz kann, je nach momentanem Zustand des umgebenden Netzwerks, ein Neuron veranlassen, seinerseits ein Aktionspotenzial zu erzeugen, während ein anderes Mal eine Antwort ausbleibt. Auch der genaue Zeitverlauf der Reaktion kann sehr unterschiedlich ausfallen, da das aktuelle Membranpotenzial einer Nervenzelle stark von der vorausgegangenen Aktivität abhängt. Im Experiment lässt sich das Verhalten eines Neurons – und auch großer Netzwerke – folglich oft nur statistisch beschreiben, durch Angabe der Wahrscheinlichkeit, mit der ein Reiz oder ein Impuls aus anderen Teilen des Gehirns eine bestimmte Reaktion hervorruft.

Diese hohe Variabilität und Dynamik wirft die Frage auf, ob eine präzise Koordinierung von Nervenimpulsen auch über mehrere aufeinander folgende Verarbeitungsschritte aufrechterhalten werden kann, ohne dass sich Einflüsse, die durch das umgebende Netzwerk hervorgerufen werden, derart akkumulieren, dass ein Zeitcode keine sinnvolle Information mehr übertragen kann.

Die *Computational Neuroscience* stellt zwei Methoden zur Verfügung, um Fragen wie die nach der Praktikabilität einer Codierungsform in realen Gehirnen zu beantworten. Die bevorzugte Methode ist die di-

rekte mathematische Analyse experimentell ermittelter Eigenschaften eines realen neuronalen Netzes. In Fällen, wo dies nicht möglich ist, kann alternativ auch ein Computermodell realisiert werden, das ein solches neuronales System möglichst exakt in seinen Funktionen numerisch nachbildet. Die im Verlauf der Simulation zutage tretenden Beobachtungen werden anschließend untersucht, und zwar auf genau dieselbe Weise, wie Daten analysiert würden, die in einem biologischen Experiment erhoben wurden.

Präzise Übermittlung trotz vieler Störeinflüsse

Moshe Abeles, in dieser Zeit Professor an der Hebrew University in Jerusalem, machte in den 1980er Jahren bei der Analyse von Messdaten aus eigenen Experimenten Beobachtungen, die eine völlig neue Sicht auf die Informationsübermittlung im Gehirn erforderten: Bei der gleichzeitigen Messung der Aktivität mehrerer Neurone zeigten sich präzise räumlich-zeitliche Muster von Aktionspotenzialen, die – sich viele Male wiederholend – nicht ohne weiteres als zufälliges Nebenprodukt ratencodierender Neurone abgetan werden konnten. In seinem Buch *Corticonics* [2] beschrieb Abeles die anatomischen und physiologischen Voraussetzungen, unter denen es möglich wäre, dass hintereinandergeschaltete Gruppen von Nervenzellen – so genannte Synfire-Ketten – synchronisierte „Pakete“ von Impulsen erfolgreich durch ein Netzwerk leiten könnten. Dies wäre ein möglicher Weg, wie spezifische Information im Gehirn übermittelt werden kann. Der tatsächliche Informationsgehalt hinge dann vom Kontext und auch dem Ort im Nervensystem ab, an dem dieses Pulspaket auftritt. Die von Abeles beobachteten präzisen Feuermuster könnten dann als Ableitung von mehreren Zellen, die an irgendeiner Stelle im Gehirn Teil einer solchen Kette wären, erklärt werden.

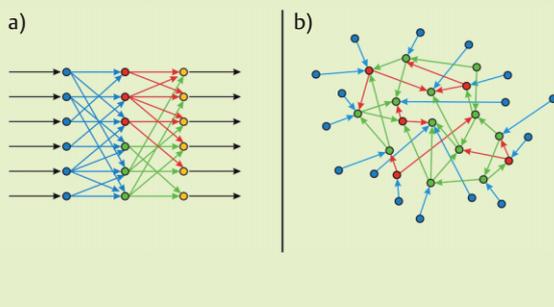
Ende der 1990er Jahre von Markus Diesmann und Kollegen durchgeführte Computersimulationen bestätigten, dass Modellneurone tatsächlich das von Abeles postulierte Synchronisationsverhalten an den Tag legen, sofern sie mit den bekannten Eigenschaften echter Nervenzellen ausgestattet sind [3]. Später offenbarte sich jedoch ein interessantes Problem bei der Übertragung der Modellergebnisse auf ein biologisch realistisches Szenario: In den Simulationen war zunächst davon ausgegangen worden, dass die untersuchten Nervenzellen zwar in einem Netzwerk lagen, ihre Aktivität aber keinen Einfluss auf die umliegenden Neurone hatte – eine vereinfachende und für eine erste Untersuchung probate Annahme.

Sind die Ketten, wie man für reale Gehirne selbstverständlich annehmen würde, allerdings in ein Netz von Nervenzellen eingebettet und über Synapsen mit ihm verbunden, kann das synchrone Feuern der Kette auch auf Nachbarzellen übergreifen (siehe hierzu auch

NETZWERK-ARCHITEKTUREN

Bei der Konstruktion künstlicher Netzwerke kommen vor allem zwei unterschiedliche Architekturen zum Einsatz. Zum Einen gibt es die „vorwärts verschalteten Netzwerke“. Hier sind die Einheiten des Netzwerks – die künstlichen Neurone – in Gruppen angeordnet: Neurone aus einer Eingangsgruppe (blau) geben Impulse nur an Neurone der folgenden Gruppe (rot/grün: hemmende/erregende Neurone) weiter. Dadurch breiten sich Erregungen nur in der festgelegten Richtung hin zur Ausgangsgruppe (gelb) aus (a).

Eine weitere Architekturform sind „rekurrente Netzwerke“. Hier fehlt die hierarchische Anordnung: Neurone geben ihre Impulse (ausgehend von „Hintergrundneuronen“, die keine Eingänge erhalten, blau) in alle Richtungen weiter, unter Umständen am häufigsten an benachbarte Einheiten (b). Dies hat zur Folge, dass ein Impuls innerhalb weniger Schritte wieder bei dem Neuron anlangt, von dem er ausgegangen war. Sofern neben den erregenden (grün) nicht gleichzeitig auch hemmende Verbindungen (rot) vorhanden sind, führt diese Rückkopplung leicht zu einer explosionsartigen Erhöhung der neuronalen Aktivität, in der keine sinnvolle Informationsverarbeitung mehr stattfinden kann.



Kasten „Netzwerk-Architekturen“). In einem lokal begrenzten Bereich feuern damit alle Zellen auf einmal und sind direkt im Anschluss stumm, unter anderem wegen des „inhibitorischen Nachhalls“, den die ebenfalls angeregten hemmenden Zellen in der Nachbarschaft verursachen. Carsten Mehring und Kollegen beschrieben 2003 solche lokalen „Explosionen“ in simulierten Netzwerken [4]. Die „Explosionen“ hatten zur Folge, dass keine Weiterleitung der synchronisierten Pakete mehr stattfand. Die Idee der Synfire-Ketten war also mit den gängigen Netzwerkmodellen der Großhirnrinde nicht ohne weiteres in Einklang zu bringen (siehe hierzu auch Kasten „Zufällige Netzwerke als Modell“). Fünf Jahre später sollte eine mögliche Lösung dieses Problems gefunden werden – allerdings erst als Folge einer wesentlichen Verbesserung des bis dahin gängigen und als Standard gehandhabten Neuronenmodells. Der Anstoß hierzu kam jedoch aus einer Richtung, die auf den ersten Blick nicht viel mit Synfire-Ketten zu tun hatte.

ZUFÄLLIGE NETZWERKE ALS MODELL

Für mathematische Modelle der Vorgänge im Gehirn wird häufig von Netzwerken ausgegangen, deren Elemente zufällig miteinander verknüpft sind. Der Grund hierfür ist nicht die Annahme, die Struktur des Geflechts von Nervenzellen sei tatsächlich zufällig (viele sprechen sogar dagegen). Vielmehr handelt es sich um einen Kunstgriff: Bei einem nicht-zufälligen Netzwerk müsste für jedes seiner Elemente ganz präzise definiert werden, wie es verknüpft ist. Geht man dagegen von einem zufälligen Netzwerk aus, lässt sich die Gesamtheit der Verbindungen pauschal mithilfe mathematischer Wahrscheinlichkeiten beschreiben. Auf diese Weise werden Netzwerke erzeugt, die – was ihre statistischen Kenngrößen angeht – den biologischen Netzwerken sehr ähnlich sind. Hierdurch kann die Simulation großer Netzwerke überhaupt erst gehandhabt werden.

Netzwerke schlafen nicht

Es gab eine weitere Frage, auf die lange Zeit keine zufrieden stellende Antwort gegeben werden konnte: Was ist im Gehirn dafür verantwortlich, dass die Aktivität des Netzwerks nie ganz zur Ruhe kommt? Solange ein Gehirn am Leben ist, feuern seine Neurone, aller Wahrscheinlichkeit nach auch dann, wenn keine Reize von außen eintreffen. In diesem nicht angeregten Zustand feuern die Zellen auf irreguläre Weise, und die Aktivität bleibt relativ asynchron. Diesen „Grundzustand“, aus dem sich das Gehirn löst, wenn etwa ein Reiz verarbeitet wird, zeigten simulierte Netzwerke nicht ohne weiteres: Wenn Neurone nicht mit Anregung von außen versorgt wurden, erstarb jegliche Aktivität im Netzwerk nach sehr kurzer Zeit. Anscheinend lag das Problem nicht in der Größe der simulierten Zellverbände und auch nicht an der Anzahl der Verschaltungen eines Neurons mit seinen Nachbarn. Was also stimmte nicht an den Vorstellungen von Neuronen und Nervennetzen, nach denen bislang die Simulationen gestaltet worden waren?

Eine Entdeckung der experimentellen Neurobiologie im Sehsystem der Katze wies schließlich einen möglichen Weg aus dieser Sackgasse; ein Beispiel dafür, dass Theorie und Experiment vom lebhaften Austausch der Ideen und Erkenntnisse profitieren können. Ende der 1990er Jahre erschienen wissenschaftliche Arbeiten (z. B. [5]), die zeigten, dass sich die elektrische Leitfähigkeit der Zellmembran eines Neurons dramatisch erhöht, wenn es in schneller Folge eine große Anzahl von ▶ Eingangsaktivierungen erfährt. Die entscheidende Rolle spielen hierbei die durch Neurotransmitter aktivierten Ionenkanäle in der Membran der postsynaptischen Zelle, die sich als Reaktion auf ein eintreffendes Aktionspotenzial öffnen. Die große Anzahl eintreffender Impulse in einem aktiven Netzwerk führt dazu, dass die Membran einen drei- bis fünfmal kleine-

ren Eingangswiderstand hat als im Ruhezustand. Hierdurch reduziert sich die Effektivität aller Synapsen dieser Zelle um einen entsprechenden Faktor. Gleichzeitig aber kann die damit verbundene Verminderung der Zeitkonstante der Membran dazu führen, dass das Netzwerk eine höhere zeitliche Auflösung bei der Bewältigung seiner Aufgaben erreicht: Alle eintreffenden Signale sind nun deutlich kürzer und können damit schneller hintereinander versendet und verarbeitet werden.

Erregung und Hemmung: Stabilität im Gleichgewicht

Eines der Grundprinzipien der Reizverarbeitung im Nervensystem ist, dass Neurone entweder erregend oder hemmend wirken können, und zwar abhängig von den Neurotransmittern und Rezeptoren, die an allen ausgehenden Synapsen einer Zelle eingesetzt werden. Die gemeinsame Wirkung von Erregung und Hemmung im Netzwerk macht aber erst die Verarbeitung von Information möglich. Vor allem in der Großhirnrinde sind die Verknüpfungen zwischen Zellen stark rekurrent: Nach wenigen synaptischen Übertragungsschritten hat ein Signal wieder die Zelle erreicht, die es ausgesendet hatte. Diese Rückkopplung würde bei rein erregend wirkenden Synapsen das Nervennetz sofort dazu bringen, in seiner Aktivität zu „explodieren“, da jeder erregende Impuls eine vielfache Erregung in den nachgeschalteten Zellen nach sich zöge. Ein „epileptisches“ Netzwerk wäre die Folge, kontrollierter Informationsaustausch zwischen den Zellen unmöglich. Erst die von hemmenden Neuronen ausgehenden Verknüpfungen helfen, einen Zustand zu erzeugen, in dem Neurone sinnvoll kommunizieren können.

Dieser Grundzustand zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass die Nervenzellen irregulär feuern. Aus ihm würde das Nervennetz herausgehoben, wenn es – in der Form vorübergehend auftretender regelmäßiger Aktivierungsmuster – Information verarbeitet. Der Gleichgewichtszustand von Erregung und Hemmung in einem aktiven neuronalen Netz führt aber auch dazu, dass sich die Membranspannungen der Zellen näher an der Schwelle befinden, bei deren Überschreitung ein Aktionspotenzial ausgelöst wird. Die Folge: Auch hierdurch können die Zellen schneller auf eintreffende Reize reagieren, als es ihre Zeitkonstanten nahelegen würden [6].

Nicht nur das: Im Zustand der Balance von Erregung und Hemmung sowie hoher Leitfähigkeit können nunmehr auch schwache erregende Signale weitergeleitet werden, deren Weg durch das Nervennetz ansonsten bald zu Ende gewesen wäre. Die Abschwächung eines postsynaptischen Potenzials auf seinem Weg durch den Dendriten führt im Ruhezustand dazu, dass vor allem die Signale der vom Zellkörper weit entfernten Synapsen auf ihrem Weg untergehen. Bei erhöhter Leitfähig-

keit ist dies weniger der Fall, und auch Synapsen fern vom Zellsoma werden „gehört“ (siehe [7] für eine Übersicht dieser Effekte). Zusammengenommen heißt das: Die Kommunikation zwischen zwei Zellen – und damit auch im Zellverband – ändert sich je nach aktuellem „Aktivitätskontext“. Die Aktivität des Netzwerks wirkt auf die Vorgänge an den Synapsen zurück und verändert damit wiederum sein eigenes globales Verhalten.

Ein neues Modell kortikaler Netzwerke

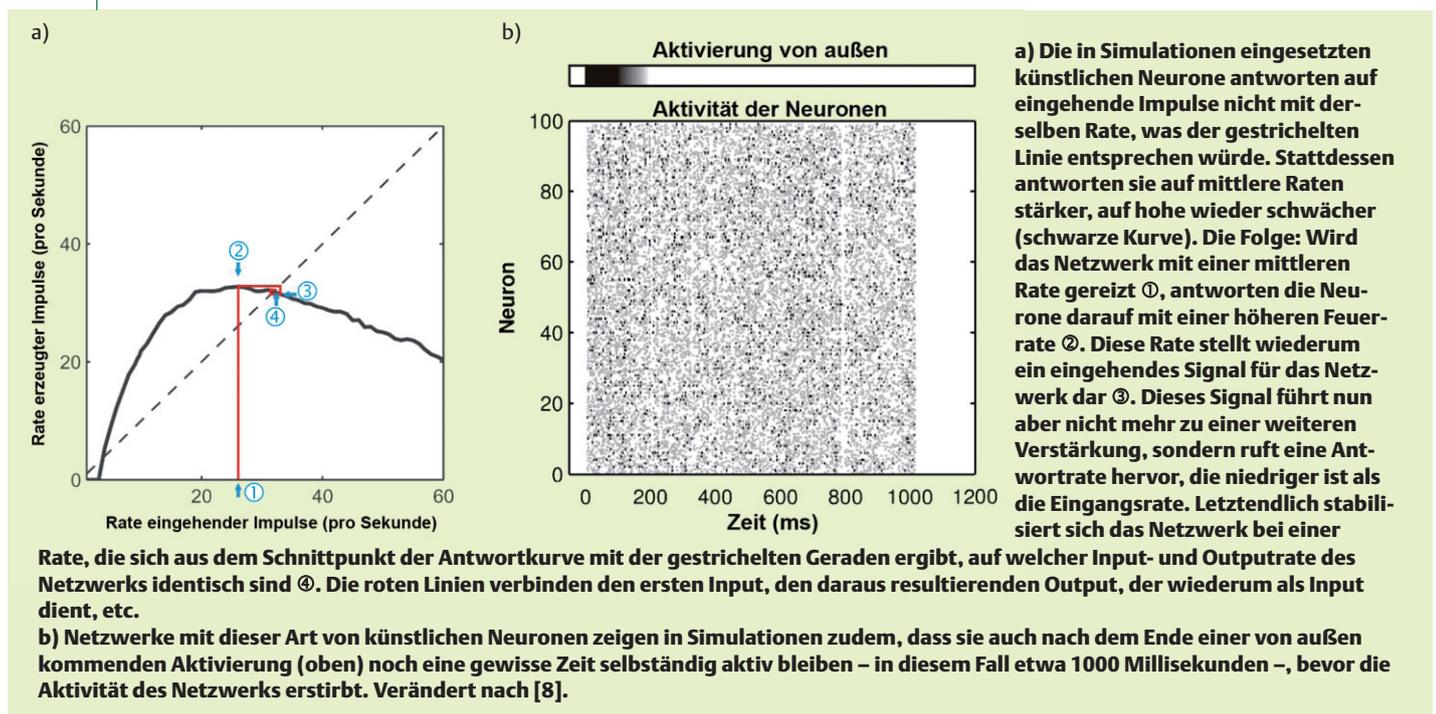
Durch diese neuen Erkenntnisse war klar: Die Computersimulationen kortikaler Netzwerke waren in einer zentralen Eigenschaft zu einfach gewesen. Aber welchen Effekt würde es haben, wenn nun auch die simulierten Neurone im Computer ihre Leitungseigenschaften entsprechend der momentanen Aktivität ändern würden? An der Universität Freiburg machten Arvind Kumar und Kollegen die Probe aufs Exempel und konstruierten ein Netzwerk künstlicher Neurone mit eben diesen, im Experiment gefundenen Qualitäten [8, 9]. Der erste Effekt hiervon war, dass das Membranpotential der Neurone nicht mehr streng linear auf Reize unterschiedlicher Stärke reagierte – mit bemerkenswerten Folgen auch für die Feuerraten der neuronalen Antwort. Es gab nun einen gewissen Bereich, in dem ein künstliches Neuron auf Reize mit seiner maximalen Feuerrate antwortete. Stieg die Intensität eines Reizes über diesen Punkt hinaus an, feuerte das Neuron entgegen aller Erwartung nicht stärker, sondern schwä-

cher (Abbildung 3a). Schützt sich das Gehirn damit vor Überreizung, mit der es nicht mehr umgehen kann, und die das ganze System destabilisieren könnte? Überstarke Reize, gerade wenn sie rhythmisch auftreten, können das Gehirn in gefährliche instabile Zustände treiben, wie sie etwa bei manchen Formen der Epilepsie beobachtet werden.

Das neue Verständnis über den Einfluss aktiver Synapsen auf die Eigenschaften der Zellmembran bedeutete einen Wandel in den Modellvorstellungen der Neurowissenschaftler. Damit ergab sich auch die Gelegenheit, Fragen zur möglichen Arbeitsweise des Gehirns einer neuerlichen Betrachtung zu unterziehen, die zuvor nicht befriedigend beantwortet werden konnten. Ein Beispiel hierfür ist das Problem der Synfire-Ketten, die der präzisen und zuverlässigen Weiterleitung von Information dienen könnten, sich in Simulationen bei einer Einbettung in rückgekoppelte Netzwerke jedoch zunächst nicht bewährt hatten.

Arvind Kumar programmierte ein Netzwerkmodul, das zur Weiterleitung von Pulspaketen in der Lage ist, und bettete es in ein umgebendes Netzwerk ein – und zwar wieder so, dass sich die Aktivität der eingebetteten Synfire-Kette und des umgebenden Netzwerks gegenseitig beeinflussen konnten [10]. Er stattete allerdings seine Modellneurone mit einem Synapsenmodell aus, das den neu gewonnenen Erkenntnissen Rechnung trug. Und in den folgenden Simulationen gelang es tatsächlich, Pulspakete sicher durch das Netzwerk zu schicken, ohne dass „Synfire-Explosionen“ das Netzwerk

ABB. 3 | STABILITÄT UND ANDAUERENDE AKTIVITÄT IN SIMULIERTEN NETZWERKEN



GLOSSAR

Eingangaktivierungen: Nervenzellen generieren elektrische Signale, wenn – verursacht durch die Aktivität vorgeschalteter Neurone – ausreichend viele erregende Synapsen gleichzeitig auf ihren jeweiligen Dendriten aktiviert werden. Da der resultierende Signalfluss eine eindeutige Richtung hat, spricht man oft, wie in der Systemtheorie üblich, vom „Eingang“ und „Ausgang“ eines Neurons.

Neocortex: Auch „graue Substanz“ genannt. Ein phylogenetisch junger Teil des Gehirns von Säugetieren. Viele so genannte höhere Hirnfunktionen werden mit diesem, bei einigen Arten sehr ausgeprägten Teil des Gehirns in Verbindung gebracht.

Numerische Simulation: Trotz vieler bekannter Details zur Anatomie und Physiologie von Nervenzellen sind die resultierenden funktionalen Eigenschaften eines großen neuronalen Netzwerks meist nicht evident. Mit Hilfe von numerischen Computersimulationen auf der Basis mathematischer Modelle für Zellen und Netzwerke können aber oft quantitative Vorhersagen gemacht werden.

Ratencode/Zeitcode: Zeitliche Dichte von Aktionspotenzialen in einer neuronalen Impulsreihe. Die meisten Theorien neuronaler Informationsverarbeitung gehen davon aus, dass diese Dichte die einzig entscheidende Größe für die Funktion einer Nervenzelle ist. Im Gegensatz dazu steht ein „Zeitcode“, bei welchem der präzise Zeitpunkt einzelner Aktionspotenziale informationstragend ist.

lahmgelegt hätten. Voraussetzung war allerdings, dass Einflüsse durch das umgebende Netzwerk ausreichend gering waren. Diese Bedingung ist für ein biologisches Gehirn im Wachzustand jedoch die Regel, denn Zellen feuern dort relativ selten und asynchron. Kumar gelang es sogar, mehrere solcher Ketten in ein und dasselbe Netzwerk einzubauen und entweder getrennt voneinander zu aktivieren oder miteinander in Wechselwirkung zu bringen. Diese Fähigkeit entspricht einem wesentlichen Postulat über die Verarbeitung von Information im Gehirn: Ein und derselbe Teil eines realen neuronalen Netzwerks kann gleichzeitig unterschiedliche Aufgaben lösen, wobei eine Wechselwirkung zwischen den Teilprozessen stattfinden kann, aber nicht muss.

Das Netzwerk ist sich selbst genug

Eine noch größere Überraschung hielten die mit biologisch realistischen Synapsen ausgestatteten Netzwerke jedoch bereit, als in einer Simulation keine Aktivierung von außen in das System künstlicher Neurone eingespeist wurde, sondern das Netzwerk quasi sich selbst überlassen wurde. Denn nun feuerten die Zellen weiter und hielten das Netzwerk in einem stabilen Zustand selbsterzeugter Aktivität (Abbildung 3b). Die künstlichen Neurone verhielten sich in einer Weise, die stark an den „Ruhezustand“ eines echten Gehirns erinnerte; sie feuerten nur unregelmäßig und, betrachtete man das gesamte Netzwerk, mehr oder weniger asynchron.

Zwar erstarb auch in diesen Simulationen die Aktivität der künstlichen Neurone nach einer gewissen Zeit, wenn keine Reize mehr von außen eintrafen. Die typische Lebensdauer des Ruhezustands wuchs aller-

dings sehr schnell mit der Zahl der künstlichen Neurone, aus denen das Netzwerk bestand. Zum Beispiel hielt sich ein Netzwerk aus 50.000 Zellen im Mittel eine halbe Sekunde im Zustand spontaner Aktivität – ein winziges neuronales Netz, wenn eine solche Simulation eigentlich Modell stehen soll für das Nervensystem eines Säugetiers. Hochgerechnet auf eine reale Zahl von Neuronen im Gehirn könnte der Effekt der veränderlichen Leitfähigkeit aber völlig ausreichen, um die anhaltende und stabile Aktivität des Netzwerks zu erklären.

Welche Funktion das asynchrone Feuern im „Ruhezustand“ des Gehirns haben könnte, ist freilich noch nicht geklärt. Es gibt jedoch eine Reihe von Vermutungen. So könnte die beobachtete Aktivität gewissermaßen der „Grundstoff“ für Gedanken sein. Wenn das Gehirn zeitlich präzise abgestimmte Impulse für die Verarbeitung von Information nutzt, könnten die Aktionspotenziale des Ruhezustands so etwas wie das Substrat für diese Aktivität darstellen. Anstatt Impulse vollständig neu zu erzeugen, könnte das Netzwerk die asynchronen Spikes zeitlich so umarrangieren, dass sie für die Informationsübermittlung Sinn ergeben. Möglicherweise ist auch dies ein Weg, um die Verarbeitungsgeschwindigkeit des Gehirns zu steigern. Sich selbst aufrecht erhaltende Aktivität spielt aber nach Meinung Vieler auch eine Rolle für das Kurzzeitgedächtnis. Die zugrunde liegende Hypothese hierbei ist, dass sich ein Gedächtnisinhalte im Aktivitätsmuster eines lokal begrenzten Teils des Netzwerks manifestiert. Soll ein Gedächtnisinhalte nicht sofort wieder verschwinden, ist es nötig, dass sich diese spezifische Aktivität selbst aufrecht erhält. Nicht zuletzt könnte ein und dasselbe Netzwerk über verschiedene Aktivitätszustände zu unterschiedlichen Zeiten jeweils andere Funktionen übernehmen – und auf diese Weise seine zellulären Ressourcen noch effektiver nutzen. So zeigt sich: Die Nachbildung des „Ruhezustands“ im Gehirn war erst der Auftakt für eine Reihe spannender Fragen. Ihre Beantwortung wird mit Sicherheit auch in Zukunft zu einem fruchtbaren Austausch zwischen experimenteller Neurobiologie und theoretischen Fragen führen, wofür die *Computational Neuroscience* einen geeigneten Rahmen bietet. Auf der Basis neuen Wissens über die Grundprinzipien der Arbeitsweise von Nervensystemen werden theoretische und experimentelle Hirnforschung auch ihrem großen Ziel, dem Verständnis, was „Denken“ auf neuronaler Ebene eigentlich ist, näher kommen.

INTERNET

www.bcf.uni-freiburg.de

Zusammenfassung

Obwohl unser Verständnis des Nervensystems große Fortschritte macht, stellen Netzwerke aus Milliarden von Neuronen die Neurobiologie vor eine praktisch unlösbare Aufgabe: Die Aktivität eines Gehirns möglichst vollständig zu erfassen und das Beobachtete detailliert zu verstehen. Die „Computational Neuroscience“ versucht Brücken zwischen den Konzepten der Teildisziplinen zu schlagen. Die mathematische Beschreibung von Nervenzellen und neuronalen Netzwerken, sowie die Simulation dieser Systeme in Form von Computermodellen, erlaubt Phänomene zu ergründen, die in biologischen Gehirnen nur unter größten Schwierigkeiten messbar sind. Jüngste Studien konnten unter anderem zeigen, dass erregungsabhängige Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit in Neuronen ein Netzwerk davor bewahren, dass räumlich begrenzte Erregung sich aufschaukelt und als Folge die Aktivität im gesamten Netzwerk zum Erliegen bringt. Dieselbe Eigenschaft führt außerdem dazu, dass ein Netzwerk auch ohne äußere Anregung aktiv bleiben kann – eine wichtige Grundeigenschaft von Gehirnen, deren neuronale Funktionsmechanismen bis heute weitgehend unverstanden sind.

Summary

Our understanding of the nervous system has made great leaps forward. Yet still, the study of networks of billions of neurons poses an almost insolvable challenge to empirical neurobiology: to capture the activity of a brain as a whole, and to make sense of the observations in detail. Here, “Computational Neuroscience” attempts to build bridges between the concepts of the involved disciplines. The mathematical description of neurons and neuronal networks, as well as the simulation of these systems as computer models, allows fathoming phenomena that could be measured in biological brains only under severe difficulties. In particular, recent studies showed that activity dependent changes of neuronal input resistance can prevent a network from local “explosions” of activity, which otherwise could lead to a complete breakdown of network operation. The same property of neurons also causes a network to remain active when external excitation is switched off. This is an important property of brains, the neuronal mechanisms of which are still widely unknown.

Schlagworte

Hirnforschung, Gehirnmodelle, Netzwerke, Computational Neuroscience, computergestützte Neurowissenschaft

Literatur

- [1] E. D. Adrian, Y. Zotterman, The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 2. The response of a Single End-Organ, *The Journal of Physiology* 1926, 61 (2), 151–171.
- [2] M. Abeles, *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex*, Cambridge University Press, New York, 1991.
- [3] M. Diesmann, M.-O. Gewaltig, A. Aertsen, Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks, *Nature* 1999, 402, 529–533.
- [4] C. Mehring, U. Hehl, M. Kubo, M. Diesmann, A. Aertsen, Activity dynamics and propagation of synchronous spiking in locally connected random networks, *Biological Cybernetics* 2003, 88, 395–408.
- [5] L. Borg-Graham, C. Monier, Y. Fregnac, Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons, *Nature* 1998, 389, 369–373.
- [6] C. A. van Vreeswijk, H. Sompolinsky, Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity, *Science* 1996, 274, 1724–1726.
- [7] A. Destexhe, M. Rudolph, D. Paré, The high-conductance state of neocortical neurons in vivo, *Nature Reviews Neuroscience* 2003, 4, 739–751.
- [8] A. Kuhn, A. Aertsen, S. Rotter, Neuronal Integration of Synaptic Input in the Fluctuation-Driven Regime, *Journal of Neuroscience* 2004, 24, 2345–2356.
- [9] A. Kumar, S. Schrader, A. Aertsen, S. Rotter, The high-conductance state of cortical networks, *Neural computation* 2008, 20, 1–43.
- [10] A. Kumar, S. Rotter, A. Aertsen, Conditions for propagating synchronous spiking and asynchronous firing rates in a cortical network model, *Journal of Neuroscience*, 2008, 28, 5268–5280.

Die Autoren



Gunnar Grah, geboren 1975 in Villingen-Schwenningen, studierte Biologie in Freiburg und Suva (Fidschi). Er promovierte 2007 an der Humboldt-Universität zu Berlin über das Orientierungsvermögen von Wüstenameisen. Seit 2008 arbeitet er am Bernstein Center for Computational Neuroscience Freiburg und beschäftigt sich mit der allgemeinverständlichen Darstellung dieses Wissenschaftsbereichs.



Stefan Rotter, geboren 1961 in Landshut, studierte Mathematik und Physik in Regensburg, Boston (USA) und Hamburg. Er promovierte 1994 am MPI in Tübingen über die mathematische Modellierung spikender kortikaler Neurone und Netzwerke. Seit 2008 ist er Professor für Computational Neuroscience am Bernstein Center Freiburg.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Stefan Rotter
Bernstein Center for Computational Neuroscience
Freiburg
Hansastr. 9a
79104 Freiburg
Email: rotter@bccn.uni-freiburg.de