

Jahresarbeit zum Thema Neuro- informatik

Gliederung

Allgemeines.....	3
Was ist Neuroinformatik?	3
Der Stein des Anstoßes: The Human Brain Project	3
Die ersten 5 Jahre	5
Human brain imaging	5
Karten und Atlanten des Gehirns	6
Neuronale Eigenschaften.....	6
Das Einbeziehen von Daten in Modelle	7
Ziele des SenseLab.....	7
Die Nutzung unveröffentlichter Daten	7
Data Mining.....	8
Integration von Daten aus verschiedenen Wissenschaftszweigen	9
Suchtools zum Vergleich multidisziplinärer Daten	10
Die Konstruktion neuronaler Modelle und das „Mining“ von Modelldatenbanken	11
Datenqualitätskontrolle	11
Automatisierte Dateneinreichung.....	11
Zukünftige Richtungen.....	12
Die Dekade des Gehirns.....	12
Erkenntnisse über eine wissenschaftliche Revolution	13
Neue Methoden	13
Weitere Errungenschaften der Dekade des Gehirns.....	14
Auswirkungen der modernen Forschung	14
Verbleibende Aufgaben.....	15
Reaktion der deutschen Neurowissenschaftler.....	15
Die Mathematik in der Neuroinformatik.....	16
Herausforderungen in der Neuroinformatik.....	16
Die funktionelle Bedeutung der Morphologie:	16
Alle Dimensionen werden benötigt.....	16
Molekulare und synaptische Ebene: Monte Carlo Simulation der 3D Ausbreitung	16
Zelluläre Ebene: Jenseits der Theorie des passiven Kabels	17
Informationsverarbeitung mit stochastischen Systemen	18
Wie man mit verrauschten, stochastischen Kanälen rechnet	18
Wie Aktionspotentiale Informationen codieren und wie dies gemessen werden kann....	19
Fachbegriffe und kurze Beschreibungen.....	20

Allgemeines

Die Kenntnisse über das Weltall sind fast umfassender, als das Wissen über den „Kosmos im Kopf“. Viele Studien werden hierüber veröffentlicht, doch auffallend detailliert und speziell dienen sie weniger zum allgemeinen Verständnis als zur Verwirrung der Massen.

Immer wieder ist der Begriff „Neuroinformatik“ zu lesen, ob in Studienführern großer Unis, in Fachzeitschriften, oder den sogenannten Wissensmagazinen. Doch bei der Überlegung, was genau damit gemeint sei, wird schnell klar, dass dies eigentlich gar nicht so klar ist.

Die Entwicklung der neurowissenschaftlichen Forschung vor Augen geführt, ist festzustellen, dass sich dieses wissenschaftliche Feld erst in den letzten Jahrzehnten zu einem anerkannten und Interesse erregenden Forschungsgebiet gemausert hat. So liegen erste Beschreibungen neuronaler Defekte bereits aus dem Altertum vor. Als T. Wills, ein englischer Mediziner, der Lehre von den Nerven zu ihrem Namen verhalf, konnte er jedoch noch nicht ahnen, welchen Aufschwung die Neurologie nach der isolierten Beobachtung und damit Identifizierung der Nervenzellen durch T. Schwann gegen Ende des 19. Jahrhunderts nehmen sollte. Erste Lehrstühle für Neurologie wurden im 20. Jahrhundert eingerichtet, und nun wurde dieser Wissenschaft erstmals der notwendige Respekt entgegengebracht.

1966 begründete Stephen Kuffler in den USA das Departement für Neurobiologie an der Harvard Medical School und lenkte damit das Interesse von Physiologen, Biochemikern und Anatomen auf das Nervensystem. Von einzelnen Molekülen bis hin zu komplexem Verhalten erforschen heute in den USA mehr als 50.000 Neurowissenschaftler alles und erzeugen dabei genug Daten um 300 Journale zu füllen. 1996/97 erschienen allein in Deutschland 2853 neurowissenschaftliche Artikel.

Was ist Neuroinformatik?

Viele Wissenschaftler mit den unterschiedlichsten Fachgebieten begannen schon früh mit der Arbeit an theoretischen Überlegungen zur Neurowissenschaft, zum Beispiel die bekannten Mathematiker Wilfrid Rall [1] und David Marr [2].

Sie lieferten in den 60ern fundamentale Beiträge, doch erst in den 90ern trat das Feld der Neuroinformatik in den Interessenbereich einer breiteren Öffentlichkeit. Anders als bei der Neurobiologie wird hier der Zugang über den Informationsverarbeitungsansatz gewählt. Computational Neuroscience beschäftigt sich sowohl mit der Verwendung computergestützter Forschungsmethoden, um das Nervensystem zu untersuchen, als auch mit dem Versuch, die Informationsverarbeitung im Gehirn zu verstehen. Während manche Wissenschaftler diese zwei Aspekte als Gegensätze darstellten, sind andere der Meinung, dass beide eine starke Gemeinsamkeit haben: beide sind eher künstliche, als analytische Forschungsmethoden, um das Gehirn zu verstehen und beide machen umfangreichen Gebrauch von mathematischen Theorien. Obwohl Neuroinformatik ein eigenständiges Wissenschaftsfeld geworden ist, wird sie ungeachtet dessen noch nicht von jedem Experimentalneurowissenschaftler respektiert. Es mag für Außenstehende sonderbar erscheinen, aber viele Neurowissenschaftler misstrauen der Modellierung (modelling) und noch bis vor kurzer Zeit verwechselten einige dies mit einem Begriff aus der Modebranche. Das mag teilweise daran liegen, dass theoretisches Training im normalen biomedizinischen Lehrplan fehlt. Dies führt zu Misstrauen gegenüber Theorien und Modellen, solange es keine experimentellen Beweise gibt.

Der Ausgangspunkt: The Human Brain Project

THE HUMAN BRAIN PROJECT entstand in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts während einer Diskussion in den USA. Neurowissenschaftler und zukunftsorientierte Leiter sowohl der National Institutes of Health, als auch der National Science Foundation [3]stellten fest, dass die Entwicklung neuer Technologien für das Aufbauen und Durchsuchen einer Datenbank, sowie der für den elektronischen Informationsaustausch benötigten Tools, so rasant

fortschritt, dass die meisten Neurowissenschaftler sich schlichtweg überfordert sahen alle neuen Möglichkeiten auch entsprechend zu nutzen. Für die Gründungsväter des Projekts war das der Anlass zu handeln, denn diese Art der „enabling technologies“ würde den Neurowissenschaftlern eine wesentlich effizientere Benutzung ihrer Daten ermöglichen (und den beteiligten Unternehmen viel Geld einbringen).

Bei der traditionellen Verfahrensweise der Experimentalwissenschaften sammelt jedes Labor für sich Daten, um ein bestimmtes Problem zu lösen, veröffentlicht einen Teil davon und arbeitet weiter. Die veröffentlichten Daten bleiben in der Druckausgabe eines Journals oder im Nachdruck erhalten, und sind unzugänglich für eine elektronische Datenverarbeitung; die unveröffentlichten Daten sind für immer verloren. Im elektronischen Zeitalter ist das überholt, und in einem Zeitalter, in dem Steuermittel knapp sind, ist diese ineffiziente Nutzung eine Verschwendung des Vermögens der Steuerzahler.

Während der 80er Jahre wurde diese klassische Methode auf dem Gebiet der Gen- und Proteinforschung erstmals verändert. Da Gen- und Proteinsequenzen einfach linearer Natur sind, können sie, parallel zu ihrer Veröffentlichung, leicht zu zentralen Datenbanken übertragen werden. Dort werden sie archiviert und somit für weitere Forschungen zugänglich. „Informatics tools“, Programme, welche eine Abfrage in der Datenbank ermöglichen, um neue Informationen zu gewinnen, führen dabei hilfreiche Untersuchungen durch. Bei der Analyse der Zusammenhänge bei Mutationen ist es damit möglich, die Suche nach Ähnlichkeiten zwischen beliebigen Sequenzen, die Übereinstimmungen bedeuten könnten, mit Hilfe des Computers zu intensivieren [4]. Diese Tools sind inzwischen ein fester Bestandteil der Gen- und Proteinforschung und ebenso bedeutend für die Molekularbiologie, wie die experimentellen Methoden. Der Erfolg des Human Genome Project bei der Entschlüsselung der Gene des Menschen, sowie anderer Arten, hing folglich sowohl von effizienten Experimentiermethoden, als auch von effizienten Programmen ab. Es gibt einige Bedingungen, die eine effiziente, elektronische Nutzung der Daten ermöglichen: einfache, lineare Daten; eine Qualitätskontrolle bezugnehmender Veröffentlichungen; Einspeisen veröffentlichter Sequenzen in eine zentrale Datenbank; automatische Dateneinreichung und automatische Datensuchprogramme.

Etwa im Jahre 1990 versammelte sich im Institute of Medicine in Washington, D.C. ein Komitee, bestehend aus einer großen Auswahl an Neurowissenschaftlern und Informatikspezialisten. Es sollte die Möglichkeiten der Entwicklung von Programmen erwägen, die für die neurowissenschaftlichen Daten genauso bedeutsam sein würden, wie es jene für Gen- und Proteindaten waren. Nach einer zweijährigen Entwicklungsphase wurde ein Pilotprogramm vorgestellt [5], bei dem die Laboratorien und Laborgruppen experimentelle Verfahren mit der Entwicklung elektronischer „enabling technologies“ verbinden. Dies stellte einen neuen Forschungszweig dar, die Neuroinformatik. Daraus entwickelte sich 1993 ein finanziell unterstütztes Programm, das in vielerlei Hinsicht ungewöhnlich war. Zum einen sollte das Forschungsteam nicht nur aus Experimentalneurowissenschaftlern, sondern auch aus Informatikwissenschaftlern als vollständig integrierte Mitglieder bestehen, und zum anderen wurde ihm Kapital von etlichen Bundesämtern zur Verfügung gestellt, die neurowissenschaftliche Forschungen unterstützen und diese Unterstützung mit Hilfe der neuen Methoden erweitern wollen.

Letztendlich erhielt dieses Programm den Namen **Human Brain Project**, um es als Ergänzung des Human Genome Project, insbesondere durch ein computerunterstütztes Kartographieren der Moleküle, Zellen, Kreisläufen und Systeme im gesunden, wie im kranken menschlichen Gehirn, zu kennzeichnen. Die zeitgleiche Verbreitung des World Wide Web schuf die idealen Voraussetzungen für die Verbindung der Pilotprojekte untereinander und ermöglichte den Zugriff für alle Teilnehmer und Neurowissenschaftler auf Datenbanken und Tools auf der ganzen Welt.

Hier sollte betont werden, dass das Human Brain Project, genau wie das Human Genome Project, alle Tierarten umfasst, denn das grundsätzliche Prinzip der modernen biomedizinischen

Forschung ist die grundlegende Forschung an allen Arten, denn sie trägt zu einem besseren Verständnis des Menschen und somit zu Verbesserungen der menschlichen Gesundheit bei.

Die ersten 5 Jahre

Die Probleme, mit denen sich die Neuroinformatiker schon sehr bald auseinander zu setzen hatten, stellten sich bereits von Anfang an als wesentlich entmutigender heraus, als jene, die erst kürzlich in der Molekulargenetik und anderen Wissenschaftsfeldern bekannt wurden. Das liegt daran, dass neurowissenschaftliche Daten wesentlich komplexer sind, als Sequenzdaten. Peter Pearson bemerkte sogar: „die Informatik des Genomeprojekts ist im Vergleich dazu trivial.“ [6] Außerdem werden auf vielen Funktionsebenen des Gehirns Daten aus den verschiedensten Wissenschaftszweigen generiert, was die Komplexität der zu analysierenden Daten noch weiter erhöht.

Zu berücksichtigen bleibt des Weiteren, dass diese Daten in zwei oder drei räumlichen Dimensionen, sowie in einer vierten Dimension, der Zeit, variieren können. Beim Human Genome Project ist das Hauptziel die Erstellung einer Übersicht über die Gene und die informatischen Aspekte sind eher zweitrangig. Dahingegen stellt die Entwicklung neuer Programme, die mit der Komplexität der Daten und der Beziehungen unter ihnen umgehen können, neben der Organisation der neurowissenschaftlichen Daten, ein Hauptproblem der neuroinformatischen Forschungen dar.

Damit stand das Ziel der Pilotstudien für die ersten fünf Jahre fest. Es galt die Durchführbarkeit verschiedener Verfahren im Bezug auf diese komplexen Probleme zu untersuchen.

An dieser Stelle sollen einige der ersten Projekte kurz vorgestellt werden.

Human brain imaging

Eines der ersten großen Probleme stellte das Abbilden des Gehirns dar. Viele große Forschungszentren finanzieren momentan die Positron-Emissions-Tomographie (PET), die Kernspintomographie (MRI), die funktionale MRI (fMRI) und die Magnetoencephalographie (MEG) als Ergänzung zu der traditionellen Elektronencephalographie (EEG), um Hirnaktivitäten sichtbar zu machen. Solche Studien erzeugen eine riesige Zahl an sehr großen Bilddatensätzen (mehrere Gigabytes und Terabytes an Daten). Wie Vincent Cerf, einer der Vorreiter in der Entwicklung des Internets, bereits sagte: „Wir sind in einem frühkindlichen Stadium[...], betrachtet man das Registrieren, Sortieren und Suchen von Daten, die nicht in Textform vorliegen[...]. Es ist eine Sache, zwei gleiche Wörter in einem Text zu finden, aber es ist etwas vollkommen anderes, ähnliche Bilder zu finden, die miteinander in Verbindung gebracht werden können.“ [7]

In den ersten fünf Jahren des Human Brain Project versuchten zahlreiche Laboratorien in gemeinsamen Bemühungen, die informatischen Probleme beim Vergleich von Bildern des menschlichen Gehirns zu lösen. Solche Probleme sind unter anderem: Wie sollen die Verweise zwischen Bildern des Gehirns aufgebaut werden? Wie sollen Bilder des Gehirns unterschiedlicher Patienten, aus unterschiedlichen Laboratorien miteinander verbunden werden, ein Prozess, der als „warping“ bekannt ist? Wie sollen diese großen Datensätze effizient zwischen den einzelnen Laboren ausgetauscht werden? Wie soll solche Archive von Gehirnbildern für späteres „Data Mining“ zugänglich gemacht werden?

Ein Beispiel für den Fortschritt auf diese Ziele hin zeigt das Internationale Konsortium für Gehirnbilder, bestehend aus den Laboratorien der UCLA (*University of California at Los Angeles*), der Universität von Texas San Antonio, dem neurologischen Institute Montreal, der Stanford Universität, dem Albert Einstein College für Medizin in New York und der Heinrich Heine Universität Düsseldorf in Deutschland. Eine typische Studie [8] beinhaltete den Vergleich eines repräsentativen normalen Gehirns mit dem Gehirn eines Alzheimerpatienten.

Die Autoren beschreiben einen Algorithmus zur Berechnung hochdimensionaler volumetrischer Verzerrungen (warp), welche 3D Bilder beider Gehirne gemeinsam in ein Bezugssystem bringt. In diesem Beispiel wird gezeigt, dass das Kleinhirn eines Alzheimerpatienten geschrumpft ist, und im vorderen Stirnlappen zeigen sich stärkere Abweichungen.

Studien, die auf diese Weise die Verbindung zwischen 3D Bildern quantitativ zu charakterisieren versuchen, wurden auf unterschiedlichen Forschungsgebieten in verschiedenen Laboren durchgeführt. Fortschritte, eben solcher oder ähnlicher Art, helfen die Bilder des Gehirns wesentlich genauer zu gestalten und bewirken eine viel bessere Verwendung der gesammelten Daten. Damit verringert sich der gesamte Forschungsaufwand, da Mehrfachforschungen vermieden werden, und ein verstärkter Austausch von Daten und eine deutlich effektivere Zusammenarbeit zwischen den Laboratorien erreicht wird. Die bessere Nutzung von Ressourcen bei der Finanzierung ist ein wichtiges Ziel mehrerer bildbearbeitender Forschungszentren.

Karten und Atlanten des Gehirns

Diese Art der Studien erforderte logischerweise die Entwicklung von Atlanten normaler Gehirne, um sie mit Gehirnen in verschiedenen Krankheitsstadien vergleichen zu können. Es gab viele Initiativen, sowohl innerhalb, als auch außerhalb des Human Brain Project, die sich mit dem Thema beschäftigten. Eine der ersten war der „Brain Browser“ [9] für das Rattengehirn. Inzwischen wurden zahlreiche digitale Atlanten für viele Arten entwickelt, auch für den Menschen [10]. Diese werden zum einen genutzt, um weiter zu forschen, zum anderen sind sie integraler Bestandteil der Ausbildung von Medizinstudenten und Hochschulabsolventen. Wenn auch das Hauptziel des Human Brain Project die Entwicklung von Hilfsprogrammen für neurowissenschaftliche Forschungen ist, so wird doch der zusätzliche Nutzen in der wissenschaftlichen Ausbildung von Schülern sowie der allgemeinen Öffentlichkeit von bemerkenswertem Wert sein.

Über den Bedarf an Atlanten des Gehirns hinaus erfordert die Untersuchung der Gehirnfunktionen die Konstruktion von Karten, welche die Aufteilung bestimmter Hirnregionen zeigen. Führend auf diesem Gebiet sind Karten der visuellen Gehirnareale, die sich mit Dutzenden von Untereinheiten und deren Verbindungen untereinander extrem komplex gestalten [11]. Um diese Areale zu kartographieren, ist es notwendig, die dreidimensionale Oberfläche der Gebiete des visuellen Kortex in zweidimensionale Darstellungen umzuwandeln. Hochentwickelte Software, welche die Umwandlungen und Berechnungen vornehmen kann ist inzwischen im Internet zugänglich, so dass sie nicht nur für das Kartographieren des visuellen Kortex genutzt werden kann, sondern auch auf andere Gehirnareale anwendbar ist.

Neuronale Eigenschaften

Von Beginn an war die Entwicklung informatischer Hilfsprogramme für Daten auf allen Ebenen der Gehirnorganisation eine wichtige Verpflichtung für die Mitglieder des Human Brain Project. Zwischen Sequenzdaten auf der niedrigsten Ebene und den Abbildungen des Gehirns auf der höchsten Ebene liegen zahlreiche Ebenen, in denen die neuronalen Membraneigenschaften entscheidend für die neuronale Basis der Gehirnfunktionen sind. Verschiedene Pilotprojekte arbeiten mit Daten dieser unterschiedlichen Ebenen. So wurden Datenbanken für Feinstrukturen der Synapsen, neuronale Membraneigenschaften, neuronale Morphologie und physiologische Daten geschaffen. Des Weiteren wurden diese Datenbanken mit denen ähnlicher Anstrengungen verbunden, zum Beispiel mit dem G-Protein-Coupled-Receptor-Consortium, einer Datenbank mit 3D Rekonstruktionen von Haarzellen und deren Nervenenden, sowie dem **Ion Channel Network**, einer umfassenden Datenbank für Membraneigenschaften, um nur einige Beispiele zu nennen. Auch zu öffentlichen Sequenzdatenbanken, wie der **GenBank** oder der **SwissProt**, und spezialisierten Sequenzdatenbanken, wie *Caenorhabditis elegans*, wurden Verbindungen geschaffen.

Das Einbeziehen von Daten in Modelle

Um die Bedeutung einer gewissen Eigenschaft in einem bestimmten Neuron zu verstehen, ist es notwendig, diese Eigenschaft in Verbindung zu anderen, ebenfalls wirkenden Eigenschaften zu bewerten. Das Einbeziehen von Daten auf diese Weise führt natürlich zur Konstruktion von computergestützten Modellen, welche besser für eine quantitative Einschätzung der Bedeutung bestimmter Eigenschaften sorgt, als ein subjektiver Eindruck. Aus diesem Grund wurde die Integration von Daten in Modelle zu einem der wichtigsten Ziele des Human Brain Project erklärt. Computergestützte Modelle, wie sie in GENESIS und NEURON laufen, sind ein integraler Bestandteil vieler Pilotprojekte. Zusätzlich entwickelte man computergestützte Simulationen der neuronalen Verarbeitung in speziellen Gehirnregionen, wobei man sowohl kleine, als auch umfangreiche neuronale Netzwerke einbezog.

Häufig wurde debattiert, welche Daten in die Datenbanken einbezogen werden sollten und welche diesen Aufwand nicht wert seien. Dieses Problem versucht ein anderes Projekt, genannt **SenseLab**, zu lösen. Es nutzt das Geruchssystem als ein Modell die Probleme bei der Integration neuronaler Daten aus unterschiedlichen Wissenschaftszweigen darzustellen. Um ein Beispiel zu geben, wie ein Experimentallabor in die Entwicklung von neuroinformatischen, für die Forschungen benötigten Tools involviert wurde, sollen nun einige Fortschritte ein wenig detaillierter beschrieben werden.

Ziele des SenseLab

Die experimentellen Forschungen bedienen sich einer Vielzahl an physiologischen, anatomischen und molekularen Zugängen, um die Organisation der synaptischen Schaltungen und die neuronale Basis der sensorischen Verarbeitung des Geruchssystems zu verstehen [12]. Darüber hinaus ging man viele Jahre lang parallel theoretischen Studien nach, die computergestützte Modelle [13] verwendeten um physiologische Daten auszuwerten und Hypothesen auszustellen, die in späteren Forschungen getestet werden konnten.

Das Interesse des neuroinformatischen Bestandteils des SenseLab war auf einige Probleme gerichtet, die gelöst werden mussten, um informatische Tools zu erschaffen, die bei der Analyse experimenteller Daten zu Eigenschaften der Geruchsneuronen und Karten der Geruchsaktivität helfen sollen (Geruch → olfaktorisch). Die Konstruktion dieser Tools geschah dann mit dem Blick auf einen allgemeinen Nutzen, um Neurowissenschaftler bei der Analyse und Interpretation von Daten auf der Ebene von molekularen Eigenschaften, Dendriten, Neuronen und neuronalen Kreisläufen zu unterstützen. Die angesprochenen Probleme sind unter anderem: die Aufbewahrung und Analyse unveröffentlichter Daten; „Data Mining“; die Integration von Daten eines einzelnen Neurons, oder Teilen von Neuronen aus verschiedenen Wissenschaftszweigen; die Entwicklung von Suchtools, welche die Identifizierung von homologen Membraneigenschaften in verschiedenen Neuronen ermöglichen; die Automatisierung des Einbaus der Daten in neuronale Modelle; und die Sicherung der Datenqualitätskontrolle. Im Anschluss wird der anfängliche Fortschritt für jedes dieser Gebiete beschrieben.

Die Nutzung unveröffentlichter Daten

Nur ein kleiner Teil der neurowissenschaftlichen Daten wird veröffentlicht; ein bedeutendes Problem ist es deshalb, wie die unveröffentlichten Daten zugänglich und nutzbar gemacht werden können. Ein Beispiel sind die Sequenzdaten für die Geruchsrezeptoren, welche zur größten Familie im Genom gehören da sie aus bis zu 1000 Genen zusammen gesetzt sein können [14]. Dies stellt eine enorme Herausforderung für die Laboratorien dar, die versuchen, diese Gene zu klonen oder zu entschlüsseln. Auf Bitten zahlreicher Laboratorien wurde eine spezialisierte Datenbank namens **Olfactory Receptor Database (ORDB)** [15] entwickelt, in der Gene und Proteinsequenzen dieser Rezeptoren zu finden sind. Ein besonderes Merkmal ist die Bereitstellung einer privaten Sektion, in der Laboratorien unveröffentlichte Fragmente und

längere Sequenzen hinterlegen können. Ein BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) zum Vergleich von Sequenzen [16] ermöglicht die anonyme Suche nach Strukturen, die der übertragenen Sequenz ähnlich sind. Wenn eine ähnliche, vielleicht homologe Sequenz gefunden wurde, wird dem Nutzer jenes Labor mitgeteilt, welches diese Sequenz hinterlegt hat. So kann er mit diesem Labor in Kontakt treten und sie können diskutieren, ob sie die Informationen teilen sollten und entscheiden, ob sie eine gesamte Sequenz für die Veröffentlichung entwickeln. Damit werden unveröffentlichte Daten genutzt und es entsteht eine Benutzergruppe, welche die Kommunikation zwischen den Laboratorien steigert und für eine kooperative Einstellung auf diesem Gebiet sorgt. Momentan benutzen rund 40 Laboratorien eine über 200 Sequenzen umfassende Datenbank. Abschließend ist es wünschenswert, dass die Benutzer die Daten frei miteinander teilen, ohne dass unveröffentlichte Daten den Schutz der Anonymität brauchen. Wie auch immer, das Feld der Gensequenzierung des Geruchsrezeptors ist extrem konkurrenzfähig und weltweit sehr verstreut, so dass die private Sektion der Datenbank als ein Mittel zum Aufbau einer Gemeinschaft dient, in der offener geteilt wird.

Data Mining

In den meisten neurowissenschaftlichen Artikeln bleiben die veröffentlichten Daten in der Druckversion des Journals verschlossen. Im Gegensatz dazu sind Sequenzdaten, die in elektronischer Form veröffentlicht wurden, jedermann für spätere Analysen zugänglich. Dies führte zu einer neuen Form der Forschung, genannt „Data Mining“, bei dem Datensätze, welche zu einem bestimmten Zweck erzeugt wurden, auf einen anderen Zweck hin untersucht werden. Ein Beispiel dafür ist die Ähnlichkeitssuche, die zur Identifikation einer neuen Form des Kaliumionenkanals geführt hat [17].

Ein Vorteil der **ORDB** ist, dass sie die Nutzung sowohl veröffentlichter, als auch unveröffentlichter Daten für späteres Data Mining vereinfacht. Ein Beispiel ist eine Serie von computergestützten Studien, die mit Hilfe von veröffentlichten Sequenzen ausgeführt wurde. Forscher untersuchten dabei Geruchsrezeptorsequenzen bezüglich bestimmter Aminosäurebausteine, die bei der Wechselwirkung mit den entscheidenden Faktoren der Duftmoleküle beteiligt sein könnten. Eine Studie beinhaltete die Konstruktion eines Rezeptormodells und die automatisierte Anlagerung von Duftmolekülen [18]. Eine zweite [19] beschäftigte sich mit der Methode zur Analyse der Wechselbeziehungen von Mutationen. Analysierten die Wissenschaftler die Basenunterschiede durch einen ganzen Satz von Sequenzen paarweise, so ermöglichte dies die Identifikation von Bausteinen, die wahrscheinlich für die Funktion von Bedeutung sind. Eine dritte Methode beinhaltete die computergestützte Analyse von positiven Selektionsmomenten [20]. Diese Methoden weisen alle auf eine übereinstimmende Bindungsstelle hin [21], die in die Erkennung von spezifischen Merkmalen der Duftmoleküle involviert sein könnte. Es ist möglich, dass diese Studien helfen, Punktmutationen der Basen zu verhindern, wenn Formalisierungssysteme für Geruchsrezeptoren entwickelt werden.

Diese Studien zeigen darüber hinaus, dass nicht nur durch Data Mining, sondern auch durch die Integration von Sequenzdaten in molekulare Modelle ein Einblick in den Mechanismus ermöglicht werden kann, welcher der neuronalen Verarbeitung zugrunde liegt, in diesem Fall der Wahrnehmung und Unterscheidung von Gerüchen. Molekulare Modelle sind eine Art der computergestützten Modelle, die für die meisten Neurowissenschaftler neu sind. Dieser Typ der Modellierung wird immer wichtiger, je mehr man über die molekulare Basis der neuronalen Funktionen lernt. Wenn die Modelle einigermaßen gut sind, leiten sich aus ihnen Experimente für spezielle Basen ab, welche zu einer weiteren Verfeinerung der Modelle führen, und so weiter. Diese molekularen Modelle werden wahrscheinlich gebraucht, um in neuronale Modelle eingegliedert zu werden.

Integration von Daten aus verschiedenen Wissenschaftszweigen

Die Analyse von Gehirnfunktionen erzeugt Daten unterschiedlichster Wissenschaftszweige, von Proteinsequenzen über Anatomie, Physiologie, Pharmakologie, etc., bis hin zu Verhaltensweisen. Um die Funktionen des Gehirns zu verstehen, müssen diese verschiedenen Daten in Modelle für jeden Haupttyp des Neurons integriert werden; dies könnte einen Einblick in den Mechanismus geben, der den praktischen Arbeitsweisen dieses Neurons zugrunde liegt. Die genaue und effiziente Durchführung dieser Integration stellt eine der größten Herausforderungen der gegenwärtigen Neurowissenschaften dar.

Eines der praktischen Probleme ist die Analyse der Mitralzelle im Riechhirn (*Bulbus olfactorius*), einer der komplexesten Zellen im gesamten Nervensystem. Die Mitralzelle empfängt den Geruchsinput nur an ihren distalen, also am weitesten außen liegenden Dendritenbüschel. Es wurde postuliert, dass sich die Erregung in Form von Depolarisation über den Hauptdendriten ausbreitet, um am Axonhügel ein Aktionspotential auszulösen; dieses Aktionspotential setzt sich sowohl vorwärts im Axon, als auch rückwärts in den Haupt- und Nebendendriten fort, wo es eine wiederholte, allseitige Hemmung für die dendro-dendritischen Outputsynapsen bewirkt [22]. Das Postulat, dass das Auslösen eines Aktionspotentials immer am Axonhügel auftritt, beruht auf Studien an anderen Neuronen [23]. Doch ist dies unter allen Bedingungen des synaptischen Inputs bei Mitralzellen gültig? Kürzlich wurde herausgefunden, dass das Aktionspotential entweder im Axonhügel oder dem äußersten Hauptdendriten ausgelöst werden kann, abhängig von der Stärke der Depolarisation im äußeren Dendritenbaum oder der Stärke der Hyperpolarisationen, also Hemmung, in den Nebendendriten [24]. Die synaptischen Aktivitäten werden der Reihe nach von einer Vielzahl von Mechanismen gesteuert, unter anderem von den sogenannten NMDA- und metabotropen Glutamat-Rezeptoren und zentrifugalen Stammhirnsystemen.

Es ist offensichtlich eine schwierige Aufgabe, all diese Daten zu integrieren. Um von einem einfach zusammengefassten Diagramm zu einem quantitativen Modell zu gelangen, stützt man sich auf fachliche Verfahren. Basierend auf einige der ersten Studien mit Computermodellen [25], verfolgte man die Strategie, morphologische Komplexität der Dendritenbäume auf „äquivalente Dendriten“ zu reduzieren und die Komplexität eines gegebenen Neurons mit seinem äquivalenten Dendriten zu einer „kanonischen“ Form zu vereinfachen. Im Fall der Mitralzelle repräsentiert ein Minimum an Aufteilungen den Dendritenbaum: drei Teile für den Hauptdendriten und drei Teile für die zusammengefassten Nebendendriten. Dies reicht aus, um die Haupteigenschaften des äußeren Dendritenbaumes, den Haupt- und die Nebendendriten in ihrer wahren Aufteilung darzustellen. Um die Allgemeingültigkeit dieser Methode zu testen, wurde das kanonische Konzept auf andere Neuronen angewendet und diese kanonischen Darstellungen mit einer Datenbank von Neuroneigenschaften zusammengeschlossen, um **NeuronDB** zu schaffen.

NeuronDB kann auf verschiedene Weise praktisch genutzt werden, um sich über Eigenschaften eines gegebenen Neurons zu informieren. Man kann anfragen, ob ein bestimmtes Neuron einen speziellen Typ eines Rezeptors, Kanals oder Transmitters besitzt, sowie ob ein Teil des Neurons spezifische Eigenschaften zeigt. Man kann nach allen Rezeptoren (oder Kanälen oder Transmittern) fragen, die ein Neuron, oder ein bestimmter Teil davon aufweist. Auch die Abfrage aller Eigenschaften eines gegebenen Neurons, bzw. Teiles ist möglich. Es gibt zwei Arten von Antworten. Die „knappe“ Form stellt lediglich die Liste der angefragten Eigenschaften zur Verfügung; das ist für erste Abfragen das Effizienteste, besonders, wenn die Liste der Eigenschaften sehr lang ist. Die „Hinweis-Form“ bietet drei Besonderheiten: zunächst die Anmerkungsbox, in welcher ein kurzer, erzählender Kommentar einer Studie eingetragen ist, die diese spezielle Eigenschaft an jenem Teil des Neurons unterstützt; zweitens, Zitate in den Anmerkungen zu jeder Studie mit Hyperlinks zu einem Auszug aus dieser Veröffentlichung; und drittens, eine zusammengefasste Quellenangabe am Ende des Eintrages für alle genannte Zitate wieder mit den Hyperlinks zu ihren Auszügen. So liefert die „knappe“ Form

einen Überblick über die Integration bestimmter Eigenschaften in ein Teilstück, oder ein Neuron selbst, wohingegen der „Hinweismodus“ eine Dokumentation für nähere Analysen und Integrationen liefert.

Die Hauptsache ist, dass **NeuronDB** nicht nur ein Archiv von neuronalen Eigenschaften ist, sondern ein Tool, das es dem Benutzer ermöglicht, die Bedeutung von molekularen Eigenschaften im Kontext anderer Eigenschaften zu verstehen, die zu den Funktionen an einer bestimmten Stelle eines gewissen Neurons beitragen. Dies ist nicht nur das Ziel der Neurowissenschaftler, sondern auch der Molekularbiologen, welche die Genfunktionen im aufkommenden Bereich der funktionellen Genomik und Pharmakogenomik untersuchen.

Suchtools zum Vergleich multidisziplinärer Daten

Neben der Integration multidisziplinärer Daten eines gegebenen Neurons ist ein Vergleich der Daten zwischen den verschiedenen Neuronen nötig, um Ähnlichkeiten oder Unterschiede in deren Eigenschaften, die den Funktionen zugrunde liegen, feststellen zu können. Wenn man zum Beispiel die Bedeutung der Aktionspotentialauslösung am distalen Dendriten untersucht, ist es wichtig, die Eigenschaften des distalen Dendriten der Mitralzelle mit denen der distalen Dendriten anderer Zellen zu vergleichen, um die funktionelle Bedeutung dieser Art von Aktivität einschätzen zu können. Das ist analog zu der Suche nach Ähnlichkeiten in Sequenzdatenbanken, abgesehen von dem Problem, dass dies hier schwieriger ist, da neurowissenschaftliche Daten nicht eindimensional sind, wie Sequenzen, sondern multidimensional. Können Neuroinformatiker dieses Problem lösen und Tools für die Suche innerhalb neurowissenschaftlicher Daten bereitstellen, die so unentbehrlich sein werden, wie die Tools für die Suche innerhalb von Sequenzdaten sich für die Forschung in der Molekularbiologie erwiesen?

Das größte Hindernis zur Lösung dieses Problems ist zunächst die morphologische Komplexität der meisten Neuronen. Sie ist der Grund dafür, dass es unmöglich scheint, die Eigenschaften äquivalenter Teile verschiedener Neuronen miteinander zu vergleichen. Wie bereits bei den Ausführungen über die Mitralzelle erwähnt, wird man mit der Komplexität der Dendritenbäume bei **NeuronDB** durch die Konstruktion äquivalenter Dendriten [26] für Basisbaumtypen fertig. In jedem Zellteil wurden die Haupteigenschaften der Membrankanäle, der Neurotransmitterrezeptoren und der Neurotransmittersubstanzen bereits identifiziert.

Nachdem durch diese Konstruktion äquivalenter Dendriten eine durchsuchbare Datenbank erstellt werden konnte, wurden als nächstes informatische Tools zur Suche nach Eigenschaften aller Arten der Neuronen entwickelt [27]. Das Wesentliche an diesem Tool ist, dass der Benutzer von jedem Teil jeglichen Neurons in der Datenbank ein bestimmtes Merkmal, sei es nun ein Ionenkanal, ein Neurotransmitterrezeptor, oder Neurotransmitter, auswählen kann und die Datenbank auf die Existenz dieses Merkmals in vergleichbaren Teilen jedes anderen Neurons oder jedes anderen Teils jedes anderen Neurons abfragen kann. Zum Beispiel bei der Forschung an der Aktionspotentialauslösung in den Dendriten der Mitralzelle, bei der eine Anfrage nach spannungsregulierten Natriumionenkanälen im äußeren Hauptdendriten mehrere andere Neuronen mit diesen Kanälen liefert. Abweichungen in der Dichte der Kanäle werden ordnungsgemäß aufgeführt; Links zu Zitatdatenbanken ermöglichen es dem Benutzer, die experimentellen Daten sofort beurteilen zu können, und Links zu **ModelDB** versetzen den Benutzer in die Lage funktionelle Konsequenzen der variierenden Kanaldichte und anderer Merkmale einzuschätzen.

Ähnliche Anfragen nach Neurotransmitterrezeptoren machen es zum Beispiel möglich, auch den Vergleich zwischen dem Input über Gamma-Aminobuttersäure in das Soma der Zelle und in die verschiedenen Ebenen der Dendritenbäume verschiedener Neuronen zu beurteilen. Erleichtert wird dies mit der Unterstützung von Zitaten und der Einschätzung von Modellsimulationen. Diese Suchtools werden immer unverzichtbarer werden, da die neurowissenschaftlichen Daten über die Möglichkeiten eines einzelnen Labors, diese Arbeit wirklich zweckdienlich auszuführen, hinauswachsen.

Die Konstruktion neuronaler Modelle und das „Mining“ von Modell-datenbanken

Die Merkmale eines bestimmten Neurons in seinen verschiedenen Teilen bilden die Basis für die Entwicklung aufgeteilter, computergestützter Modelle für dieses Neuron. Momentan wird eine Nahtstelle zwischen **NeuronDB** und einer musterhaften Umgebung, **ModelDB** genannt, geschaffen. **ModelDB** zeigt Modelle im Simulationsprogramm NEURON [28] und kann auch an andere Programme angepasst werden. Vor kurzem wurde ein Modell der Mitralzelle entwickelt, um die Auslösung der Aktionspotentiale und deren Kontrolle durch erregende oder hemmende synaptische Antworten wie in der Experimentalstudie von Chen [29] zu simulieren. Eine aufregende Aussicht ist, dass sich mit der Dual-Patch-Aufnahmemethode die Parameter der Modelle wesentlich genauer bestimmen lassen, als das in der Vergangenheit häufig der Fall war, als man noch die single-electrode Aufnahmemethode bei den meisten Neuronen anwendete.

Die Bedeutung von **ModelDB** rührt daher, dass jedes Modell eines Neurons ein computergestütztes Tool zur Analyse funktioneller Eigenschaften parallel mit der experimentellen Analyse des Neurons darstellt; so dass die Experimente im Modell getestet werden und umgekehrt. Dies steigert die von Experimenten gewonnenen Einsichten wesentlich und bildet eine sichere, theoretische Basis für funktionelle Interpretationen [30]. Durch die Nahtstelle zwischen **NeuronDB** und **ModelDB** wird die automatische Übernahme neuer oder geänderter Daten von **NeuronDB** in **ModelDB** ermöglicht, was den Prozess der Modellentwicklung wesentlich effizienter und benutzerfreundlicher gestaltet. Wenn diese Modelle dann auch im Internet einfach zugänglich sind, wird auch hier „model mining“ möglich werden, was den freien Gebrauch von Modellen zur Untersuchung veröffentlichter Resultate und zur Entdeckung neuer funktioneller Merkmale eines bestimmten Modells meint.

Datenqualitätskontrolle

Werden neuronale Merkmale nun archiviert und im Internet für Integrations- und Suchtools zugänglich gemacht, taucht ein grundlegendes Problem auf: Wie soll die Qualität dieser Daten kontrolliert werden? Viele empfinden dies als das Hauptproblem, welches gelöst werden sollte, bevor eine offen verfügbare Datenbank erstellt wird. Bei Sequenzdatenbanken hat man sich für eine einfache Lösung entschieden, bei der die Veröffentlichung in einem angegebenen Journal eine Versicherung für Qualität darstellt. Auf gleiche Weise kann man festlegen, dass die Veröffentlichung die Qualität neurowissenschaftlicher Daten garantiert. Man sollte jedoch berücksichtigen, dass neurowissenschaftliche Daten meist kontrovers diskutiert werden. Eine Lösung hierfür ist die oben beschriebene Anmerkungsbox: Daten werden akzeptiert sobald sie veröffentlicht wurden, aber Anmerkungen heben die Bedeutung der Daten hervor und jeglicher entgegengesetzter Aspekt wird vermerkt. So können Kontroversen bei Daten, anstatt ein zu vermeidendes Problem darzustellen, besser in eine Datenbank eingegliedert werden. Dadurch können sie von Experimentatoren angesprochen und von Modellentwicklern entdeckt werden. Geht man nach dieser Strategie vor, können auch unveröffentlichte Daten einbezogen werden, vorausgesetzt sie sind mit einer geeigneten Anmerkung versehen.

Automatisierte Dateneinreichung

Ein Flaschenhals für den zukünftigen Fortschritt ist der arbeitsaufwendige Prozess der Eintragung der Daten in neurowissenschaftliche Datenbanken. Dieser Prozess wird solange sehr langsam sein, wie neurowissenschaftliche Daten nur in veröffentlichten Fachzeitungsartikeln erhältlich sind. Sequenzdaten sind wesentlich attraktiver, in den Fachzeitungen erscheinen regelmäßig Sequenzen, welche gleichzeitig in eine Sequenzdatenbank eingereicht werden, so dass sie für sofortige Untersuchungen und weiterführende Studien zugänglich sind. Dies wird schnell zu einer Notwendigkeit für neurowissenschaftliche Daten werden. Es ist vorgesehen,

dass die Veröffentlichung von Forschungsergebnissen in neurowissenschaftlichen Datenbanken von einer ähnlichen Hinterlegung der wichtigsten Feststellungen in Datenbanken begleitet wird, um sie im Internet zugänglich zu machen. So würde eine Studie der Morphologie eines bestimmten Typs des Neurons, oder der Antikörperfärbung zur Verteilung eines gegebenen Kanals oder Rezeptors in einem Neuron, oder der Aufnahmen synaptischer Antworten oder Kanalaktivitäten von einer Hinterlegung auf Seiten wie dem **Ion Channel Network** oder **NeuronDB** begleitet sein. Die Automatisierung des Eintragungsprozesses in solche Datenbanken stellt eine Herausforderung dar, allerdings sind die Belohnung Datenbanken und Tools, die allen Benutzern den Zugang zu Arten der automatisierten Integration, der vergleichenden Suche und der Konstruktion von Modellen ermöglichen. Damit wird die Möglichkeit der Neurowissenschaftler, die neuronale Basis der Gehirnfunktionen zu verstehen, stark gesteigert.

Zukünftige Richtungen

Neurowissenschaftliche Forschungen erzeugen wachsende Mengen an Daten, die weit über die traditionellen Mittel der Analyse und des Verstehens hinausgehen. Verglichen mit Sequenzdaten erzeugen viele Arten der neurowissenschaftlichen Forschungsergebnisse, wie zum Beispiel physiologische Registrierungen, Zellbilder und Gehirnbilder, riesige Datensätze. Viele dieser Daten sind nach der Veröffentlichung für weiterführende Analysen und den Austausch zwischen den Laboratorien verloren. Das Human Brain Project ist bemüht, eine neue Generation von elektronischen Methoden zu entwickeln, die eine effizientere und weiterverbreitete Nutzung dieser Daten möglich machen. Dies wird in Form von Datenbanken und Software erreicht, die mit neurowissenschaftlichen Daten arbeiten kann und eine effektive Suche in diesen Datenbanken ermöglicht. Werden sie erst einmal entwickelt und als effektiv befunden sein, so werden diese Tools bei der Leitung von neurowissenschaftlichen Forschungen genauso unentbehrlich werden, wie die Datenbanken und Tools für Gen- und Proteinsequenzen es bereits sind. Das Human Brain Project setzt sich für diese Ziele ein, indem es Pilotprojekte unterstützt, die mit Daten über das gesamte Spektrum der neurowissenschaftlichen Forschung hinweg arbeiten. Die Vision des Human Brain Project ist eine Steigerung der neurowissenschaftlichen Forschungen, engere Zusammenarbeit zwischen den Laboratorien der ganzen Welt und eine effektivere Bewegung der Forschungsergebnisse hin zum Verstehen der Gehirnfunktionen und Verbesserungen für die menschliche Gesundheit.

Die Dekade des Gehirns

Um eine weitere Förderung zu erreichen, beschlossen 1990 der Präsident der USA Georg Bush und der amerikanische Kongress auf Ermunterung durch die wichtigsten Neurowissenschaftler Amerikas die 90er Jahre als Dekade des Gehirns auszurufen. Dadurch wurden die Europäische Gemeinschaft und auch andere Staaten animiert, den neurowissenschaftlichen Forschungen mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Dies ist auch ein Resultat gesundheitsökonomischer Überlegungen, denn Krankheiten und Störungen des Nervensystems verursachten vor einigen Jahren rund 600 Milliarden Dollar Gesamtkosten in den USA. Zukünftig könnte sich diese Zahl noch erhöhen, da manche Erkrankungen, wie Parkinson, Alzheimer oder Hirnschlag, sowie die Netzhautdegeneration *Retinitis Pigmentosa* mit zunehmendem Alter häufiger auftreten und das Durchschnittsalter der Bevölkerung kontinuierlich steigt.

Jedoch folgte auf die Erklärung des Kongresses nicht der unmittelbar erwartete Spendengelderfluss, den Neurowissenschaftler erwartet hatten. Dieses Problem kam 1992 zur Diskussion, als James Watson, Nobelpreisträger für die Entdeckung der Struktur der DNA, und W. Maxwell Cowan, seines Zeichens wissenschaftlicher Leiter des Howard-Hughes-Instituts für Medizin, zu einem Treffen einluden. Auf der Teilnehmerliste standen 28 Vertreter der Neurologie, Psychiatrie und der Grundlagenforschung, und noch ein entscheidender Name: David Mahoney. Der Präsident der in New York beheimateten Charles A. Dana Foundation, eine

Organisation zur Unterstützung von Vorhaben im Gesundheits- und Erziehungsbereich besaß sowohl ein hervorragendes Gespür für die öffentliche Meinung, als auch einen guten Geschäftssinn und konnte so die Erarbeitung einer Erklärung erreichbarer Ziele erwirken. Es gelang ihm den Teilnehmern die Verpflichtung näher bringen zu können, die Öffentlichkeit über neurowissenschaftliche Forschungen zu informieren und somit in breiten Bevölkerungsschichten eine Sensibilisierung für dieses Thema zu schaffen. Damit wurde die Dana Alliance for Brain Initiatives ins Leben gerufen. Ein Zusammenschluss, unterstützt von der Dana Foundation, dem heute 200 führende Neurowissenschaftler angehören, die sich auf Grundlagenforschung und klinische Medizin spezialisiert hatten. Im Januar 1997 fanden sich dann etwa 60 Neurowissenschaftler aus ganz Europa zusammen, um die von der Dana Foundation und den amerikanischen Kollegen unterstützte European Dana Alliance for Brain Initiatives zu gründen, die sich ebenfalls der Aufgabe stellt, die Öffentlichkeit von der Bedeutung der Hirnforschung zu überzeugen.

Erkenntnisse über eine wissenschaftliche Revolution

Es gab viele Thesen, weswegen sich die Nervenzellen eines erwachsenen Säugers nicht über weite Distanzen regenerieren können. Die Errungenschaft der Dekade des Gehirns ist ein erweitertes Verständnis dieser Problematik. Dadurch könnten bessere Methoden zur Heilung und Behandlung von Rückenmarksverletzungen und Hirnschlägen entwickelt werden. Thomas Kuhn prägte 1962 den Begriff der „wissenschaftlichen Revolution“. Dieser lässt sich auf eine Entdeckung beziehen, die tatsächlich die Grundfeste der Hirnforschung ins wanken brachte. Dank neuerer Untersuchungen stellte man fest, dass nicht wie bisher angenommen keine neuen Nervenzellen gebildet werden können, sondern dass insbesondere in Strukturen, die für das Gedächtnis verantwortlich sind, auch neue Nervenzellen entstehen. Diese Erscheinung ist also vor allem im Hippocampus und in der Hirnrinde zu beobachten.

Die wichtige Frage nach den Gründen und Bedingungen für Drogensucht und Abhängigkeit wurde stärker beleuchtet und das Wissen um sie hat stark zugenommen. Dennoch, die aufregendste und wahrscheinlich bedeutendste Entdeckung des letzten Jahrzehnts war die Plastizität gewisser Teile des Gehirns. Das Verständnis der Fähigkeiten von Nervenzellen konnte damit ausgebaut werden. Erstmals gab es erklärbare Theorien zur Entwicklung des Nervensystems, zur Bildung und Wanderung von einzelnen Zellen und zu den Vorgängen, die zur Synapsenbildung und ihrer Gewichtung führen. Es konnte gezeigt werden, dass jene Signale, die durch Synapsen übertragen werden, auch Einfluss auf die Struktur und Funktion der Zielzelle haben. Ein sich entwickelndes Netzwerk muss als dynamisches System angesehen werden. Teilweise durch die eigene elektrische Aktivität des Systems, darunter auch Spontanaktivität, erwiesen sich die Eigenschaften des Netzwerks, zum Beispiel die Struktur, als veränderlich. Damit rückt die Lösung eines der größten Probleme der Neurowissenschaften in greifbare Nähe. Es würde möglich, die Vorgänge einer normalen Entwicklung, des Lernens und der Gedächtnisbildung, sowie der Reaktionen des Nervensystems auf Verletzungen zu verstehen. Gerade der Forschungszweig, der dem Geheimnis des Gedächtnisses auf die Spur zu kommen versucht, erzielte große Erfolge. Bei Untersuchungen stellte sich heraus, dass in unterschiedlichen neuronalen Bereichen synaptische Kontakte selektiv verändert werden und damit verschiedene Formen des Gedächtnisses entstehen. Diese und andere Erkenntnisse ermöglichten die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Verbesserung der Symptome der Alzheimer-Krankheit, wie zum Beispiel den Gedächtnisstörungen, und zur Hemmung der fortschreitenden Hirnschädigungen infolge eines Schlaganfalls.

Neue Methoden

Bildgebende Verfahren und andere wissenschaftlich-technische Entwicklungen schürten die Hoffnung vieler Wissenschaftler auf ein besseres Verständnis der informationsverarbeitenden Prozesse im Gehirn. Sind diese erst einmal verstanden, dürfte die Entwicklung effektiver Hei-

lungsverfahren in greifbare Nähe rücken. Es scheint unglaublich, dass erste Aufzeichnungen über Magnetresonanztomographie noch nicht mal 10 Jahre alt sind. Die funktionelle Magnetresonanztomographie und die Positronen-Emissions-Tomographie helfen zwei bisher noch nicht vereinte Vorstellungen zu verbinden. Auf der einen Seite stehen die durch Untersuchungen an Tieren erlangten detaillierten Kenntnisse über die Funktion und Struktur von Nervenzellen, auf der anderen das Verständnis der menschlichen Wahrnehmung, seiner motorischen Kontrolle und seines Denkens, wie man sie aufgrund traditioneller Forschungsmethoden erlangte. So ließ sich mit Hilfe physiologischer Registrierungen beweisen, dass die Hirnrinde eine Art Flickmuster aus funktionellen Bereichen aufweist. Diese sind jeweils darauf spezialisiert, bestimmte Reize zu verarbeiten, oder an der Planung bestimmter Aktionen teilzunehmen. Dies wurde unter anderem ebenso durch sogenannte Reagenzglas-Methoden ermöglicht, da an Gewebekulturen und Hirngewebsschnitten sowohl einzelne Zellen in ihrem Wachstum und ihrer Migration untersucht, als auch das Wachstum von Axonen, die Bildung von Synapsen und chemische Signalübertragung zwischen den Zellen beobachtet werden konnten.

Doch auch die Fortschritte in der Stammzellenforschung stimmen Betroffene positiv. Mit Hilfe nachgebildeten Nervengewebes aus Embryonenstammzellen könnte verletztes oder degeneriertes Gewebe ersetzt werden. Die Ergebnisse der Arbeit mit mikroelektronischen Hilfsmitteln zeichnen ein gutes Bild, nach dem es möglich sein wird, beispielsweise durch Netzhautimplantate die verlorene Sehkraft wiederzuerlangen.

Für Erkenntnisse über die Physiologie krankhafter Prozesse waren die molekularbiologischen und genetischen Forschungen zweifellos bedeutsam und die Neurowissenschaften erzielten bereits große Erfolge. Dennoch ist jene über die Medien verbreitete Euphorie auf falschen Erwartungen gegründet, die sich nicht ohne weiteres einlösen lassen. Es ist derzeit noch nicht erwiesen, inwiefern durch die detaillierte Darstellung von Strukturen und Funktionen des Gehirns, sowie deren zielgerichtete Veränderung mit Hilfe einer steigenden Zahl von Instrumenten die Funktionen des gesunden menschlichen Gehirns besser verstanden werden können und eine Behandlung der Veränderungen am erkrankten Gehirn möglich ist.

Weitere Errungenschaften der Dekade des Gehirns

Viele der ausdrücklich formulierten Ziele der Vereinigungen zur Gehirnforschung in den USA und in Europa wurden bereits erreicht. Häufig kamen die Wissenschaftler der Lösung spezieller Probleme schon sehr nahe. Die genetische Forschung hat daran keinen unerheblichen Einfluss. Es gelang Genetikern bestimmte Gene zu identifizieren, die verschiedene Erkrankungen des Gehirns, beispielsweise Alzheimer- und Parkinsonkrankheit, Schizophrenie, Manisch-depressive Erkrankung oder Autismus, in familiärer Form weitergeben. Zudem entdeckte man die Gendefekte, welche für direkte Erbkrankheiten, zum Beispiel das Huntington-Syndrom verantwortlich gemacht werden konnten. Es scheint so, als würde es den Wissenschaftlern gelingen, die Vererbung und Auswirkung von Krankheiten des Nervensystems durch bestimmte Fehler in der DNA besser zu verstehen. Die schnelle Entwicklung neuartiger, wirksamerer Spezialmedikamente und Präventionsmethoden ist in greifbare Nähe gerückt. Als Hoffnung für Betroffene erscheinen auch radikale Behandlungsmöglichkeiten, die zum Beispiel bei einer Gentherapie der Keimbahnen geschädigte Gene ersetzen. Erbkrankheiten könnten so für immer aus dem Stammbaum vieler Familien verschwinden.

Auswirkungen der modernen Forschung

Zwangsläufig rückt in unserer Gesellschaft die soziale, ethische und rechtliche Reflexion dieser Instrumente immer mehr in den Fordergrund. Im 21. Jahrhundert muss sich die Hirnforschung den Fragen der Eugenetik stellen. Diskussionen über die Stammzellenforschung füllten Abendprogramme und Zeitungen. Der Entschluss Stammzellen in gewissen Situationen importieren zu dürfen, um eine Forschung an ihnen zu ermöglichen, mag für Deutschland ein

Schritt in Richtung erfolbringender Untersuchungen gewesen sein, das bleibt abzuwarten. Die Liste unbeantworteter Fragen ist dennoch lang: Reicht die Begründung mit pathologischen Veränderungen am Gehirn aus um so komplexe Krankheiten wie Alzheimer; Schizophrenie oder Parkinson umfassend zu beschreiben? Stellen Eingriffe in unser Gehirn das bestehende Menschenbild oder unsere Identität in Frage? Wer entscheidet wie, welche Therapien und Behandlungsmethoden als erfolgreich angesehen werden können?

Verbleibende Aufgaben

Trotz aller Fortschritte ist es notwendig die verbleibenden Aufgaben und Probleme realistische einzuschätzen. Unser Gehirn verkörpert mit seinen etwa 10^{15} Verbindungen, welche sich aus den 100 Milliarden Nervenzellen ergeben, die Informationen von jeweils etwa 10000 anderen Neuronen empfangen, die komplexeste Struktur, welche uns momentan im gesamten Universum bekannt ist. Es ermöglicht uns Wahrnehmungen, Gedanken, Emotionen, Intelligenz, Sprache und Kreativität, also all das, was dafür sorgen sollte, dass uns das Leben nicht langweilig wird.

Es war das Ziel der Dekade des Gehirns, die Menschen für die Bedeutung der Neurowissenschaften für das tägliche Leben zu sensibilisieren. Jetzt ist es wichtig, den Versuch das Gehirn zu verstehen und Krankheiten des Nervensystems zu überwinden nicht aus den Augen zu verlieren. Die Öffentlichkeit und alle Regierungen sollen über die immensen Aufgaben der Neurowissenschaften informiert bleiben. Deshalb veranstalten die Europäische Dana Alliance for the Brain und die Dana Alliance jährliche eine Woche des Gehirns. Hier werden Aktivitäten und Veranstaltungen für Forscher, Ärzte, Selbsthilfegruppen, Finanzierungsgremien und andere am Gehirn interessierte angeboten. Dieses Jahr fand die Brain Awareness Week vom 11.-17. März statt.

Da die Wahrscheinlichkeit sehr groß ist, dass jeder Mensch im Laufe seines Lebens eine Krankheit des Nervensystems erleidet und die steigende Lebenserwartung auch zu einer Zunahme von Schmerzen, Hirnschlägen und anderen degenerativen Krankheiten führt, wird die Zahl der Erkrankten steigen. Die Weltgesundheitsorganisation rechnet für das Jahr 2020 damit, dass die Hälfte aller Kranken und Arbeitsunfähigen an Depressionen erkrankt sind. Auch die zu erwartende geistige Gesundheit kleiner Kinder bietet Grund zur Beunruhigung, genauso, wie der Drogen- und Alkoholkonsum Jugendlicher. Es verbleiben also neben den Errungenschaften der Dekade des Gehirns, auf welche die Wissenschaft zu recht stolz sein kann, viele Probleme. Doch wichtige Fortschritte kann man vor allem dank der Unterstützung der breiten Öffentlichkeit und der Regierungen in 21. Jahrhundert dem „Jahrhundert des Gehirns“ erwarten.

Reaktion der deutschen Neurowissenschaftler

Im April 2000 fand sich eine Gruppe international anerkannter deutscher Neurowissenschaftler zusammen, die unter den Eindrücken des amerikanischen Vorbildes zu einer Dekade des menschlichen Gehirns von 2000-2010 aufriefen. Da sich die Hirnforschung, wie die meisten anderen wissenschaftlichen Untersuchungen auch, als kostenaufwendig herausstellte und von der Regierung nur begrenzte Mittel zur Verfügung stehen, ist die Wissenschaft auf private Unterstützung angewiesen. Daraufhin begann die Planung der Gründung einer Stiftung Menschliches Gehirn, die – ähnlich wie die Deutsche Krebshilfe – wissenschaftliche Untersuchungen am menschlichen Gehirn aus privaten Mitteln unbürokratisch und großzügig unterstützen sollte. Auch auf diesem Gebiet gab es Fortschritte.

Die Mathematik in der Neuroinformatik

Herausforderungen in der Neuroinformatik

Ein klassischer Versuch der Mathematiker in der Neurowissenschaft war es, die Entwicklung einer großen, einheitlichen Theorie des Gehirns zu fördern. Während dieser Versuch in den letzten Jahrzehnten sehr populär war [31], scheint er in der nahen Zukunft nicht erfolgreich zu werden, da das Gehirn keine einheitliche Struktur aufweist. Mehr Erfolg dürfte Theorien einzelner Gehirnareale [32] zuteil werden, auch wenn es in der Praxis oft schwierig zu entscheiden ist, ob spezielle Abweichungen zwischen der Theorie und dem realen Gehirn ausreichen um eine Theorie als unwirksam zu erklären, oder nicht [33]. Erik de Schutter, ein belgischer Neurowissenschaftler, empfiehlt jungen Mathematikern deswegen, sich stattdessen auf einige spezielle Probleme zu konzentrieren, die es zu lösen gilt. Im Folgenden sollen einige dieser Probleme angesprochen werden, auch wenn noch viele andere mehr aufgelistet werden könnten. Die ersten Beispiele betreffen die Erweiterung und Anwendbarkeit bestehender mathematischer Theorien auf spezielle Bedürfnisse, später folgende Beispiele zeigen Bereiche auf, in denen eine grundlegende Entwicklung notwendig ist.

Die funktionelle Bedeutung der Morphologie:

Alle Dimensionen werden benötigt

Die Form macht viel aus im Nervensystem. Das wurde am umfassendsten auf der zellulären Ebene studiert, beeinflusst aber auch andere Ebenen. Es werden nun einige Beispiele dieser Art näher beleuchtet, bei denen aktive Nachforschungen laufen, um die bestehenden mathematischen Methoden zu verbessern.

Molekulare und synaptische Ebene: Monte Carlo Simulation der 3D Ausbreitung

Viele dieser Modelle molekularer Prozesse gehen von der Annahme aus, dass Konzentrationsgefälle das System zu diesem Zeitpunkt nicht beeinflussen oder in diesen räumlichen Größenordnungen nicht von Bedeutung sind. Es ist klar, dass dies eine starke Vereinfachung darstellt und dass Zellen umfangreichen Gebrauch von Konzentrationsgefällen machen, sowohl in ihrer Entwicklungsphase, als auch in ihrem gesamten weiteren Leben. Sollen solche Prozesse detaillierter veranschaulicht werden, werden sie gewöhnlich auf eine eindimensionale Geometrie reduziert, um die Komplexität des Problems zu verringern. Aber aufgrund der winzigen Dimensionen und der äußerst unregelmäßigen Morphologie der neuronalen Prozesse ist die eindimensionale Annahme meist alles andere als gültig.

Dieses Problem zeigt sich bei der Betrachtung des Effekts der Spines auf die lineare Signalausbreitung in einem Dendriten. Moderne bildgebende Verfahren ermöglichen empfindliche Messungen der Ausbreitungsprozesse in den Dendriten und Axonen [34], aber die Analyse dieser Daten basiert gewöhnlich auf eindimensionaler Ausbreitung entlang der Längsachse des Neuriten [35]. Diese Vereinfachung stützt sich auf den Fakt, dass die radiale Ausbreitung bei neuronalen Prozessen schnell zum Gleichgewicht kommt, insofern diese Prozesse innerhalb eines kleinen Durchmessers ablaufen. Diese Annahme ist verständlicherweise unwirksam, wenn Spines vorhanden sind, die wie Senken für die Ausbreitung wirken können. Moleküle, die in den Spine eintreten, können nicht mehr den Dendriten entlangwandern, sie müssen zuerst den Spine wieder verlassen. Ähnlich verhält es sich mit der lokalen Morphologie des Dendriten, welche normalerweise einige Verzweigungspunkte und geschlossene Enden innerhalb eines Abstands von 100 μm beinhaltet. Sie hat einen großen Einfluss auf die Ausbreitungsprofile [36].

Eine weitere Stelle, an der die komplexe Morphologie die Ausbreitung beeinflusst, ist der synaptische Spalt. Dies ist oft eine stark gefaltete Struktur, so dass die Annahme einer eindimensionalen Ausbreitung durch den synaptischen Spalt hindurch nicht gültig sein kann.

Da diese Art der Probleme den Einfluss irregulärer Strukturen betreffen, ist eine numerische Simulation gewöhnlich der beste Annäherungsversuch. Weitgehend fehlen die benötigten Softwaretools leider immer noch. Die technische Annäherung, bei der finite Elemente verwendet werden [37], ist aus zwei Gründen nicht sinnvoll. Zunächst erfordert das kleine Ausmaß eine riesige Zahl an Volumenpunkten, wodurch das ganze Problem sehr rechenaufwendig wird. Wichtiger ist jedoch, dass in diesen Größenordnungen die betrachteten Moleküle ein stochastisches Verhalten zeigen. Um zum Beispiel den Lernprozess zu modellieren, ist es notwendig, die Konzentration der Kalziumionen zu verfolgen, doch letztendlich enthält ein Spine nur etwa ein oder zwei dieser Ionen. Deswegen scheinen Monte Carlo Methoden die nützlichere Technik für solche Simulationen darzustellen. Für einige spezielle Probleme, wie zum Beispiel die Simulation der Transmitterausbreitung über den synaptischen Spalt, ist Software inzwischen verfügbar [38], doch für andere ist eine weiterreichende mathematische Entwicklung notwendig. Das kommt daher, dass die Monte Carlo Methoden optimiert werden müssen um effektiv zu sein, dies jedoch verkompliziert die mathematische Beschreibung des Problems [39].

Zelluläre Ebene: Jenseits der Theorie des passiven Kabels

Umfassende mathematische Studien in den sechziger Jahren führten zu einem Verständnis, wie die grobe Morphologie der passiven Dendriten die Spannungsausbreitung entlang ihrer selbst beeinflusst [40]. Insbesondere ist es allgemein anerkannt, dass die spezifische Lage der Synapse sowohl die Amplitude, als auch den Zeitpunkt der Signale beeinflusst [41], die sie ans Soma überträgt. Diese mathematischen Theorien haben Grundlagen für die Herleitung entsprechender Kabelgleichungen bereitgestellt, was es möglich macht, komplexe Morphologien auf stark vereinfachte, aber immer noch ganz genaue Beschreibungen zu reduzieren. Aber der praktische Nutzen dieser Methoden ist eingeschränkt, denn die Theorie basiert auf einigen vereinfachenden Annahmen [42].

Seit diese Theorie ursprünglich begriffen wurde, haben Fortschritte in den elektrophysiologischen Methoden verdeutlicht, dass alle Dendriten aktiv sind [43]. Infolge dessen ist es ziemlich schwierig, die notwendigen Parameter für eine passive Beschreibung zu messen [44]. Glücklicherweise ist es möglich, aktive Dendriten mit Hilfe der numerischen Simulation zu studieren und es gibt mehrere Softwarepakete, die dies unterstützen [45]. Es gibt Beispiele, die veranschaulichen, wie die aktiven Kanäle in einem Dendriten den synaptischen Input verstärken, wobei der Effekt der synaptischen Abschwächung bei größerer Entfernung verringert wird. Die Abschwächung ist aber eine der Hauptvoraussagen der Theorie des passiven Kabels. In diesem speziellen Fall ist die Morphologie des Dendriten sehr wichtig, denn sie schafft die lokalen Bedingungen für den Wettbewerb des nahen gegen den entfernten Input und erlaubt dadurch die größere Verstärkung des entfernten synaptischen Inputs [46]. Zur Zeit gibt es noch keine mathematische Theorie, die aktiven Dendriten auf ein äquivalentes Kabel zu reduzieren [47].

Sowohl die Modellierung passiver Kabel als auch die numerischen Annäherungen für die Modellierung aktiver Dendriten basieren auf eindimensionalen Annäherungen, nämlich dass alle Ströme innerhalb eines Dendriten entlang seiner Hauptachse fließen. Das ist zwar gut um die Spannungsgefälle entlang eines Dendriten zu studieren, lässt sich aber nicht auf zwei wichtige Probleme anwenden. Zunächst ist es, bei der Mikroskala, wie zum Beispiel in Spines, wichtig den Effekt elektrischer Felder auf die Ausbreitung elektrisch geladener Ionen und umgekehrt zu berücksichtigen [48]. Um dies auf der im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Ebene der Genauigkeit zu studieren, wird ein 3D Modell der Membranpotentiale auf der Mikroebene benötigt. Ebenso sind 3D Modelle der Spannungsgefälle am Dendriten not-

wendig, um zu verstehen, wie Strömungen in nahegelegenen Dendriten oder Zellkörpern durch den extrazellulären Raum wirken und extrazelluläre Konzentrationsgefälle beeinflussen [49]. Neue mathematische Tools müssen noch entwickelt werden, um die Einsichten, die mit Hilfe der eindimensionalen Kabeltheorie gewonnen wurden, mit dem dreidimensionalen Raum zu verbinden.

Informationsverarbeitung mit stochastischen Systemen

Ein Grund, weshalb wir so wenig von den komplexeren Funktionen des Gehirns verstehen, könnte darin liegen, dass es sich Verfahren bedient, die vollkommen verschieden von den Methoden sind, die wir in unseren Maschinen und Computern verwenden. Eine grundlegende Frage ist, ob das Gehirn Stochastik zur Unterstützung seiner informationsverarbeitenden Prozesse benutzt, oder stattdessen die Stochastik herausmittelt, indem es ähnliche Inputs vieler Neuronen anwendet. Nun sollen kurz zwei Beispiele präsentiert werden, bei denen eben dies detaillierter studiert wird, ohne die zentrale Frage lösen zu können. Die meisten Neurowissenschaftler nehmen an, dass die Durchschnittswerte ausreichend sind und verwenden diese in großem Umfang bei ihren experimentellen Messungen. Jene jedoch, die überzeugt sind, dass dies nicht die Art ist, wie das Gehirn arbeitet, sehen sich mit einem Mangel an nützlichen mathematischen Tools konfrontiert.

Wie man mit verrauschten, stochastischen Kanälen rechnet

Auf vielen Ebene benutzt das Gehirn Mechanismen, die auf der Mikroskala stochastisch vorgehen. Zum Beispiel sind die aktiven Eigenschaften auf das Gesamtverhalten tausender, stochastisch schliessender, spannungsabhängiger Ionenkanäle zurückzuführen [50]. Das ist in neuronalen Registrierungen nicht offensichtlich, da die Dichte der Kanäle fast immer hoch genug ist, um die Bewegungskräfte der Population von Ionenkanälen dominieren zu lassen, aber Ausnahmen, bei denen die Stochastik die neuronale Funktion beeinflusst, könnten existieren [51]. Es gibt hervorragende Tools, um das stochastische Verhalten einzelner Kanäle zu messen [52].

Um die Bedeutung der Stochastik richtig zu studieren, sollte es möglich sein, sie detailliert zu modellieren. Leider fehlt es immer noch an mathematischen Tools, um ein einzigartiges Modell zu entwickeln, welches die Gating-Prozesse der Kanäle, basierend auf den experimentellen Registrierungen, darstellt. Solche Modelle setzen Übergänge zwischen einigen geschlossenen, offenen und inaktivierten Rezeptoren voraus, die als Markov-Prozesse angenommen werden können [53]. Das bedeutet, die Wahrscheinlichkeit für den Übergang zu einem zukünftigen Zustand ist nicht von dem vergangenen Übergang oder gar dem vergangenen Zustand abhängig, sondern lediglich vom derzeitigen Zustand. Normalerweise können viele Modelle mit verschiedenen Mengen an Rezeptoren erstellt werden, um die Modelle an die beobachteten Daten anzupassen. Es ist nicht klar, ob entweder die Unfähigkeit, aus Daten eindeutige Modelle herzuleiten, der Grund für die Unzulänglichkeit der derzeitigen statistischen Tools ist, oder ungenügendes Datenmaterial aus den Experimenten, vielleicht auch beides.

Während spezifische Registrierungsmethoden benötigt werden, um die Stochastik der Ionenkanäle zu studieren, wird jegliche Registrierungsmethode zeigen, dass die Synapsen im zentralen Nervensystem verrauscht und von stochastischem Verhalten sind. Die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs kann geringer als 10% sein und spontaner Ausstoß (das heißt, dass dieser nicht durch ein Aktionspotential in dem präsynaptischen Neuron ausgelöst wurde) ist so häufig, dass er oft genutzt wird, um Synapseneigenschaften zu studieren.

Es mag widersprüchlich scheinen, dass der normale Weg der Informationsübertragung zwischen Neuronen nicht besonders zuverlässig ist. Dies war tatsächlich anfangs eine Überraschung, denn die erste sehr gut studierte Synapse, nämlich die zwischen Nerv und Muskel, ist sehr zuverlässig. Später wurde gezeigt, dass dies im zentralen Nervensystem nicht der Fall ist. Heute sind die biophysischen Gründe für diese Unterschiede bekannt, und was sicherlich

wichtiger ist, es gibt Hinweise, warum die zentralen Synapsen so unzuverlässig sind. Es ist demonstriert worden, dass für die meisten dieser Synapsen die Zuverlässigkeit verändert werden kann, über einen kurzen Zeitraum basierend auf der Aktivität der Synapse und über einen längeren Zeitraum infolge von Lernprozessen. Zuverlässigere Synapsen sind im Durchschnitt stärker, erlauben aber weniger zusätzliche Kurzzeitmodellierung. Kurzzeitige Plastizität ist abhängig von der Häufigkeit, mit der die Verbindung genutzt wird, und ihrer vergangenen Nutzung. Dies scheinen möglicherweise starke Verarbeitungsprinzipien zu sein. Der Bedeutung dieser Prozesse wurde in einigen realistischen Modellierungsuntersuchungen nachgegangen [54], aber es ist noch viel zu tun. Zur Zeit steht immer noch keine mathematische Theorie zur Verfügung, welche die Unzuverlässigkeit der Synapsen in großen Netzwerken zur Informationsverarbeitung nutzbar machen würde.

Wie Aktionspotentiale Informationen codieren und wie dies gemessen werden kann

Neuronen übertragen Informationen in Form von Aktionspotentialen. Tatsächlich neigen die Aktionspotentialfolgen als Antwort auf ein wiederholtes Auftreten des selben Reizes dazu, sehr verrauscht zu sein, und Neurowissenschaftler tragen Hunderte von ihnen in einem Histogramm von Reizen auf, um die Antwort zu messen. Überdies wird generell angenommen, dass im zentralen Nervensystem der Wirbeltiere Information durch die gleichzeitige Aktivität vieler Neuronen, normalerweise Population genannt, codiert wird. Erst vor kurzem wurde es möglich, von mehreren Neuronen einer Population gleichzeitig Registrierungen vorzunehmen [55].

Eine sehr aktive Debatte wird in der wissenschaftlichen Gesellschaft geführt, ob der Zeitpunkt des Aktionspotentials wichtig ist, oder nicht. Die klassische Ratentheorie nimmt an, dass dies nicht der Fall ist und dass Neuronen ihre Aktivität in ihrer durchschnittlichen Feuerrate codieren [56]. Unterstützung für diese Theorie liefert der Fakt, dass in den primären sensorischen Nerven oft ein lineares Verhältnis zwischen der Feuerungsrate und der Reizstärke gibt. Ein Problem mit der Ratencodierung ist, dass es lange dauert, die Feuerungsrate eines einzelnen Neuronen zu messen, tatsächlich viel länger, als die typische Verzögerung einer Antwort im Verhalten. Befürworter der Ratentheorie nehmen deshalb an, dass Neuronen immer die Inputs von einigen hundert präsynaptischen Elementen mittelt, was auch bei verrauschten Aktionspotentialfolgen eine momentan zuverlässige Schätzwertbildung der mittleren Feuerungsrate der präsynaptischen Population erlaubt [57].

Die Gegner der Ratentheorie nehmen an, dass der Zeitpunkt jedes einzelnen Aktionspotentials in der Folge wichtig sein kann. Diese Annahme kann sich in zwei (vielleicht gegensätzlichen) Formen zeigen: bei der Aktivität könnten die Intervalle zwischen den Aktionspotentialen eines einzelnen Neurons die Information übertragen oder das Verhältnis zwischen den Zeitpunkten der Aktionspotentiale verschiedener Neurone einer Population würde von Bedeutung sein. Die erste Annahme wurde in einigen sensorischen Systemen sehr detailliert studiert und mit Hilfe der Formulierung der Informationstheorie Shannons wurde gezeigt, dass wesentlich mehr Informationen während eines Reizes aus einer Folge gewonnen werden kann, wenn die Intervalle zwischen den Aktionspotentialen genutzt werden [58]. Die Idee, dass der Aktionspotentialzeitpunkt bei der Codierung innerhalb der Population wichtig ist, basiert normalerweise auf der Idee, dass das synchrone Feuern von Neuronen die postsynaptischen Zellen sehr effektiv aktivieren kann und deshalb eine nützliche Art der Informationscodierung darstellen würde [59], vor allem, wenn es sich um einen sehr dynamischen Prozess handeln sollte [60]. Schemen, die auf einem nicht-synchronisierten Feuern basieren, wurden auch vorgeschlagen [61].

Während diese Ideen sehr reizvoll sind, stellt sich heraus, dass es ziemlich schwer ist, sie unter experimentellen Bedingungen zu testen. Die Anwendung Shannons Informationstheorie erfordert eine genaue Messung der codierten Information, was praktische Versuche auf die

primären sensorischen Systeme beschränkt, bei denen ein gutes Verständnis vorhanden ist, welche Reizerscheinungen von bestimmten Neuronen codiert werden. Wo dies nicht der Fall ist, wurden multivariate statistische Methoden wie, die Analyse von zusammenhängenden und unabhängigen Variablen verwendet. Diese Studien weisen auf einen gemischten Gebrauch der Feuerungsraten- und Zeitpunktskodierung im Kortex des Primaten hin [62]. Leider ermöglichen solche statistischen Annäherungen keine besonders gute Einsicht in die Codierungsstrategien, die von neuronalen Populationen wirklich benutzt werden, und sie reagieren empfindlich auf das zugrunde gelegte Modell, welches für die Interpretation der Daten Verwendung findet [63]. Die Nachforschung der Existenz und Bedeutung synchronen Feuerns wird durch die Schwierigkeit der Messung von Synchronität auf einer Einzelstrangbasis behindert. Obwohl Methoden zur Einzelstranganalyse entwickelt wurden [64], ist der Forscher in den meisten Fällen gezwungen, Daten zu verwenden, die auf einer großen Zahl von wiederholt auftretenden Reizen basieren, um statistische Bedeutung zu erreichen. Unglücklicherweise funktioniert letzteres nur, wenn man annehmen kann, dass das Nervensystem während des gesamten Experiments im gleichen Zustand bleibt, was nicht der Fall ist.

Schlussfolgernd ist zu sagen: die Untersuchung neuronaler Codierung erfordert ernsthafte Fortschritte in etlichen statistischen Methoden (stochastische Kanalgeschehnisse, Einzelstranganalyse der Populationscodes, usw.) und in der theoretischen Analyse der Informationsverarbeitung mit Hilfe stochastischer Prozesse.

Fachbegriffe und kurze Beschreibungen

1. Molekulare Prozesse beziehen sich auf chemische Wechselwirkungen zwischen tausenden von Proteinen und kleineren Signalmolekülen, die in den Zellablauf eingebunden sind, viele davon sind spezifisch für Neuronen.
2. Kanäle sind Membranstrukturen, welche die Passage von Ionen durch die Membranen, in diesem Fall normalerweise die Zellmembran, hindurch ermöglichen. Man unterscheidet Ionenkanäle, die für die Regelung der Eigenschaften aktiver Neuronen verantwortlich sind, wie zum Beispiel für die Generation eines Aktionspotentials, und synaptische Kanäle, welche sich an den Synapsen befinden. Ionenkanäle sind meist spannungsabhängig, das heißt, ihre Durchlässigkeit hängt vom Membranpotential ab. Alle Kanäle sind über viele verschiedene molekulare Wege unter ständiger Kontrolle. Synapsen sind die Orte des Kontakts zwischen Neuronen, normalerweise begegnet hier das Axon des präsynaptischen Neurons dem Dendriten des postsynaptischen Neurons. Dieser Kontakt ist jedoch nicht direkt: um ein Aktionspotential zu übertragen, entlässt die präsynaptische Seite Neurotransmittermoleküle, welche sich über den synaptischen Spalt verbreiten und an postsynaptische Kanäle anbinden, wo sie für deren Aktivierung sorgen und darausfolgend eine Erregung oder Hemmung des postsynaptischen Neurons bewirken. Synaptische Kontakte entstehen meist auf Ausstülpungen der Dendriten, Spines genannt.
3. Das Verarbeitungselement des Nervensystems ist das Neuron, welches normalerweise an seinen Dendriten Input empfängt und ein Aktionspotential generieren kann, welches dann entlang des Axons zu einem anderen Neuron übertragen wird. Vereinfacht gesehen formt ein Neuron analoge Daten in binäre Werte um (es sendet ein Aktionspotential aus, oder nicht).
4. Anatomisch kann man eine Unterscheidung zwischen lokaler Konnektivität von einigen hundert oder tausend Neuronen, welche möglicherweise einen funktionellen Schaltkreis, zum Beispiel eine Kolumne im Kortex, bilden, und der entfernteren Verbindung zu anderen Hirnregionen vornehmen.
5. Fernverbindungen zwischen Neuronen werden Projektionen genannt. Rezeptorische Felder sind Karten der Reizeigenschaften, welche den Grund dafür darstellen, dass ein spezielles Neuron feuert. Da benachbarte Neuronen normalerweise ähnliche aufnahm-

mefähige Felder besitzt, kann eine Karte besonderer Hirnregionen erstellt werden, die solche Felder repräsentiert. Die ankommenden Projektionen sind verantwortlich für das besondere Aussehen der Karten aufnahmefähiger Felder.

6. Typische Hirnsysteme beinhalten den visuellen Kortex, den motorischen Kortex, das Kleinhirn und andere.
7. Vermutlich beanspruchen das Verhalten, kognitive Operationen und das Bewusstsein den größten Teil des Gehirns.
8. Bei der Positron-Emissions-Tomographie (PET) werden an andere Moleküle gebundene radioaktive Substanzen injiziert, zum Beispiel eine radioaktiv markierte Glucose. Diese kann nicht abgebaut werden und reichert sich deshalb in den Zellen derzeit aktiver Gehirnbereiche an. Die durch den Zerfall entstehenden Gammastrahlen werden registriert und ihr genauer Ursprungsort ermittelt. Der Computer errechnet die Darstellung der aktiven Bereiche, allerdings ergibt sich daraus keine Sichtbarkeit der Struktur.
9. Bei der Kernspintomographie richten sich die (Wasserstoff-) Kerne im Inneren des Körpers, der einem Magnetfeld ausgesetzt ist, in einer Richtung aus. Diese Kerne senden nun selbst Signale aus, wenn sie mit Radiowellen bestimmter Frequenzen dazu angeregt werden. Der Computer kann aus diesen Signalen Informationen über das Gewebe isolieren und zum Beispiel den Sauerstoffgehalt einer Region des Gehirns ermitteln. Somit wird neben den aktiven Zentren auch die Struktur des Gehirns darstellbar.
10. Die Elektroencephalographie ist ein 1924 von dem deutschen Neurologen H. Berger entwickeltes Verfahren zur Aufzeichnung und Auswertung von elektrischen Hirnströmen. Diese schwachen elektrischen Ströme, welche die Hirntätigkeit begleiten, werden durch 15-25 auf die Kopfhaut aufgesetzte Elektroden abgeleitet. Ein Mehrkanalschreiber zeichnet die verstärkten Spannungsschwankungen zwischen jeweils 2 Elektroden als Funktion der Zeit auf. Durch die im Elektroencephalogramm entstandenen Kurven lassen sich Aussagen über den Erregungs- und den Gesundheitszustand treffen.
11. Warping-Verfahren dienen dazu, interindividuelle Variabilitäten auszugleichen, indem sie Datensätze vieler Individuen in ein gemeinsames Bezugssystem transformieren (Matching der Hirndaten).

Quellen

- ¹ Segev, I., Rinzel, J., and Shepherd, G.M. (eds.) *The Theoretical Foundation of Dendritic Function. Selected Papers of Wilfrid Rall with Commentaries.* Cambridge, Mass.: MIT Press 1995
- ² Marr, D.A.: A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol.* 202 (1969) 437-470
- ³ Huerta, M.F., Koslow, S.H. and Lesner, A.I. *Trends Neurosci.* 16 (1993) 436-438
- ⁴ Gobel, U. et al.: *Proteins* 18 (1994) 309-317
- ⁵ Pechura, C. and Martin, J. *Mapping the Brain and its Functions. Integrating Enabling Technologies into Neuroscience Research,* National Academy Press, 1991
- ⁶ Roberts, L. *Science* 252 (1993) 1794
- ⁷ Cotton, P. *J. Am. Assoc.* 269 (1993) 1357
- ⁸ Thompson, P.M. and Toga, A.W. *IEEE Trans. Med. Imaging* 15 (1996) 402-417
- ⁹ Bloom, F.E., Young, W.G. and Kim, Y.K.: *Brain Browser,* Academic Press (1989)
- ¹⁰ Swanson, L.W.: *Trends Neurosci.* 18 (1995) 471-474; Brinkley, J.F. and Roose, C. *J. Am. Med. Informatics Assoc.* 4 (1997) 165-183
- ¹¹ Van Essen, D.C. and Drury, H.A. *J. Neurosci.* 17 (1997) 7079-7102
- ¹² Shepherd, G.M. and Greer, C.A. In *The Synaptic Organization of the Brain,* Oxford University Press (1998) pp.159-203
- ¹³ Rall, W. and Shepherd, G.M. *J. Neurophysiol.* 31 (1968) 884-915
- ¹⁴ Buck, L.D. and Axel, R. *Cell* 65 (1991) 175-187
- ¹⁵ Healy, M.D. et al., *Chem. Senses* 22 (1997) 321-326
- ¹⁶ Altschul, S.F. et al., *J. Mol. Biol.* 215 (1990) 403-410

-
- ¹⁷ Ketchum, K.A. et al., *Nature* 376 (1995) 690-695
- ¹⁸ Singer, M.S. and Shepherd, G.M. *NeuroReport* 5 (1994) 1297-3000
- ¹⁹ Singer, M.S. et al., *Rept. Channels* 3 (1995) 89-95
- ²⁰ Singer, M.S. and Shepherd, G.M., *Recept. Channels* 4 (1996) 141-147
- ²¹ Shepherd, G.M., Singer, M.S. and Greer, C.A., *Neuroscientists* 2 (1996) 262-271
- ²² Shepherd, G.M. and Greer, C.A. 1998 siehe oben; Rall, W. and Shepherd, G.M. 1968 siehe oben
- ²³ Eccles, J.C., ed., *The Physiology of Nerve Cells*, Johns Hopkins Press, 1958; Stuart, G. et al., *Trends Neurosci.* 20 (1997) 125-131
- ²⁴ Chen, W.R., Midgaard, J. and Shepherd, G.M., *Science* 278 (1997) 463-467
- ²⁵ Rall, W. and Shepherd, G.M. 1968 siehe oben
- ²⁶ Rall, W. and Shepherd, G.M. 1968 siehe oben
- ²⁷ Mirsky, J.S. et al., *J. Neurosci. Methods* 82 (1998) 105-121
- ²⁸ Hines, M.L. and Carnevale, N-T., *Neural Comput.* 9 (1997) 1179-1209
- ²⁹ Chen et al. 1997 siehe oben
- ³⁰ Segev, I., Rinzal, J. and Shepherd, G.M. eds., *The Theoretical Foundation of Dendritic Function*, MIT Press (1995); Koch, C. and Segev, I., eds., *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks*, MIT Press (1998)
- ³¹ Arbib, M.A., Èrdi, P., and Szentaghotai, J.: *Neural Organisation: Structure, Function, and Dynamics*. Cambridge, Mass., USA: MIT Press 1997
- ³² z.B. Marr 1996 siehe oben
- ³³ De Schutter, E.: Cerebellar long-term depression might normalize excitation of Purkinje cells: a hypothesis. *Trend Neuroscience* 18 (1995) 291-295
- ³⁴ Wang, S.S.-H., and Augustine, G.J.: Confocal imaging and local photolysis of cages compounds: dual probes of synaptic function. *Neuron* 15 (1995) 755-760; Denk, W., and Svoboda, K.: Photon upmanship: why multiphoton imaging is more than a gimmick. *Neuron* 18 (1997) 351-357
- ³⁵ Gabso, M., Neher, E., and Spira, M.E.: Low mobility of the Ca^{2+} buffers in axons of the cultured *Aplysia* neurons. *Neuron* 18 (1997) 473-481
- ³⁶ Bormann, G., Brosens, F., and De Schutter, E.: Modeling molecular diffusion. In *Computational Modeling of Genetic and Biochemical Networks*, edited by J.M. Bower and H. Bolouri. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2000 (in press)
- ³⁷ Fletcher, C.A.J.: *Computational Techniques for Fluid Dynamics. Volume I*: Springer, Berlin Heidelberg 1991
- ³⁸ Stiles, J.R., and Bartol, T.M.: Monte Carlo methods for stimulating realistic synaptic microphysiology using Mcell. In *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*, edited by E. De Schutter. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2000, pp. 87-122
- ³⁹ Bormann et al. 2000 siehe oben
- ⁴⁰ Segev et al. 1995 siehe oben; Rall, W., and Agmon-Snir, H.: Cable theory for dendritic neurons. In *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks*, edited by C. Koch, and I. Segev, 2nd edn. Cambridge, Mas.: MIT Press, 1998, pp. 27-92
- ⁴¹ Rall und Agmon-Snir 1998 siehe oben
- ⁴² Rall und Agmon-Snir 1998 siehe oben
- ⁴³ Stuart, G., Sprunston, N., and Häusser, M. (eds.) *Dendrites*. Oxford: Oxford University Press, 1999
- ⁴⁴ Major, G.: Passive cable modeling – a practical introduction. In *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*, edited by E. De Schutter, Boca Raton, Florida: CRC Press, 2000, pp. 209-232
- ⁴⁵ De Schutter, E.: A consumer guide to neuronal modeling software. *Trends Neuroscience* 15 (1992) 462-464
- ⁴⁶ De Schutter, E. and Bower, J.M.: Simulated responses of cerebellar Purkinje cells are independent of the dendritic location of granule cell synaptic inputs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994) 4736-4740
- ⁴⁷ De Schutter, E. and Steuber, V.: Modeling simple and complex active neurons. In *Computational Neuroscience: Realistic Modeling for Experimentalists*, edited by E. De Schutter, Boca Raton, Florida: CRC Press, 2000, pp. 233-257
- ⁴⁸ Qian, N., and Sejnowski, T.J.: When is an inhibitory synapse effective? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 8145-8149
- ⁴⁹ Holt, G.R., and Koch, C.: Electrical interactions via the extracellular potential near cell bodies. *J. Comput. Neurosci.* 6 (1999) 169-184
- ⁵⁰ Hille, B.: *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sunderland: Sinauer Associates, 1992
- ⁵¹ Schneidman, E., Freedman, B., and Segev, I.: Ion channel stochasticity may be critical in the determining the reliability and precision of spike timing. *Neural Comput.* 10 (1998) 1679-1703
- ⁵² Sakmann, B., and Neher, E.: *Single-channel recording*. 2nd edn. New York: Plenum Press, 1995
- ⁵³ Sakmann und Neher 1995 siehe oben

-
- ⁵⁴ Abbott, L.F., Varela, J.A., Sen, K., and Nelson, S.B.: Synaptic depression and cortical gain control. *Science* 275 (1997) 220-224; Markram, H., Gupta, A., Uziel, A., Wang, Y., and Tsodyks, M.: Information processing with frequency-dependent synaptic connections. *Neurobiol. Learn. Mem.* 70 (1998) 101-112
- ⁵⁵ Nicolelis, M.A., Ghazanfar, A.A., Faggin, B.M., Votaw, S., and Oliveira, L.M.O.: Reconstructing the engram: simultaneous, multisite, many single neuron recordings. *Neuron* 18 (1997) 529-537
- ⁵⁶ Rieke, F., Warland, D., de Ruyter van Steveninck, R.R., and Bialek, W.: *Spikes. Exploring the Neural Code.* Cambridge, Mass.: The MIT Press, 1997
- ⁵⁷ Shadlen, M.N., and Newsome, W.T.: The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J. Neurosci.* 18 (1998) 3870-3896
- ⁵⁸ Rieke et al. 1997 siehe oben
- ⁵⁹ Abeles, M.: *Corticongs: Neural Structure of the Cerebral Cortex.* Cambridge: Cambridge University Press, 1991
- ⁶⁰ Singer, W.: Consciousness and the structure of neuronal representations. *Phil. Trans. Roy. Soc. London Ser. B* 353 (1998) 1829-1840
- ⁶¹ Hopfield, J.J.: Pattern recognition computation using action potential timing for stimulus representation. *Nature* 376 (1995) 33-36
- ⁶² Nicolelis M.A.L., Ghazanfar, A.A., Stambaugh C.R., Oliveira, L.M., Laubach, M., Chapin, J.K., Nelson, R.J., and Kaas, J.H.: Simultaneous encoding of the tactile information by three primate cortical areas. *Nature Neurosci.* 1 (1998) 621-630
- ⁶³ Todorov, E.: Direct cortical control of muscle activation in voluntary arm movements: a model. *Nature Neurosci.* 4 (2000) 391-398
- ⁶⁴ Riehle, A., Grun, S., Diesmann, M., and Aertsen, A.: Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science* 278 (1997) 1950-1953

Meiner Arbeit liegen folgende Texte zugrunde:

G.M. Shepherd, J.S. Mirsky, M.S. Singer, E. Skoufos, M.S. Hines, P.M. Nadkarni and P.L. Miller: The Human Brain Project: neuroinformatics tools for integrating, searching and modeling multidisciplinary neuroscience data, *Trends Neurosci.* (1998) 21, 460-468

De Schutter Erik. – Computational neuroscience: more math is needed to understand the human brain. – In: *Mathematis unlimited: 2001 and beyond/ Engquist Björn [edit.], e.a., Berlin, Springer, 2000, p. 381-391*

Marina Chicurel: Databasing the brain; News features in *Nature*, vol. 406, 24 August 2000

Prinzipien der Neuroinformatik / Computational Neuroscience von Andreas Schierwagen AG Neuroinformatik / Abteilung Intelligente Systeme Universität Leipzig, Institut für Informatik

Colin Blakemore, Elan Snell: Errungenschaften und Herausforderungen der Dekade des Gehirns, *Brains in Brighton; Euro Brain*, Bd. 2, Nr. 1 – März 2000

Sowie Internetveröffentlichungen folgender Adressen:

N.N. <http://pmstream.mb3.tu-chemnitz.de/~bano/medizin.htm>

Christian E. Elger: Dekade des menschlichen Gehirns in Deutschland (2000-2010) <http://www.meb.uni-bonn.de/epileptologie/aktion/dekade/main.htm>