

hirnforschung braucht ein netzwerk

Computational and Systems Neuroscience am Forschungszentrum Jülich

von Sonja Grün und Markus Diesmann

Keiner hat eine Struktur wie das menschliche Gehirn je erdacht. In den nächsten Jahren erreichen Supercomputer aber die Leistungsfähigkeit, große Teile des Gehirns auf Ebene der Nervenzellen simulieren zu können. Es liegt nun bei den Naturwissenschaftlern, die erforderlichen Daten zu sammeln und einen theoretischen Rahmen zu finden. Weltweit hat der Wettlauf um die technologische Nutzung schon begonnen. Das Forschungszentrum Jülich hat sich konsequent auf die neuen Aufgaben eingestellt.

Computational Neuroscience – eine junge Disziplin versucht das Gehirn zu verstehen

Ende der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts hat sich das Gebiet der „Computational Neuroscience“ herausgebildet. Wissenschaftler – viele aus der theoretischen Physik kommend – unternahmen damals erste Versuche, der Dynamik und Funktion des Gehirns mit mathematischen Modellen auf die Spur zu kommen. Die heterogene und hierarchische Struktur des Gehirns hatte schon den frühen Anatomen wie Ramon Cajal (1852-1934) klar gemacht, dass die Informationsverarbeitung von der Wechselwirkung zwischen den Nervenzellen getragen wird. Um erste Aussagen über das Verhalten dieser Netzwerke gewinnen zu können, war es deshalb von Anfang an notwendig, die Dynamik der einzelnen Nervenzelle mit wenigen Gleichungen zu beschreiben.

Eine Nervenzelle (Neuron), erhält zwischen seinem Inneren und seiner Umgebung eine elektrische Spannung aufrecht. Wenn diese Spannung einen Schwellenwert überschreitet, entsteht ein scharfer Spannungspuls (Aktionspotential). In den nachgeschalteten Neuronen verändert sich dadurch die Spannung um einen kleinen Betrag (Abb. 1A). Ein Neuron erhält aber Eingänge von zehntausend anderen. Überlagern sich diese Beiträge, kann es wieder zu einer Schwellenüberschreitung kommen (Abb. 1B). Dies bewirkt die andauernde neuronale Aktivität entlang der rückgekoppelten anatomischen Strukturen. Das Erlernen eines neuen Verhaltens erfolgt bei Tieren durch die Veränderung der Koppelungsstärken

an den Kontaktstellen (Synapsen). Wie das Gehirn die richtigen Synapsen auf die richtigen Stärken einstellt, um einen Lernerfolg zu erzielen, ist noch weitgehend unverstanden.

Reduzierte Modelle als Schlüssel zum Verständnis

Der Schwellenwertprozess ist mathematisch schwer zu behandeln, deshalb sind Neurowissenschaftler oft auf Simulationen angewiesen. Durch den Vergleich mit experimentellen Daten können Hypothesen über die Beziehung zwischen Netzwerkstruktur und beobachteter Aktivität überprüft werden.

Wie in anderen Wissenschaftsgebieten auch, ist es nicht sinnvoll das System so detailliert wie möglich zu beschreiben. Oft bringen nur Modelle Einsicht, die mathematisch so weit reduziert sind, dass sie eine Beobachtung gerade noch erklären. Mit Simulationen können Modellreduktionen kontrolliert durchgeführt werden, da Ergebnisse vor und nach der Vereinfachung verglichen werden können. Für die vereinfachten Modelle kann es gelingen, die Gleichungen so zu lösen, dass die Abhängigkeit eines Effektes von den Parametern sichtbar macht.

International wird Computational Neuroscience aber nicht nur als rechnergestützte Neurowissenschaft gesehen, sondern gleichzeitig auch als Wissenschaft, die untersucht wie das Gehirn rechnet. Obwohl mit etwa zehnjähriger Verspätung gegenüber Zentren in Israel, Japan und den USA gestartet, betreibt Deutschland mit dem „Nationalen Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience“ heute Spitzenforschung auf diesem Gebiet. Eine deutsche Übersetzung von Computational Neuroscience hat sich nie durchgesetzt. Der Begriff Neuroinformatik wurde in der Vergangenheit mehrfach neu interpretiert und steht nicht für einen naturwissenschaftlichen Schwerpunkt.

Ende der neunziger Jahre formierte sich die Systembiologie. Diese war zunächst auf die Vorgänge innerhalb der Zelle konzentriert, wohingegen für die Computational Neuroscience die Wechselwirkung zwischen den Nervenzellen im Vordergrund stand.



Prof. Dr. Sonja Grün und Prof. Dr. Markus Diesmann leiten das INM-6 (Foto: Forschungszentrum Jülich).

Obwohl beide Gebiete ihre Ursprünge in der Systemtheorie der fünfziger Jahre haben, entwickelten sie sich schnell auseinander (De Schutter, 2008). Heute bewegen sie sich inhaltlich und methodisch aufeinander zu, da ein systemisches Verständnis des Gehirns alle Skalen erfordert.

Ein neues Institut als Bindeglied

Seit 2008 leitet das Forschungszentrum Jülich das „Human Brain Model“-Netzwerk der Helmholtz-Allianz Systembiologie. Es hat zum Ziel, langfristig ein Modell des menschlichen Gehirns zu erarbeiten (Diesmann, 2010). Jülich bietet dafür mit mehreren Instituten bereits Kompetenzen im Bereich der Neuroanatomie, Neurophysiologie und der funktionellen Bildgebung. Das Institut for Advanced Simulation (IAS) ist eines der führenden Zentren für Supercomputing. Durch die Gründung des Instituts für Neurowissenschaft und Medizin INM-6 „Computational and Systems Neuroscience“ wurde das Methodenspektrum um ein Institut für Theorie ergänzt und eine Brücke geschaffen.

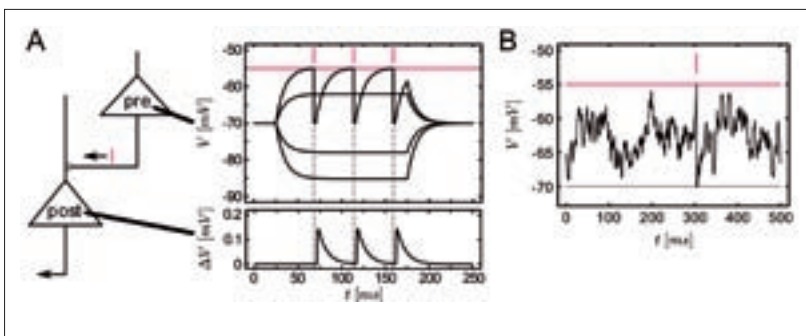
Ab 1. März 2011 konnte das INM-6 mit dem Umzug der Arbeitsgruppen „Statistical Neuroscience“ (Grün) und „Computational

Neurophysics“ (Diesmann) vom RIKEN Brain Science Institute bei Tokyo mit Leben gefüllt werden. Eine Kerngruppe in Jülich aus Dr. Wiebke Potjans, Dr. Tobias C. Potjans sowie Dr. Jochen M. Eppler hatte den Umzug vorbereitet und insbesondere letzterer den Neubau vorangetrieben. Das Tohoku-Erdbeben am 11. März, gefolgt von Tsunami und Nuklearkatastrophe in Fukushima be- trafen unser Labor nicht direkt. Allerdings fand der Umzug der Mitarbeiter nun nicht schrittweise bis Ende August, sondern innerhalb weniger Tage statt. Hilflös verfolgten wir die Ereignisse in dem Land, in dem wir gerade noch gelebt hatten. Wir haben in dieser Zeit viel an unsere Kollegen und Freunde in Japan gedacht und die Disziplin bewundert, mit der Leben und Forschung wie- der in geregelte Bahnen gebracht wurden.

Das INM-6 – Struktur und Kompetenz

Die Computational Neuroscience lässt sich durch zwei Achsen aufspannen. Auf der inhaltlichen Achse müssen Struktur (Ana- tomie) und Dynamik (Aktivität) abgedeckt werden. Die zweite Achse charakterisiert die Beschreibungsebene. Als bottom-up bezeichnet man den Ansatz, das System aus dem Zusammen- schalten der kleinsten Bauelemente heraus zu verstehen. Wird

Abbildung 1: Die grundlegende Wechselwirkung zwischen Nervenzellen



- (A) Zwei gekoppelte Nervenzellen (Dreiecke; Kreis: Synapse; rot: Aktionspotential) und Verlauf der Membranpotentialspannungen.
- (B) Im lebenden Tier zeigt das Membranpotential große Fluktuationen. Überarbeitet von Susanne Kunkel nach Diesmann 2002, Promotionsvortrag Ruhr-Universität Bochum.



Computational Neuroscience lebt von Kommunikation und wird in größeren internationalen Gruppen betrieben, zu deren Koordination modernste Technik eingesetzt wird (Foto: Forschungszentrum Jülich).

zunächst eine Theorie des Systemverhaltens aufgestellt um abzuleiten, welche Kombination aus Struktur und Dynamik die Funktion hervorbringt, bezeichnet man dies als top-down Ansatz. In den extremen Ausprägungen sind beide Ansätze zu kritisieren. Für das selbstorganisierte Gehirn liegen ohne Kenntnis übergeordneter Regeln wohl nie genügend Daten vor, um ein Modell ausreichend einzuschränken. Andererseits ist der Schluss vom Systemverhalten auf die Struktur nicht unbedingt eindeutig.

Die **Arbeitsgruppe Statistical Neuroscience** beschäftigt sich mit der Entwicklung von statistischen Methoden zur Analyse von Vielkanaldaten neuronaler Aktivität (lokale Feldpotentiale (LFP), Aktionspotentialfolgen). Dazu werden statistische Analysewerkzeuge entwickelt, die es erlauben, zeitabhängige verhaltensgekoppelte Wechselwirkungen vieler Nervenzellen zu erfassen (für eine Einführung siehe Grün and Rotter, 2010). Die Arbeitsgruppe setzt sich dafür ein, Werkzeuge und Arbeitsabläufe allgemein verfügbar zu machen und organisiert entsprechende Lehrprogramme und Kurse für Fortgeschrittene.

Die **Arbeitsgruppe Computational Neurophysics** beschäftigt sich mit der Konstruktion von mathematischen Modellen der Gehirnschaltkreise. Die gewählte Beschreibungsebene ist die der Nervenzellen, die über zehntausend Kontaktstellen miteinander wechselwirken. Durch Simulationen lässt sich Einblick in die detaillierten Vorgänge in den rückgekoppelten und hierarchisch strukturierten Netzwerken erlangen. Weiterhin arbeitet die Gruppe an den theoretischen Grundlagen der beobachteten Zusammenhänge. Die entstehenden Gleichungen verschaffen ein tieferes Verständnis in die Vorgänge. Um größere Schaltkreise simulieren zu können, forscht die Arbeitsgruppe intensiv an der Software-Technologie für Supercomputer (www.nest-initiative.org). Der Schwerpunkt der Arbeit folgt also dem bottom-up Ansatz. Ein Beispiel für die Kombination von bottom-up und top-down Ansatz ist die kürzlich erschienene Studie zur Rolle von Dopamin im Temporal-Difference Learning (Abb. 2).

Aufbruch

In den nächsten Monaten besteht unsere Aufgabe darin, das INM-6 (www.csn.fz-juelich.de) weiter in die Forschernetzwerke in Europa zu integrieren. Um zu einer ausgewogenen Abdeckung der verschiedenen Theoriebereiche zu kommen, streben wir an, unsere Kompetenz in den Bereichen der theoretischen Neuroanatomie und der Theorie funktioneller neuronaler Schaltkreise (dem top-down Ansatz) auszubauen. Mit der *International Neuroinformatics Coordinating Facility* (INCF) bestehen schon enge Kontakte über unsere Beteiligung am „Multiscale Modeling“ Programm, die Organisation von Kursen und der gemeinsamen Finanzierung der Datenbank CoCoMac (cocomac.g-node.org). Die Anbindung von Jülich an das Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience ist in Vorbereitung und im März 2012 wird das INM-6 die Jahrestagung des Europäischen Verbundprojekts „BrainScaleS“ (www.brainscales.org) ausrichten.

Die Gruppe Statistical Neuroscience arbeitet derzeit an dem Aufbau eines eigenen Elektrophysiologie-Labors am CNRS in Marseille. Unser Partner Dr. Alexa Riehle (Riehle and Vaadia, 2005) wird mit dem Jülicher Gerät dort gleichzeitig in zwei Gehirnbereichen über jeweils hundert Kanäle die Aktivität von Nervenzellen aufzeichnen. Für Geräte die jeweils besten Standorte auch außerhalb von Jülich zu finden, ist eine bewährte Strategie des Forschungszentrums.

Außerhalb von Europa planen wir, neben der Beziehung zu Israel, vor allem die Beziehung zu Japan aufrecht zu erhalten und unsere Forschung am „K“ Supercomputer fortzusetzen. Supercomputer werden zu Datenintegrationsmaschinen. Die Entwicklung der Software erfordert allerdings eine über lange Zeit stabile technische und personelle Infrastruktur. Mit seinem Auftrag von der Helmholtz Gemeinschaft kann Jülich diese bereitstellen.

Die Entwicklung der Simulationstechnologie stellt eine große Herausforderung dar. Allerdings ist von gleicher Wichtigkeit, wie ein Simulationswerkzeug praktisch auf Korrektheit überprüft werden kann, und wie Ergebnisse reproduzierbar veröffentlicht werden können (mehr in Diesmann and Lanser, 2012). In Zusammenhang damit steht auch ein kulturelles Problem:

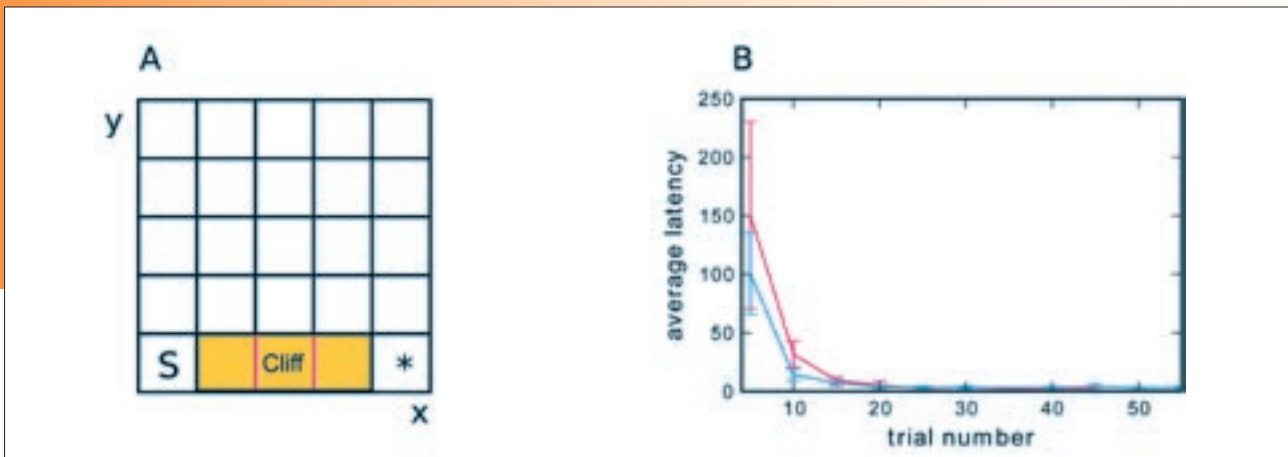


Abbildung 2: Top-down und bottom-up Ansatz kombiniert

In einer Gitterwelt (A) lernt ein System eine Klippe (gelb) zu umgehen und vom Startfeld (S) aus das Ziel (Stern) zu erreichen. (B) Ein durch Dopamin gesteuertes neuronales Netzwerk (rot) löst die Aufgabe fast so schnell wie theoretisch möglich (blau). Zusammengestellt aus Potjans *et al.* (2011).

Modelle werden häufig in einzelnen Arbeitsgruppen entwickelt und nicht unter Verwendung von Modulen aus anderen Gruppen zu größeren Einheiten zusammengesetzt. Die heterogene Struktur des Gehirns mit seinen vielen Untersystemen wird uns aber zwingen, auf den Arbeiten anderer aufzubauen.

Die beschriebene Forschung bewegt sich hin zu Netzwerken auf der Gehirnskala und damit scheinbar weg von der Systembiologie. Tatsächlich müssen aber viele Skalen gleichzeitig berücksichtigt werden (Noble, 2008; Tretter *et al.*, 2010). Beispiele sind die dem Lernen zugrunde liegende synaptische Plastizität und das neue Gebiet der Optogenetik.

Die Computertechnik hilft unsere Modelle ständig zu verbessern. Das Wissen über die Funktionsweise des Gehirns wird dazu führen, neue Heilungswege zu finden. Das Gehirn besitzt aber eine völlig andere Architektur als die heutiger Computer, und seine Leistungsfähigkeit und Energieeffizienz ist bei bestimmten Aufgaben unerreichbar. Ein zweiter Nutzen der Computational Neuroscience für die Gesellschaft zeichnet sich ab: die Entwicklung neuartiger Rechnersysteme nach den Prinzipien des Gehirns.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das INM-6 „Computational and Systems Neuroscience“ ist Teil des Instituts für Neurowissenschaft und Medizin am Forschungszentrum Jülich. Es wurde 2009 mit Hilfe der Helmholtz-Allianz Systembiologie eingerichtet. Nach der kommissarischen Leitung durch Prof. Karl Zilles wird das INM-6 seit 2011 geleitet von Direktor Prof. Markus Diesmann und der ständigen Stellvertretenden Direktorin Prof. Sonja Grün.

Referenzen:

- De Schutter, E. (2008) Why Are Computational Neuroscience and Systems Biology So Separate? *PLoS computational biology* 4, e1000078.
- Diesmann, M. and Lanser, E. (2012) Chap 16. In Le Novere Ed. *Computational Systems Neurobiology*, Springer, *in press*.
- Diesmann, M. (2010) Rolf Kötter: Hirnforscher, Neuroinformatiker und Systembiologe: *systembiologie.de* 2:70-71.
- Grün, S. and Rotter, R. (eds) (2010) *Analysis of parallel spike trains*, Springer.
- Noble, D. (2008) *The music of life*, Oxford University Press.
- Potjans, W., Diesmann, M., and Morrison, A. (2011) An imperfect dopaminergic error signal can drive temporal-difference learning. *PLoS Computational Biology* 7, e1001133.
- Riehle, A. and Vaadia, E. (eds) (2005) *Motor cortex in voluntary movements*. CRC Press.
- Tretter, F., Winterer, G., Gebicke-Haerter, P. J., Mendoza, E. R. (2010) *Systems Biology in Psychiatric Research*, Wiley-VCH.

Kontakt:

Prof. Dr. Markus Diesmann, Direktor

Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-6)

Forschungszentrum Jülich GmbH

diesmann@fz-juelich.de

www.csn.fz-juelich.de