



Freiburger Universitätsblätter

EXPERIMENTELLE UND
THEORETISCHE HIRNFORSCHUNG

II. Sinneswahrnehmung,
sensomotorische Koordination,
neuronale Informationsverarbeitung

BURKHART FISCHER
Aktives Sehen - Eine visuo-
motorische Koordinationsleistung
des Gehirns

MICHAEL BACH
Visuelle Textursegmentierung -
elektrophysiologische und
psychophysische Untersuchungen

THOMAS MERGNER
Koordinatentransformation bei
Bewegungswahrnehmung und
Gleichgewichtsregulation

MARK W. GREENLEE
Neuere Ansätze zur Lokalisation
von Großhirnrindenfunktionen bei
Menschen am Beispiel der
Bewegungswahrnehmung

JÜRGEN KRÜGER
Erkennung neuronaler
Erregungsmuster im visuellen
Kortex von Affen

AD AERTSEN
Dynamische Organisation von
Hirnaktivität - Mechanismen und
Funktion

Heft 135
1. Heft Jahrg. 1997 - März
15 DM

Verlag Rombach Freiburg

Dynamische Organisation von Hirnaktivität – Mechanismen und Funktion

1. Gegenstand und Zielsetzung der Forschung

Die Dynamik neuronaler Aktivität gewinnt für das Verständnis höherer Hirnfunktionen neuerdings immer mehr an Bedeutung. Ein präzise abgestimmtes Zusammenspiel aller Komponenten des Gehirns ist eine wichtige Voraussetzung dafür, daß Wahrnehmung und Verhalten in sinnvolle Wechselwirkung mit der Außenwelt treten können. Die Signale einzelner Nervenzellen müssen folglich, ebenso wie die Beiträge ganzer Hirnareale, in Raum und Zeit wohlorganisiert sein. Unser Ziel ist ein Verständnis der dynamischen Eigenschaften dieses Zusammenspiels. Gleichermaßen ist für uns von Interesse, wie räumlich-zeitlich strukturierte Signale im Gehirn benutzt werden.

Die langfristigen Forschungsziele am Lehrstuhl für Neurobiologie und Biophysik sind

- die Aufdeckung von Organisationsprinzipien und Funktionsmechanismen biologischer Gehirne;
- die Erfassung dieser Prinzipien und Mechanismen mit Hilfe formaler Theorien und Modelle;
- die Entwicklung darauf aufbauender neuer Verfahren für die Repräsentation und Verarbeitung von Information.

Das Erreichen dieser Ziele erfordert ein hohes Maß an Multidisziplinarität, mit Beiträgen insbesondere aus Biologie, Physik, Mathematik, Informatik, und auch aus Psychologie und Medizin. Die bearbeiteten Forschungsprojekte berühren alle diese Disziplinen.

2. Forschungsschwerpunkte

Konkreter Gegenstand der Forschung sind die strukturelle und funktionelle Organisation des Säugerhirns mit dem Ziel der Entwicklung quantitativer Modelle. Diese sollen den momentanen Erkenntnisstand zusammenfassen, experimentell überprüfbare Vorhersagen ermöglichen und eine weitgehende konzeptionelle Einordnung der gemachten Aussagen ermöglichen. Die Grundlagen der Modellierung sind durch Anatomie und Physiologie gegeben, die mathematische Analyse und numerische Simulation der Modelle führt dann zu Hypothesen über deren funktionelle Eigenschaften. Dieses Programm zielt ganz wesentlich auf die Integration und gegenseitige Befruchtung verschiedener systemorientierter Ansätze innerhalb der experimentellen und theoretischen Neurowissenschaften.

Im Zentrum unseres Interesses steht der cerebrale und der cerebelläre Cortex und deren Wechselwirkung mit subcortikalen Strukturen. Die einzelnen Forschungsprojekte gliedern sich dabei nach folgenden thematischen Schwerpunkten:

1. Aufdeckung der physiologischen Mechanismen, die der raum-zeitlichen Organisation neuronaler Aktivität zugrunde liegen. Kernbegriffe sind: neuronale Kodierung, Synchronisation, »cell assemblies«, funktionelle Karten, Dynamik und Plastizität. Von besonderem Interesse sind die Zusammenhänge zwischen den Beschreibungsebenen.
2. Charakterisierung der anatomischen und funktionellen Architektur dieser Hirnareale, insbesondere in Bezug auf ihre Rolle für die Dynamik von Aktivität und Synchronisation.
3. Erfassung und formale Analyse biophysikalischer Prozesse und möglicher Prinzipien der Informationsverarbeitung. Dies beinhaltet die Entwicklung quantitativer Modelle und neuer Verfahren zur Analyse neurobiologischer Signale, und schließlich auch die Formulierung neuer experimenteller Paradigmen.
4. Umsetzung der gewonnenen Einsichten in neue Verfahren der Signalanalyse und neue Methoden zur Repräsentation und Verarbeitung von Information, sowie deren konkrete Anwendung in Biomedizin, Informatik und Kognitionswissenschaften.

3. Forschungsstrategie

Die Zusammensetzung der Arbeitsgruppe und die von ihr verfolgte Strategie ergibt sich aus obenstehendem Konzept sowie aus den folgenden weitergehenden Überlegungen:

1. Hirnforschung und Theorie

Die Funktion des Gehirns ist von enormer Komplexität. Die Gesamtheit der insgesamt möglichen Zustände eines Netzwerks von 10^{10} Nervenzellen ist derart groß, daß die im Laufe eines Lebens tatsächlich eingenommenen Zustände nur einen verschwindenden Bruchteil darstellen. Diese Komplexität hat wichtige strategische Konsequenzen, sowohl für den experimentellen als auch für den theoretischen Zugang. Gerade in einem solchen System ist nämlich nicht zu erwarten, daß sich zugrundeliegende Gesetzmäßigkeiten ohne weiteres aus den Daten ergeben. Eine Theorie ist notwendig, um überprüfbare Vorhersagen über das Verhalten des biologischen Systems zu erarbeiten. Diese wiederum führen zum Entwurf spezifischer Experimente, so daß die Theorie mit konkreten Fragen an die Meßdaten überprüft werden kann. Andererseits muß die Theorie eines solchen komplexen Systems, angesichts der nur sehr unvollständigen Beobachtbarkeit, alle erfaßbaren biologischen Randbedingungen berücksichtigen, will sie nicht zu einem sterilen, formalen Spiel entarten.

Dabei ist eine Forschungsstrategie, welche von einer starken Experiment-Theorie-Wechselwirkung geprägt ist und diese effektiv einsetzt, am besten in der Lage, entscheidende Fortschritte in der Hirnforschung zu erzielen.

2. Hirntheorie, Neurobiologie und Neuroinformatik

Mit Blick auf die formulierten Forschungsziele verspricht eine gezielte Kombination von verschiedenen Ansätzen und Methoden den größten Erfolg. Ideen über mögliche Funktionsprinzipien des Gehirns können sehr gut auf der Basis von Alltagsin-

tuition formuliert werden. Auf der Ebene neuronaler Aktivität führt dieses Vorgehen allerdings zu oft irreführenden und manchmal falschen Schlüssen. Ein ernstzunehmender hirntheorietischer Diskurs konnte sich erst entwickeln, als versucht wurde, »intelligentes Verhalten« durch Modelle abstrakt zu beschreiben und in Simulationen auf Computern nachzubilden. Der dadurch in Gang gesetzte Erkenntnisprozess in den Bereichen der »künstlichen Intelligenz«, der »computational neuroscience«, den Kognitionswissenschaften, und der Physik und Mathematik dynamischer Systeme hat die Hirntheoriker in den vergangenen Jahrzehnten stark inspiriert. Umgekehrt haben die Einsichten und Ergebnisse der Hirnforschung nützliche Hinweise für das Verständnis komplexer künstlicher Systeme liefern können. Die intellektuellen Verbindungen der modernen biologischen Hirnforschung mit der Physik, der Mathematik und der Informatik sind unserer Erfahrung nach die anregendsten und fruchtbarsten.

Daher ist zu erwarten, daß gerade eine Strategie, welche die Methoden und Konzepte aus diesen unterschiedlichen Bereichen bei der Erforschung der Hirnfunktion gezielt und kompetent verbindet, sich als erfolgreich herausstellen wird.

4. Methoden

Ein breiter Kenntnisstand und methodische Vielfalt sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung des oben beschriebenen multidisziplinären Forschungskonzeptes. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, eine entsprechend reichhaltige Palette an geeigneten, modernen Forschungsmethoden zu etablieren und einzusetzen. Aus den Forschungsschwerpunkten und den darin kooperierenden wissenschaftlichen Ansätzen ergeben sich im einzelnen folgende Methoden:

1. *Neurophysiologie*: elektro-physiologische (»single und multiple micro-electrode recording«, extra- und intra-zellulär) und opto-physiologische (»real time optical imaging«) Ableitungen von Neuronenaktivität von *in vivo* und *in vitro* Präparationen; in Kombination mit rechnergestützter Datenauswertung.
2. *Neuroanatomie*: Moderne Methoden der beschreibenden und funktionellen Neuroanatomie; insbesondere Mikroinjektion von geeigneten Farbstoffen in *in vivo* und *in vitro* Präparationen, rechnergestützte Analyse von Strukturdaten aus Licht- und Elektronen-Mikroskopie, und schließlich quantitative, modellorientierte Netzwerkanalyse.
3. *Neurotheorie*: Die Entwicklung und Anwendung einer formalen Hirntheorie nimmt eine zentrale Position in diesem Programm ein. Sie prägt das Design der Experimente, die verwendeten Auswertungsverfahren, und die Interpretation der Ergebnisse. Die entwickelten Modelle sind je nach Erfordernis entweder physikalisch-mathematischer oder algorithmischer Art (»computational models«).
4. *Neurosimulation*: Angesichts der großen Komplexität der untersuchten Systeme kann die theoretische Arbeit nur zum Teil mathematisch geschlossen sein. Aus diesem Grunde spielen Rechnersimulationen dynamischer Prozesse in größeren Netzwerken von (typischerweise mehr als 10^3) Modellneuronen eine wichtige unterstützende Rolle. Diese Simulationen unterscheiden sich durch ihren Grad an biologischem Realismus, sowohl was die Einzelemente als auch was die Netzwerkarchitektur angeht, und variieren von detaillierten, unmittelbar an die Neurobiologie anknüpfenden Modellen, über statistisch-physikalische Ansätze,

bis hin zu abstrakten Modellen formaler Systeme. Diese neue Beschreibungsebene der »*in virtuo*« Neurobiologie schlägt eine Brücke zwischen den bislang getrennt operierenden Bereichen der experimentellen und der theoretischen Neurowissenschaften.

Nachfolgend wird die Forschung unserer Arbeitsgruppe exemplarisch anhand einer Auswahl von laufenden Projekten vorgestellt.

5. Neurophysiologie

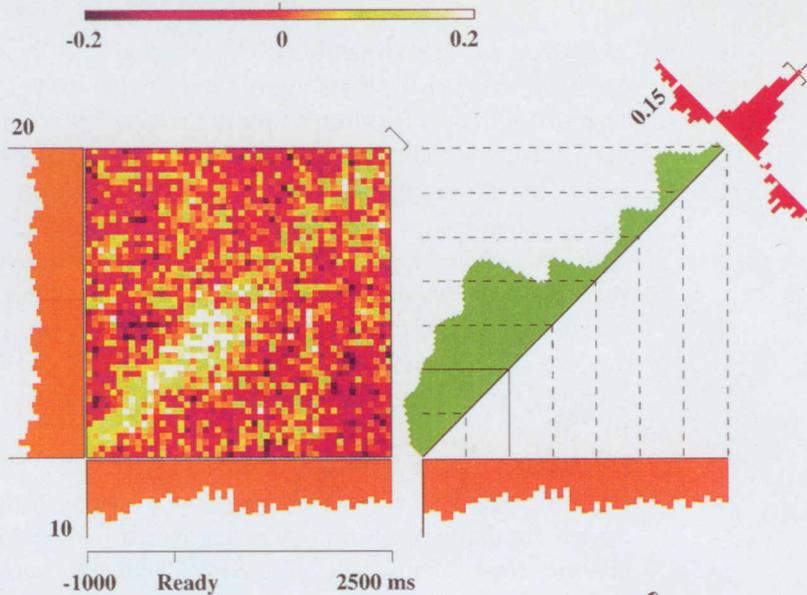
5.1 Die Dynamik der neuronalen Interaktionen im Großhirn

Die Untersuchung zeitlich kohärenter Aktivität in Gruppen von Neuronen (»cell assemblies«) bildet einen wichtigen Schwerpunkt unserer Forschung. In Zusammenarbeit mit Prof. Eilon Vaadia und Kollegen (Hebrew University, Jerusalem) wurde die Kooperativität von Neuronen im Großhirn auf der Basis multipler Einzelzellableitungen am Frontalcortex von Affen im Verhaltensversuch untersucht. Es stellte sich heraus, daß Interaktionen zwischen Neuronen stark vom Reiz- und Verhaltenskontext abhängig sind (Vaadia et al. 1995a). Die Analyse von 947 Zellpaaren zeigte korrelierte Aktivität in 499 Paaren. Die dynamischen Eigenschaften dieser Korrelation wurden mit der JPSTH-Methode (Aertsen et al. 1989) näher untersucht. In 61% der Fälle (308/499) fanden wir schnelle Modulationen der Korrelation, die in einem systematischen zeitlichen Zusammenhang mit dem Verhalten des Tieres standen (ein Beispiel ist in Abb. 1 gezeigt), manchmal sogar ohne sichtbare Veränderung in den Feuerraten der beteiligten Neuronen (Vaadia et al. 1995b). Die Zeitkonstanten dieser Dynamik lagen in der Größenordnung von nur wenigen 10 bis 100 ms.

Die Abhängigkeit der Korrelationsmuster von der räumlichen Entfernung der Neuronen ergab sich durch einen Vergleich der Muster für Zellpaare, die an ein und derselben Elektrode gemessen wurden, mit den Mustern für Paare von verschiedenen Elektroden. Positive zeitgemittelte Korrelationen wurden sowohl zwischen benachbarten wie auch weiter entfernten (etwa 500-1000µm) Neuronen beobachtet, häufiger allerdings zwischen benachbarten Neuronen. Dagegen wurden negative Korrelationen ausschließlich zwischen räumlich entfernten Nervenzellen festgestellt.

Diese Befunde stützen die Hypothese, daß cortikale Neurone sich schnell zu einer funktionellen Gruppe organisieren können, um eine spezifische Aufgabe zu erfüllen, während sie sich von gleichzeitig aktivierten, konkurrierenden Gruppen abgrenzen (Aertsen et al. 1994). Diese Gruppen sind räumlich nicht zufällig verteilt, sondern in »Clustern« organisiert. Während benachbarte Neurone dazu tendieren, ihre Spikeaktivität zu koordinieren, grenzen diese Gruppen sich, mittels einer negativen Spikekorrelation, von weiter entfernten Neuronengruppen ab. Die damit einhergehenden Zustände erhöhter (oder erniedrigter) Korrelation dauern in der Regel nur Bruchteile von Sekunden an, und sind nicht meßbar mit den Feuerraten verknüpft. Ein Überdenken der heute vorherrschenden, auf Feuerraten beruhenden Modelle der neuronalen Kodierung erscheint somit unumgänglich.

A. GO



B. NO-GO

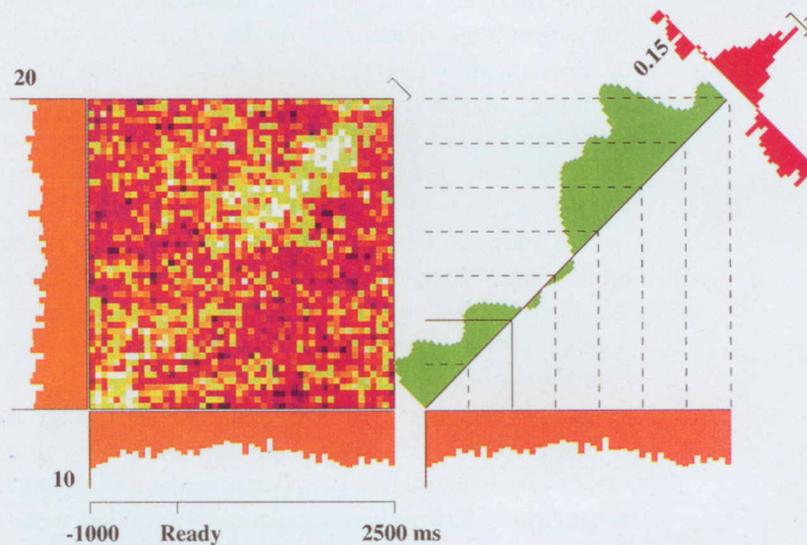


Abb. 1. Dynamische Änderung der Spikekorrelation zweier Neurone im Frontalcortex des Affen, bezogen auf einen verhaltensrelevanten Reiz in zwei unterschiedlichen Verhaltenskontexten (A: GO-Paradigma; B: NO-GO-Paradigma; für Einzelheiten siehe Vaadia et al. 1995a). Entlang der Diagonalen der Matrix von Korrelationskoeffizienten (linke Bildhälfte) ist die zeitliche Entwicklung der Korrelation zweier Neurone aufgetragen. Diese Entwicklung ist auch noch einmal in der rechten Bildhälfte im schräg verlaufenden Histogramm dargestellt. Drei Hauptphänomene können beobachtet werden: (1) Die Korrelation ist nicht konstant, sondern ändert sich stark und schnell in Abhängigkeit der Zeit relativ zum Reiz. (2) Die zeitliche Modulation der Spikekorrelation zeigt starke Unterschiede in den Fällen A und B, in denen ein identischer Reiz (das »ready«-Signal) für das Tier eine jeweils andere Bedeutung hatte. (3) Sowohl die zeitliche Modulation der Korrelation als auch der Unterschied zwischen den beiden Verhaltenskontexten tritt auf, obwohl die Feuerraten der beiden Neurone unverändert und sogar in der Zeit konstant sind. Nur anhand der Dynamik der Aktivitätskorrelation läßt sich feststellen, daß die beiden Neurone überhaupt im Verhalten involviert sind, und zwar auf verschiedene Weise in den verschiedenen Kontexten. (Aus: Vaadia et al. 1995a)

5.2. Dynamik der Hirnaktivität: eine Erklärung für die Variabilität von Hirnpotentialen

Anzeichen für eine dynamische Organisation und Reorganisation von Zellverbänden konnten auch in Messungen der Aktivität großer Zellpopulationen mit optischen Ableitungen (»real-time optical imaging«) beobachtet werden. Filmsequenzen der Hirnaktivität von mehreren Quadratmillimetern des visuellen Cortex der Katze zeigen komplexe räumlich-zeitliche Muster (stehende Wellen und Wanderwellen), die sich über den gesamten beobachteten Cortexbereich ausdehnen können. Interessanterweise unterliegen diese Muster starken Variationen von einer Reizdarbietung zur nächsten, obwohl der visuelle Reiz jeweils identisch war. Eine ähnlich starke Variabilität der Reizantworten ist bereits seit langem für elektrophysiologisch gemessene Hirnpotentiale beobachtet worden, sowohl bei Einzelzellantworten als auch bei Populationsaktivitäten (lokale Feldpotentiale und evozierte Potentiale im EEG).

Üblicherweise wird demzufolge ein »Signal-plus-Rauschen« Modell angesetzt. Hierbei wird angenommen, daß eine einzelne evozierte Antwort sich aus zwei Komponenten zusammensetzt, und zwar aus einem reproduzierbaren »Signal« und damit unkorreliertem »Rauschen«. Das Signal wird üblicherweise durch Mittelung über mehrere Versuchsdurchläufe »vom Rauschen befreit«. Dieses Vorgehen setzt stillschweigend voraus, daß »Variabilität« und »Rauschen« einander entsprechen, und daß auch das aktive Gehirn dem Problem der verrauschten Signale durch entsprechende Mittelung über größere Populationen von Neuronen begegnet. Viele Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage nach den Quellen dieser Variabilität. Eine Klärung dieses kontrovers diskutierten Problems ist außerordentlich wichtig, denn nur so kann die Frage entschieden werden, ob neuronale Kodierung von Information auf der gemittelten Aktivität von Zellpopulationen beruht, oder ob vielleicht doch die Aktivität von Einzelzellen für eine zuverlässige Kodierung in Frage kommt.

In Zusammenarbeit mit Dr. Amos Arieli, Prof. Amiram Grinvald und Alexander Sterkin am Weizmann Institut (Rehovot, Israel) konnten wir kürzlich zeigen, daß die durch einen Reiz induzierten Antworten deterministisch sind, und daß die Variabilität sich aus der Dynamik der sogenannten »Spontan- oder Ruheaktivität« des Gehirns ergibt (Arieli et al. 1996a). Insbesondere ließen sich die mit optischen Methoden gemessenen raum-zeitlichen Aktivitätsmuster als algebraische Summe zweier Komponenten darstellen – die reproduzierbare Reizantwort überlagert sich mit einer stark dynamischen Komponente, die den augenblicklichen – nicht vom Reiz abhängigen – Zustand des kortikalen Netzwerkes repräsentiert. Auf der Basis dieser Zerlegung waren wir sogar in der Lage, individuelle evozierte Aktivitätsmuster trotz ihrer Variabilität vorherzusagen (siehe Abb. 2).

Diese Ergebnisse legen nahe, daß die Verarbeitung sensorischer Information in der Großhirnrinde auf einer Kombination von direkten Sinneseingängen und einer sich ständig ändernden – intern erzeugten – Netzwerkaktivität beruht. Vorherrschende Konzepte über die Rolle von »Rauschen« in der Hirnaktivität werden durch diese Befunde in Frage gestellt. Oftmals ist die sog. »Spontanaktivität« sehr groß, und somit ist zu erwarten, daß sie für das Funktionieren des Gehirns eine wichtige Rolle spielt. Möglicherweise stellt sie ein neuronales Substrat für die Abhängigkeit der In-

formationsverarbeitung vom Verhaltenskontext und/oder dem Bewußtseinszustand dar. In der Tat konnten wir kürzlich zeigen, daß die »spontane« Hirnaktivität das motorische Verhalten von Affen beeinflusst: die Reaktionszeiten in einem Experiment zur Armbewegung konnten auf der Basis einer vorangegangenen Messung der Hirnaktivität kurz vor der Reizdarbietung vorhergesagt werden (Arieli et al. 1996b).

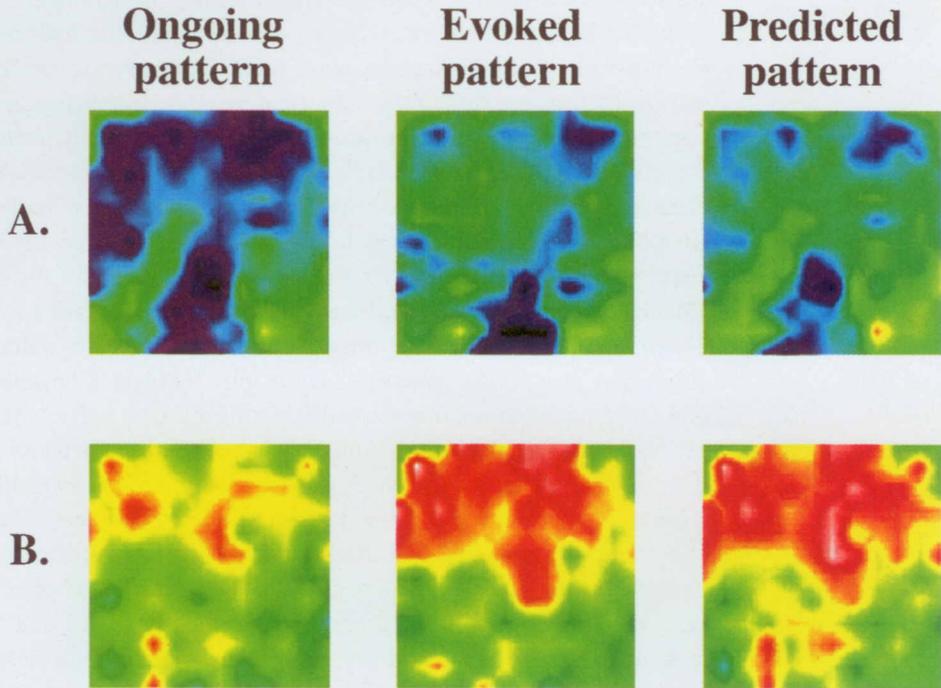


Abb. 2. Aktivitätsmuster eines 2×2 mm² großen Ausschnitts des visuellen Cortex der Katze in Antwort auf wiederholte Präsentation eines visuellen Reizes. Zwei verschiedene Realisierungen (A,B) der Spontanaktivität unmittelbar vor der Reizantwort (links) und evozierte Aktivität 42 ms später (mitte) zeigen sich schnell ändernde Aktivitätsmuster. Beachte, daß – obwohl der Reiz in beiden Fällen identisch war – die Antworten sich stark unterscheiden. Dennoch konnten, durch Addition der mittleren Antwort (über 34 Darbietungen, nicht gezeigt) zum Aktivitätsmuster unmittelbar vor der Antwort (links), die Einzelantworten vorhergesagt werden (rechts). Beachte auch die gute Übereinstimmung zwischen den gemessenen und den vorhergesagten Antworten, ungeachtet der großen Variabilität unter den einzelnen Durchläufen.

5.3 Unitary Joint-Events in Multiple-Neuron Spikeaktivität – Detektion, Signifikanz und Interpretation

Es gibt zunehmend Übereinstimmung darüber, daß cortikale Informationsverarbeitung in Gruppen von Neuronen, sogenannten »cell assemblies«, stattfindet. Diese funktionellen Einheiten zeichnen sich durch die zeitlichen Beziehungen der Spikeaktivitäten der beteiligten Neurone aus. Diese Ebene cortikaler Organisation ist durch die gleichzeitige Ableitung an mehreren Neuronen zugänglich geworden. Wir haben eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, »ungewöhnliche« Spikekonstellationen (wir konzentrierten uns bislang auf (fast) gleichzeitige Spikeaktivität) zu detektieren, die möglicherweise Ausdruck gemeinsamer Assembly-Aktivität sind (Grün 1996). Die Relevanz solcher Spikekonstellationen für die Hirnfunktion wird dann im Zusammenhang mit äußeren Reizen und Verhalten geprüft.

Die Grundidee der Analysemethode ist, diejenigen Spikekonstellationen zwischen den gemessenen Neuronen zu detektieren, die die Annahme von Unabhängigkeit der beteiligten Prozesse verletzen, und somit Ausdruck von Interaktion sind. In diesem Sinne ist die statistische Null-Hypothese auf der Basis der Auftretswahrscheinlichkeiten formuliert: wenn die Prozesse unabhängig sind, läßt sich die Wahrscheinlichkeit des Verbundereignisses als Produkt der den Ereignissen entsprechenden Auftretswahrscheinlichkeiten berechnen. Um Abweichungen von dieser Annahme auszudrücken, wurden zwei Maße definiert: die »mutual dependence« und der »joint-p-value«. Die *mutual dependence* (MD) ist verwandt mit Maßen aus der Informationstheorie, sie drückt die Abweichung von Unabhängigkeit als Differenz zwischen der Entropie der empirischen Auftretswahrscheinlichkeiten und der Entropie der erwarteten Auftretswahrscheinlichkeiten aus. Löst man dieses Maß nach den Einzelbeiträgen auf, so kann man jedem Muster den »Grad« der wechselseitigen Unabhängigkeit der beteiligten Prozesse zuordnen. Diese »*time resolved mutual dependence*« gibt zu jedem Zeitpunkt an, wie stark das aktuelle Aktivitätsmuster von der Unabhängigkeit abweicht, und wird als Zeiger auf potentiell interessante Konstellationen interpretiert. Die Signifikanz des Auftretens einer solchen Konstellation ist durch den *joint-p-value* gegeben. Dieser gibt für jede Konstellation die kumulative Wahrscheinlichkeit an, inwiefern die Häufigkeit des Auftretens dieser Konstellation zur Wahrscheinlichkeitsverteilung gehört, deren Parameter die unter Unabhängigkeit zu erwartenden, mittleren Anzahl ist. So werden »besondere« Ereignisse, die »Unitary Events«, auf der Basis des *joint-p-values* definiert.

Die Berechnungen und der damit verbundene Signifikanztest basieren auf den Feuerraten, die aus den Daten geschätzt werden. Üblicherweise sind diese Raten keineswegs als stationär anzusehen: im Experiment wird eine »Antwort« des Neurons angestrebt, und anhand der Änderung seiner Rate gemessen. Um für die sich zeitlich variierende Raten korrigieren zu können, haben wir zwei Methoden entwickelt. Beiden Methoden liegt die Idee zugrunde, die Daten in Segmente zu unterteilen, in denen Stationarität angenommen werden kann, um dann in jedem der Segmente separat die »unitary events« Analyse durchzuführen (Grün 1996).

Nun blieb zu untersuchen, ob solch hochsignifikante, koinzidente Spikeaktivität in kortikaler Aktivität auch tatsächlich auftritt, und ob diese als Aktivität eines neuronalen Assemblys interpretiert werden kann. Simultan abgeleitete Spikefolgen aus dem frontalen und motorischen Cortex von wachen Affen im Verhaltensversuch wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Eilon Vaadia (Hebrew University, Jerusalem) und Dr. Alexa Riehle (CNRS, Marseille) auf das Auftreten von Unitary Events hin untersucht. Es stellte sich heraus, daß in beiden Cortexarealen tatsächlich hochsignifikante, koinzidente (Koinzidenzbreite: 1-4ms) Spikeaktivität auftritt, die überdies in Bezug zu Reizen oder zum Verhalten steht (Grün et al. 1994, 1995, Riehle et al. 1995, 1996). Unitary Events treten oft gehäuft in der Zeit, mit einer losen zeitlichen Kopplung an den Reiz und/oder das Verhalten, auf. Ihre Zusammensetzung, d.h. die Auswahl der Neuronen die koinzident aktiv sind, kann sich in Abhängigkeit von diesen äußeren Ereignissen ändern (siehe Abb. 3). Die detektierten Unitary Events stellen nur einen Teil aller Spikeereignisse dar, deren Auftreten ist aber stärker in der Zeit strukturiert. Dies betrifft auch Fälle, in denen die Neuronen keinerlei »Antwort« in Hinsicht auf Ratenerhöhung zeigen.

In Modelluntersuchungen wurde verifiziert, daß diese Art von Aktivität tatsächlich Ausdruck von Assembly Aktivität sein kann und mit den oben beschriebenen Me-

thoden detektierbar ist (Aertsen et al. 1995b). Das »synfire chain« Modell (Abeles 1991, 1993b) diente als Ausgangspunkt für die Modellierung. Computersimulationen wurden mit Hilfe der Simulationsumgebung SYNOD durchgeführt (siehe Abschnitte 7.2 und 8.1). Unter anderem wurde in dem Modell eine Möglichkeit vorgeschlagen, wie ratenkodierte Information in Zeitstruktur übertragen werden kann.

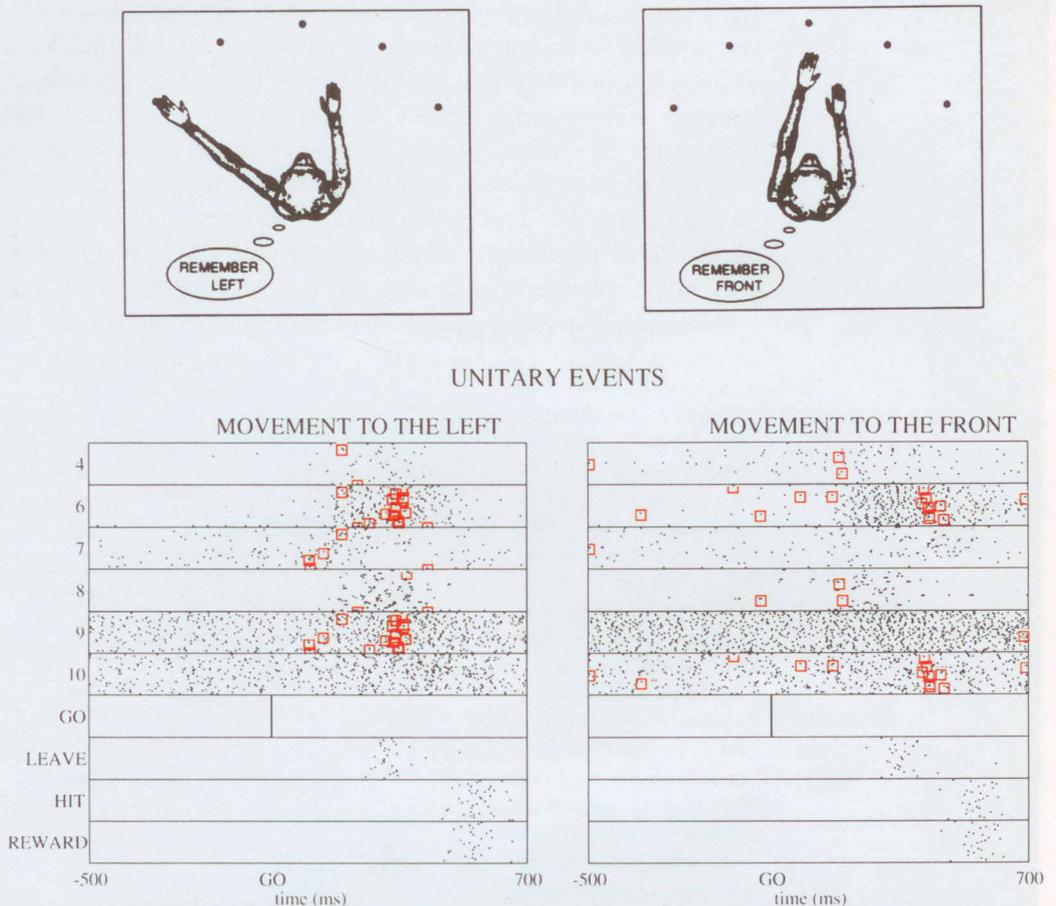
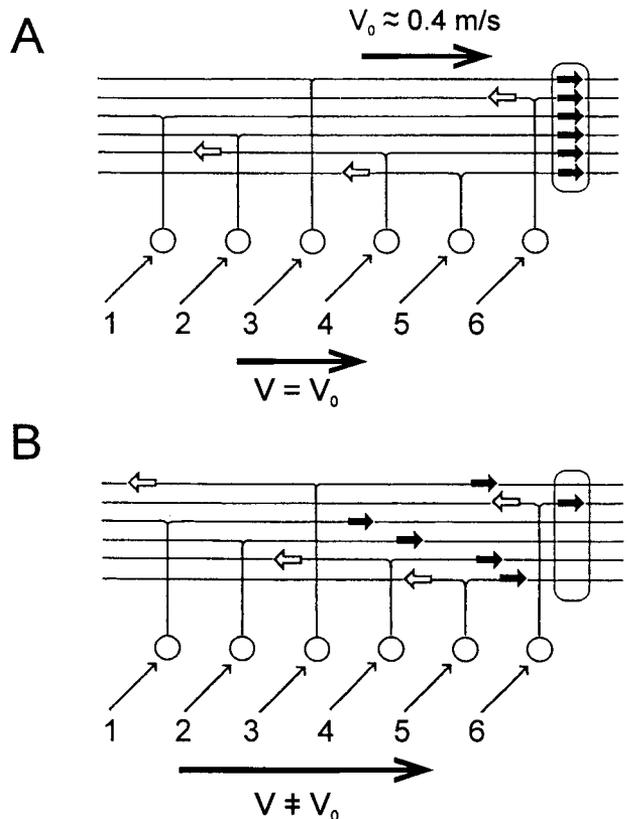


Abb. 3. »Unitary Joint Events« in der Hirnaktivität des Affen. Die Aktivität mehrerer Einzelzellen (bis zu 16) wurde simultan mit sechs Mikroelektroden im Frontalcortex des Affen während der Durchführung einer Lokalisationsaufgabe registriert. Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der »unitary event«-Analyse (präzise Koinzidenzen ± 1 ms) einer Gruppe von 6 Neuronen. Die Rasterbilder (obere 6 Reihen) zeigen die Spikeaktivität der Neuronen für verschiedene Richtungen von Armbewegungen: nach links (linke Bildhälfte) und nach vorne (rechte Bildhälfte). Dargestellt sind Zeitausschnitte um das »GO«-Signal; die Zeitpunkte der Reize und der Bewegung sind in den vier unteren Reihen aufgezeichnet. Signifikante »unitary events« sind durch \square markiert. Beachte, daß für jede der zwei Bewegungsrichtungen ein Cluster von unitary events auftritt, und zwar während der Bewegung. Die Cluster unterscheiden sich jedoch, sowohl in ihrer neuronalen Zusammensetzung als auch im Zeitpunkt ihres Auftretens. Während der Bewegung nach links treten signifikante Koinzidenzen der Neurone 6 und 9 zeitlich eng beieinander liegend auf (Breite ≈ 50 ms), und zwar unmittelbar nach Bewegungsbeginn. Im Gegensatz dazu treten bei der Bewegung nach vorne Koinzidenzen der Neurone 6 und 10 auf, und zwar zeitlich weniger eng beieinander (Breite ≈ 100 ms) und später nach Bewegungsbeginn. Neuron 6 ist also bei beiden Bewegungsrichtungen an der koinzidenten Aktivität beteiligt, aber mit jeweils unterschiedlichen Partnern. Dies deutet daraufhin, daß Neuron 6 Mitglied zweier verschiedener »cell assemblies« ist, wovon jeweils eine in Abhängigkeit von der Bewegungsrichtung aktiviert wird. (Aus: Grün 1996)

5.4 Räumlich-zeitliche Aktivitätsmuster und anatomische Struktur: Schlüssel zum Verständnis der Kleinhirnfunktion

Das Kleinhirn oder Cerebellum mit seinem stark gefalteten Cortex leistet wesentliche Beiträge zur Steuerung von Körperbewegungen. Die anatomische Struktur des Kleinhirncortex ist außergewöhnlich aufgrund ihrer strengen Geometrie (Ramon y Cajal 1911). Die beiden auffallendsten Merkmale des Kleinhirncortex sind erstens, eine große Menge von langsam leitenden, parallel verlaufenden Fasern, die sogenannten Parallelfasern und zweitens, die in hoher Dichte, orthogonal zu den Parallelfasern aufgereihten, flachen, fächerförmigen Dendritenbäume der Purkinje-, Korb- und Sternzellen. In der von Braitenberg formulierten »Flutwellentheorie« wird auf elegante Weise von der besonderen Geometrie des Kleinhirnschaltkreises Gebrauch gemacht (Braitenberg 1983, Braitenberg et al. 1997). Die durch die langsamen Parallelfasern zur Verfügung stehenden Verzögerungszeiten werden dabei ausgenutzt, um sequenzielle Aktivität in den Moosfasern in synchronen synaptischen Eingang an den Purkinjezellen umzuwandeln (siehe Abb. 4).

Abb. 4. Schematische Darstellung der Ausbildung einer »Flutwelle« von Aktionspotentialen im Parallelfasersystem als Antwort auf eine sequenzielle Aktivität im Moosfasereingang (Pfeile 1-6). Die kleinen Kreise symbolisieren Körnerzellen, deren Axone die Parallelfasern (horizontale Linien) bilden. Das Rechteck rechts symbolisiert einen Purkinjezeldendriten. Schwarze und weiße Pfeile sind Aktionspotentiale auf den Parallelfasern, die nach rechts (schwarz) und links (weiß) laufen. (A) Positionen der Aktionspotentiale, nachdem ein sequenzieller Stimulus sich mit der Geschwindigkeit V_0 »bewegt« hat. Der Effekt ist ein synchroner Eingang in die Purkinjezelle. (B) Positionen der Aktionspotentiale, nachdem ein sequenzieller Stimulus sich mit einer höheren Geschwindigkeit »bewegt« hat. Die Synchronizität geht verloren. (Aus: Heck 1996)



In einer Reihe von Experimenten an lebenden Hirnschnitten konnten wir zeigen, daß die Vorhersagen der Flutwellentheorie zutreffen (Heck 1993a,b, 1994, 1995, Heck und Braitenberg 1993). Mit 11 in einer Reihe angeordneten Stimulationselektroden wurden »wandernde« sequenzielle Reize generiert. Gemessen wurde das Summenaktionspotential der Parallelfasern und das intrazelluläre Membranpotential

der Purkinjezellen. Parallelfasern und Purkinjezellen reagierten maximal auf wandernde sequenzielle Stimuli, die sich mit der Geschwindigkeit der Parallelfaserleitung »bewegten«. Diese Experimente zeigen, daß das Kleinhirnnetzwerk sequenzielle Stimuli in synchrone synaptische Eingänge an Purkinjezellen umwandelt. Laufende experimentelle Projekte, wie etwa die Untersuchung der Synchronizitätssensitivität von Purkinje- und anderen Kleinhirnzellen, werden in akuten Hirnschnitten und Zellkulturen in den Freiburger Labors weitergeführt werden.

Aussagen aus Experimenten an lebenden Hirnschnitten oder Kulturen lassen sich nur eingeschränkt auf die Situation im sich verhaltenden, lebenden Tier übertragen. Information über die Funktion des Kleinhirns im intakten Tier erhält man nur aus in vivo Experimenten. Da das Interesse auf räumlich-zeitliche Aktivitätsmuster gerichtet ist, muß die Aktivität des Kleinhirns an mehreren Orten gleichzeitig beobachtet werden. In einem gemeinsamen Projekt mit Prof. W.T. Thach (Washington University Medical School, St. Louis) wurden mit bis zu 7 Elektroden am Kleinhirn von wachen Ratten abgeleitet, während gleichzeitig die Parallelfasern elektrisch stimuliert wurden. In der Weiterführung dieses Projektes werden Ratten darauf trainiert, während der Ableitung eine Verhaltensaufgabe durchzuführen. Die Zusammenarbeit mit Prof. Thach wird fortgesetzt, wobei Experimente zunächst in den USA, später auch in den Freiburger Labors durchgeführt werden. Die Datenauswertung und Überprüfung der Modellvorstellungen wird schwerpunktmäßig in Freiburg erfolgen.

6. Neuroanatomie

6.1 Ein stochastisches Modell zur Charakterisierung axonaler Verzweigungsmuster von Neuronen der Großhirnrinde

Eine entscheidende Rolle für die räumlich-zeitliche Dynamik des kortikalen Netzes und die Eigenschaften der Einzelneurone spielt die räumliche Verteilung der Synapsen. Kürzlich wurde beobachtet, daß die synaptischen Boutons entlang den Axonkollateralen zufällig verteilt sind: sie folgen einer Poissonverteilung mit nur einem Parameter, der Dichte (Hellwig et al. 1994). In dieser eindimensionalen Sichtweise scheint ein Neuron seine Aktivität nicht besonders spezifisch weiterzugeben. Betrachtet man jedoch das dreidimensionale kortikale Volumen, so findet man, daß das Terminationsfeld eines Neurons in abwechselnd stark verdichteten und relativ synapsenleeren Gebieten organisiert sein kann. Diese Inhomogenität der Verteilung der Synapsen im Raum kann durch die besonderen Eigenschaften der axonalen Geometrie erklärt werden.

Ein Modell, das die wesentlichen Parameter dieser axonalen Verzweigungsstruktur aufdeckt, wurde erarbeitet. Ziel ist, Populationen von realen axonalen Bäumen einschließlich ihrer Variabilität mit einfachen stochastischen Verzweigungsregeln systematisch und quantitativ zu beschreiben. Mathematisch führt das Modell zu einem sogenannten *Multityp-Markov-Prozeß*. Die Verteilungen von verschiedenen Eigenschaften, die einen Baum charakterisieren, wurden mathematisch hergeleitet. Dies sind unter anderen: Die Gesamtlänge des Baumes, die Längen vom Soma zu den Terminalpunkten und die Entfernung zwischen den Verzweigungspunkten. Diese Parameter wurden an realen Pyramidenzellen gemessen. Der Vergleich der theoretisch und experimentell gefundenen Resultate wurde benutzt, um die typische

Verzweigungsstruktur oder Klassen von typischen Verzweigungsstrukturen von cortikalen Neuronen zu bestimmen.

Zwei Gruppen von Neuronen, 18 Pyramidenzellen und 3 lokale Interneurone aus dem visuellen Cortex der Ratte bzw. der Katze wurden untersucht. Die Zellen wurden intrazellulär mit HRP bzw. Biozotin gefüllt. Eine dreidimensionale Rekonstruktion der axonalen Bäume erlaubte die exakte und perspektivisch unverzerrte Messung der charakteristischen Verzweigungsparameter (Leuchtenberg et al. 1995). Der interessanteste dieser Parameter ist die Verteilung der Abstände von Verzweigungspunkten. Sie charakterisiert im wesentlichen den unterliegenden Verzweigungsprozeß.

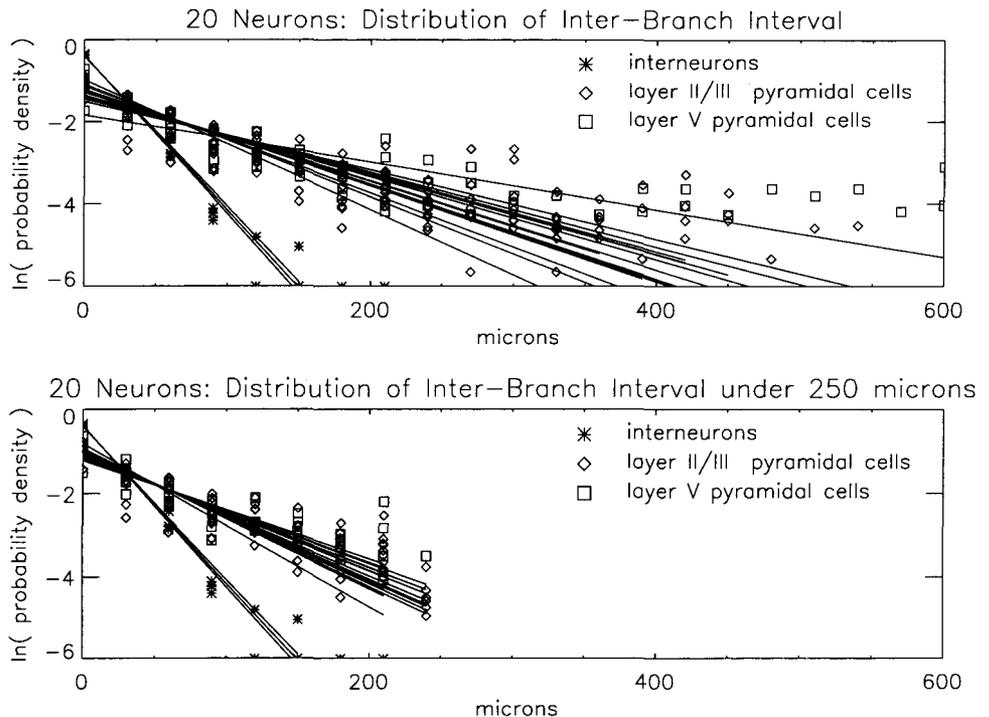


Abb. 5. Verteilung der Abstände zwischen Verzweigungspunkten in cortikalen Axonbäumen.

Für die *Interneurone* sind die Verzweigungspunkt-Intervalle exponentiell verteilt, mit einem Mittelwert von etwa $26\mu\text{m}$ (* in Abb. 5). Die aus dem 1-Typ-Modell hergeleitete exponentielle Verteilung mit dem gleichen Mittelwert stimmt gut mit den Daten überein. Zusammen mit einer verschwindenden seriellen Korrelation der Verzweigungspunkt-Intervalle deutet dies auf einen zufälligen Verzweigungsprozeß ohne »Gedächtnis« hin. *Pyramidenzellen* haben ein wesentlich längeres Verzweigungspunkt-Intervall ($92\pm 13\mu\text{m}$ für Schicht II/III Neurone, $108\pm 41\mu\text{m}$ für Schicht V Neurone), obwohl die Gesamtlänge der lokalen axonalen Verzweigungen der Pyramidenzellen nur etwa halb so groß ist wie der ausschließlich lokal verzweigte Baum von Interneuronen. Im Gegensatz zu den Interneuronen entsprach bei den Pyramidenzellen die Verteilung der Verzweigungspunkt-Intervalle weniger gut einer Exponentialverteilung (\diamond und \square in Abb. 5). Die Verteilung zeigte einen Überschuss an langen Verzweigungspunkt-Intervallen, was darauf hindeutet, daß in Pyramidenzel-

laxonen mindestens zwei Verzweigungsraten vorliegen. Wie für die Interneurone, beobachteten wir keine signifikante Korrelation zwischen aufeinanderfolgenden Intervallen. Auch fanden wir bei beiden Zellgruppen keine Abhängigkeit der Statistik der Verzweigungspunkt-Intervalle von der Entfernung vom Soma, gemessen entlang des Axons. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme eines Markov'schen Verzweigungsprozesses. »Schneidet« man bei den Pyramidenzellen Zweige mit einer Länge größer als 250 μm heraus, so erhält man Unterbäume mit untereinander ähnlichen Verteilungen der Verzweigungspunkt-Intervalle und gleichem mittlerem Verzweigungsintervall für Schicht II/III und Schicht V Neurone (69 μm , 70 μm). Daher lassen sich Pyramidenzellaxone mit einem drei-Typ-Modell beschreiben, bei dem die Verzweigungsraten für Typen 1 und 3 ähnlich hoch sind, während Typ 2 eine niedrige Verzweigungsrate besitzt.

Dieses Modell einer Pyramidenzelle im visuellen Cortex mit ihren weitreichenden Kollateralen und stark verzweigten Terminalfeldern (axonale Cluster) wird dessen Rolle als Träger der inter- und intrakolumnären Informationsverarbeitung gerecht. Die einfachere Struktur der Interneurone sowohl in vivo wie im Modell paßt zu ihrer angenommenen Funktion, für unspezifische (globale) Inhibition zu sorgen. Das Modell zusammen mit den spezifischen Parametern für jede Population ergibt Algorithmen, die künstliche, aber »typische« axonale Bäume von Pyramidenzellen bzw. Interneuronen erzeugen. Dieser Ansatz stellt somit eine differenzierte mittlere Anatomie zur Verfügung und eignet sich folglich, anatomisch realistische Architekturen als Grundlage für Untersuchungen an künstlichen neuronalen Netzen zu liefern.

7. Neurotheorie

Eine »biologisch-physikalische« Theorie des Gehirns soll dessen Funktion allein aus den Eigenschaften seiner Grundbausteine heraus verstehen und beschreiben. Es herrscht weitgehend Übereinkunft darüber, was diese Grundbausteine sind: Nervenzellen und ihre synaptischen Verbindungen. In den vergangenen fünf Jahrzehnten hat dieser Ansatz zu einer Anzahl attraktiver Lösungen für Problemstellungen der künstlichen Intelligenz sowie der Steuer- und Kontrolltechnik geführt. Einige Beispiele für wichtige und vielbeachtete Anwendungen sind neue Architekturen für assoziative Speicher, universelle Algorithmen zur Mustererkennung, adaptive Steuer- und Kontrolleinheiten, sowie Algorithmen für den automatischen Aufbau abstrakter Repräsentationen mit der Fähigkeit zum Verallgemeinern. Immer wieder wurde in der Vergangenheit dieses Potential als Beleg dafür angeführt, daß künstliche neuronale Netze tatsächlich aussagekräftige Modelle für die Funktion biologischer Gehirne darstellen.

Spezifische Modelle für große neuronale Strukturen wie die Großhirnrinde der Säugtiere sind im Interesse ihrer Durchsichtigkeit abstrakt formuliert, und der Wunsch nach mathematischer Behandelbarkeit erzwingt starke Vereinfachungen. Eine häufige Konsequenz daraus ist, daß den resultierenden Theorien kaum Geltung dadurch verschafft werden kann, daß das Modellverhalten mit dem Verhalten biologischer Nervenetze in direkte und »meßbare« Beziehung gesetzt wird. Solcherart systematische Defizite haben in jüngerer Zeit zu einer gewissen Skepsis geführt, ob denn abstrahierende Netzwerkmodelle überhaupt zu einem besseren Verständnis der Funktion komplexer Gehirne beitragen können. Es gibt viele Anhaltspunkte da-

für, daß die beschriebenen Defizite gängiger neuronaler Modelle unter anderem darauf beruhen, daß das zeitliche Verhalten des neuronalen Systems und die Variabilität der von ihm generierten Signale ungenügende Berücksichtigung finden (Rotter 1994). Wir haben daher unsere Aufmerksamkeit solchen Netzwerkmodellen für den Neocortex gewidmet, die in der Lage sind, zeitliche und stochastische Phänomene mit zu erfassen und, soweit möglich, einer quantitativen Analyse zugänglich zu machen (Rotter et al. 1996). Drei illustrative Beispiele für dieses Vorgehen sollen im folgenden beschrieben werden.

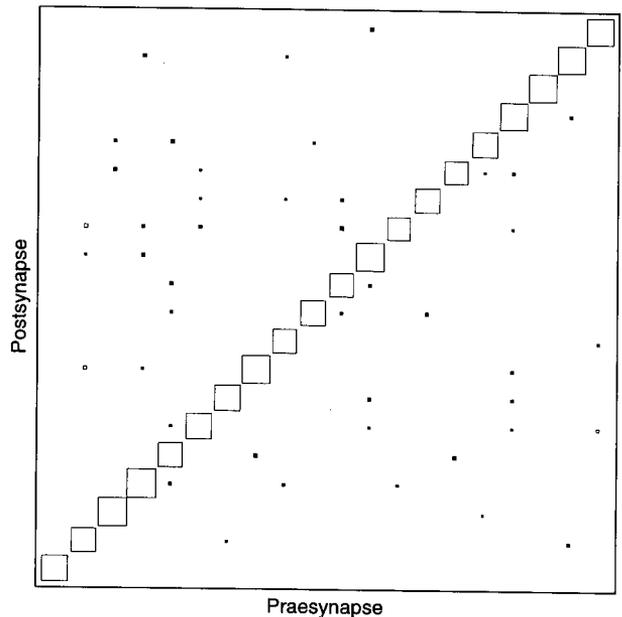
7.1 Räumlich-zeitliche Dynamik in neuronalen Modellen für das Großhirn

Das besonders einfache »Strom-Balance-Modell« geht von der Annahme aus, daß eine Nervenzelle die Erzeugung von Aktionspotentialen immer dann beschleunigt, wenn die Gesamtheit aller Ionenströme durch die Zellmembran depolarisierend wirkt. Umgekehrt verringert die Zelle im Modell ihre Entladungsrate, wenn die Gesamtwirkung der Ionenströme hyperpolarisierend ist. Es stellt sich heraus, daß die Kaliumströme, die für die Nachhyperpolarisation der Zelle nach einem Aktionspotential verantwortlich sind, in mehrerlei Hinsicht eine ausgezeichnete Rolle spielen. In corticalen Nervenzellen setzen sich diese Nachhyperpolarisationsströme aus schnellen und langsamen Komponenten zusammen, und zwar, je nach Zelltyp, mit unterschiedlicher relativer Gewichtung. Die Analyse des Strom-Balance-Modells ergibt, daß die spezifische Ausstattung einer Nervenzelle mit solchen Ionenkanälen Ursache dafür ist, daß sie mit einem charakteristischen Entladungsmuster auf intrazellulär applizierte Stromreize antwortet. Die in der physiologischen Literatur unterschiedenen Fälle eines »regular-spiking«, eines »intrinsically bursting« und eines »fast-spiking« Neurons ergeben sich auf zwanglose Weise als drei unterschiedliche Lösungen der Strom-Balance-Gleichung für den Fall einer starken, einer überstarken und einer sehr schwachen langsamen Komponente in der Nachhyperpolarisation (Rotter und Aertsen 1996a,b).

Der besondere Vorteil des Strom-Balance-Modells liegt in seiner einfachen mathematischen Struktur – es handelt sich um ein lineares dynamisches System. Alle Aspekte seiner globalen Dynamik sind »im Prinzip« bekannt, auch im Falle sehr großer Netzwerke. Eine bis heute unbeantwortete, aber im Rahmen des Modells behandelbare Frage ist die nach der Stabilität in überwiegend exzitatorisch rückgekoppelten Netzwerken. Welche Mechanismen können den Kreislauf der Erregung stoppen und die im Neocortex gefundenen niedrigen Feuerraten stabilisieren? Die überwiegende Mehrheit derjenigen, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, sehen die wichtigste Rolle bei den inhibitorischen Interneuronen. Diese sind im Cortex sehr wohl zu finden, wenn auch in sehr viel geringerer Anzahl als die erregenden Hauptzelltypen. Das Strom-Balance-Modell legt allerdings eine völlig andere Lösung des Problems nahe. Nicht-explodierende Aktivität ist in diesem Modell nämlich garantiert, wenn die Nachhyperpolarisation jeder einzelnen Nervenzelle die Betragssumme der insgesamt auf ihrem Dendriten einlaufenden synaptischen Erregung gerade noch kompensieren kann (Rotter 1996). Tatsächlich ist in corticalen Pyramidenzellen die Nachhyperpolarisation recht stark ausgeprägt, synaptische Kopplungen dagegen sind spärlich und schwach. Und so scheint es, als könnte die in der Theorie günstige Situation einer »diagonal-dominanten« Kopplungsmatrix im Neocortex tatsächlich realisiert sein (siehe Abb. 6).

Es ist eine weitere Vorhersage des Strom-Balance-Modells, daß die Eigenschaften der Nervenzellen und ihrer Kopplungen gemeinsam die globalen dynamischen Eigenschaften des cortikalen Netzwerkes bestimmen. Mehr noch: einige Charakteri-

Abb. 6. Ausschnitt aus der Kopplungsmatrix für einen (hypothetischen) Neocortex. Die Stärke einer spezifischen Kopplung ist durch die Fläche eines Quadrates repräsentiert, die Identität der gekoppelten Zellen ergibt sich aus dessen Lagekoordinaten. Erregende Kopplungen sind schwarz gekennzeichnet, hemmende dagegen weiß. Das gezeigte Bild ist ein Kompilat von Literaturdaten über die relative Häufigkeit und die physiologische Stärke von synaptischen Kopplungen zwischen cortikalen Nervenzellen (kleine Quadrate) und Kopplungen von cortikalen Pyramidenzellen »auf sich selbst« (große Quadrate). Folgt man dem Strom-Balance-Modell, dann erzwingt die (offensichtliche) Dominanz der Diagonalen in der Kopplungsmatrix stabile Aktivität und niedrige Feuerraten. Die Stabilisierung erfolgt – trotz massiver erregender Rückkopplung – ohne die Mitwirkung hemmender Interneurone.



stika der von Hebb postulierten »neuronalen Assemblies« finden sich auch im Strom-Balance-Modell wieder. Das grundlegende dynamische Repertoire des Systems besteht nämlich aus einer sehr großen Anzahl von Moden, die besonders bei der Stimulation des Netzwerkes mit spezifischen schnellen und starken Transienten sichtbar werden. Der allgemeine Typ von Aktivität besteht aus einer kohärenten, mit einer gewissen Zeitkonstante abklingenden und meist oszillatorisch modulierten Aktivierung sehr großer Gruppen von Nervenzellen. Diese Moden sind über das ganze Netzwerk verteilt, und verschiedene Moden sind im allgemeinen stark überlappend organisiert. Die Lebensdauer der Moden läßt sich aus bestimmten Meßgrößen abschätzen, sie bewegt sich im Bereich von Millisekunden bis hin zu Sekundenbruchteilen, die Oszillationsfrequenzen liegen zwischen 0 und etwa 150 Zyklen pro Sekunde. Bisher fehlt allerdings ein direkter experimenteller Hinweis, daß diese Eigenschaften des Modellsystems ihre Entsprechung in den seit einigen Jahren intensiv diskutierten Oszillationsspindeln cortikaler Aktivität haben.

7.2 Übertragung synchroner Aktivität in vorwärtsverschalteten neuronalen Netzen

In den letzten Jahren wurde experimentell gezeigt, daß die neuronale Aktivität im frontalen Cortex eines in einen Verhaltensversuch eingebundenen Affen hochpräzise (1-3ms) räumlich-zeitliche Spikemuster aufweist, die in einem Experiment viele Male auftreten. Darüberhinaus konnte ein Bezug zwischen dem Auftreten dieser

Muster und der Verhaltenssituation des Tieres nachgewiesen werden (Abeles et al. 1993a,b und Abschnitt 5.3). Auf der Basis der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten im Cortex wurde durch das bei sehr niedrigen Spikeraten arbeitende cortikale Netzwerk propagierende »synfire«-Aktivität als eine natürliche Erklärung für dieses Phänomen vorgeschlagen (Abeles 1991, 1993b). Abbildung 7A zeigt im oberen Teil eine solche lokal vorwärtsverschaltete Kette von Neuronengruppen und darunter die in solchen Strukturen typische Form von Aktivität: Salven von Spikes, die wir Pulspakete nennen, pflanzen sich von Gruppe zu Gruppe fort.

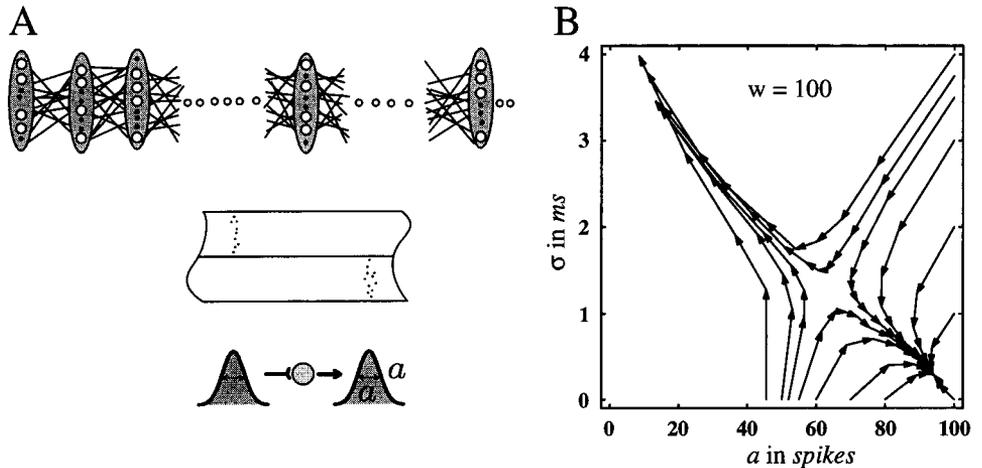


Abb. 7. Das Konzept der Pulspaket-Übertragung. Teil A zeigt schematisch den Zusammenhang zwischen Synfire-Ketten und Pulspaketen. Oben ist eine Synfire-Kette skizziert: Gruppen von Neuronen sind zu einer Kette (vorwärts) verschaltet. Darunter ist die für eine solche Struktur typische Form von Aktivität dargestellt (jeder Punkt entspricht einem Aktionspotential). Im unteren Teil der Abbildung wird diese Idee weiter abstrahiert. Eine Gruppe empfängt eine Salve von Spikes, idealisiert zu einer Pulsdichtefunktion, und erzeugt selbst wieder eine Pulsdichtefunktion, wobei jede nur noch durch zwei Parameter beschrieben wird: die Aktivität, d.h. die Anzahl der in einer Gruppe aktiven Neuronen, und die Breite, d.h. die zeitliche Dispersion dieser Aktivität. Teil B zeigt den zweidimensionalen Zustandsraum der Pulspaket-Übertragung, hier für eine Synfire-Kette mit 100 Neuronen pro Gruppe. Mit Hilfe der Trajektorien kann die Entwicklung der Pulspakete entlang der Kette verfolgt werden. Jeder Anfangspunkt eines Pfeils stellt dabei den Aktivierungszustand einer Gruppe da: auf der Abszisse kann die Anzahl der Spikes, auf der Ordinate die Breite abgelesen werden. Startet die Aktivität in einem gewissen Gebiet rechts unten im Zustandsraum, bewegt sie sich schnell auf einen Attraktor zu und verharrt dann dort. Startet sie zu weit links oder zu weit oben, dann wird sie von einem Sattelpunkt in einen Bereich abgelenkt, in dem die Aktivität zusammenbricht. Aus der Anzahl von Pfeilspitzen entlang einer Trajektorie kann abgelesen werden, wie schnell die Entscheidung zwischen Stabilisieren und Aussterben in diesem System erfolgt.

Wir nehmen dabei an, daß diesen Pulspaketen eine Pulsdichtefunktion zugrunde liegt, die sich durch zwei Parameter charakterisieren läßt (siehe Abb. 7A unten). In einer Simulationsstudie (siehe Abschnitt 8.1) wurde nun das Antwortverhalten eines realistischen Modellneurons (Gewaltig et al. 1994) auf eintreffende Pakete unterschiedlicher Breite und Aktivität hin untersucht (Diesmann et al. 1996). Die Antwort des Modellneurons läßt sich dann ebenfalls als Pulsdichtefunktion charakterisieren. Für jeden Satz Eingangsparameter erhält man so einen Satz Ausgangsparameter. Diese Abbildung definiert die neuronale Übertragungsfunktion für die betrachtete Form von Netzwerkaktivität. Die Dynamik dieses Systems läßt sich am besten durch ausgewählte Trajektorien im Zustandsraum darstellen. Abbildung 7B

zeigt diesen Zustandsraum, seine Struktur wird in diesem Fall von zwei Fixpunkten bestimmt: einem Attraktor rechts unten und einem Sattelpunkt in einiger Entfernung links oben davon. Wir haben nun untersucht, wie sich die Struktur des Zustandsraums verändert, wenn man die Anzahl der Neuronen pro Gruppe kleiner oder größer wählt. Für breiter werdende Gruppen zeigt sich, daß die beiden Fixpunkte sich weiter von einander entfernen. Somit wird der Einzugsbereich des Attraktors – das ist der Bereich von Startpunkten, von dem aus der stabile Zustand erreicht wird – größer. Bei immer schmaler werdenden Gruppen dagegen kollidieren die Fixpunkte schließlich und verschwinden. Es entsteht ein Zustandsraum, in dem alle Trajektorien zu einem Zustand aussterbender Aktivität führen.

Das Paradigma der Pulspakete führt somit zu einer natürlichen Lösung der Frage, ob das cortikale Neuron als Integrator oder als Koinzidenzdetektor arbeitet – eine Frage, die vor vielen Jahren (Abeles 1982) aufgeworfen wurde, und die kürzlich wieder in die Diskussion geriet (z.B. Bernander et al. 1994, Shadlen und Newsome 1994). Der Begriff des Pulspakets vereinigt die beiden Ansätze in einem Konzept. Unsere Untersuchungen zeigten, daß das Neuron sich je nach dem Grad von Synchronizität am Eingang eher wie ein Integrator oder eher wie ein Koinzidenzdetektor verhält. Die zeitliche Struktur des Eingangs bestimmt, welcher Aspekt zum Tragen kommt. Vom experimentellen Standpunkt aus ist es von großer Bedeutung, daß die Verteilungen der Spikezeitpunkte aus unseren Simulationen mit einer Statistik der Spikezeitpunkte in wiederholt auftretenden Spikemustern verglichen werden können. Das Konzept der Pulspakete stellt damit ein geeignetes Werkzeug für den Test der »synfire«-Hypothese im aktiven Hirn zur Verfügung.

7.3 Aktivitätsinduzierte Dynamik der Netzwerkstruktur: »synfire« Ketten werden gelernt

In Abschnitt 7.2 haben wir die »synfire«-Kette als eine vorgegebene, lokal vorwärtsverschaltete Struktur betrachtet. Es gibt neuerdings Ansätze, synfire-Ketten als das Ergebnis neuronaler Lernprozesse zu betrachten. In einem ersten Modellansatz (Bienenstock 1991) wurde die Möglichkeit der Entwicklung von synfire-Ketten auf der Basis einer anfänglich uniformen Verbindungsmatrix beschrieben. Eine entscheidende Voraussetzung war dabei die Wahl einer »normierten« Lernregel, die sowohl die Summe der synaptischen Eingangs- als auch der Ausgangsgewichte konstant hält.

Um die Randbedingungen für die mögliche Entwicklung von synfire-Ketten eingrenzen zu können, haben wir die Struktur dynamik solcher Ketten untersucht (Arndt et al. 1994a,b,c, Aertsen et al. 1995a). Dazu wurden zwei Verbindungsmatrizen (Nachbarschaftsmatrix und verdünnte Zufallsmatrix) als Ausgangspunkt gewählt, um eine Annäherung an die beiden Extreme kortikaler Netzwerkanatomie zu erreichen. Zusätzlich wurden die Größe des Stimuluseignisses und die Stärke der Spontanaktivität im Netzwerk variiert. Für die Strukturentwicklung wurden Anfangsbedingungen gewählt, in denen die Aktivität ausstirbt, um daran die Auswirkung des Lernens auf die Entwicklung der Aktivitätsausbreitung zu zeigen. Die Plastizität wurde durch eine normierte Hebb'sche Lernregel, welche die Summe der Eingangs- und Ausgangsgewichte begrenzt, modelliert.

Abbildung 8 zeigt die Ausbreitung synchroner Aktivität in einer Nachbarschaftsmatrix mit gaussförmigen Abfall der Verbindungsstärke mit zunehmender Entfer-

nung der Neuronen. In Abb. 8A,B ist der Lernalgorithmus noch ausgeschaltet, so daß eine rein »passive« Ausbreitung mit abnehmender Aktivität stattfindet. Auf eine Stimulation der ersten 40 Neuronen in einem Zeitschritt folgt eine stufenweise Ausbreitung entlang der Nachbarschaftsverbindungen bis die Aktivität ausstirbt. Aufgrund der Wechselwirkung der Refraktäreigenschaften des Neurons mit der spontanen Hintergrundaktivität unterliegt die Propagationsdauer Schwankungen. Nach Einschalten des Lernens bildet sich innerhalb der Verbindungsmatrix eine Struktur aus (Abb. 8C,D), die als eine synfire-Kette interpretiert werden kann.

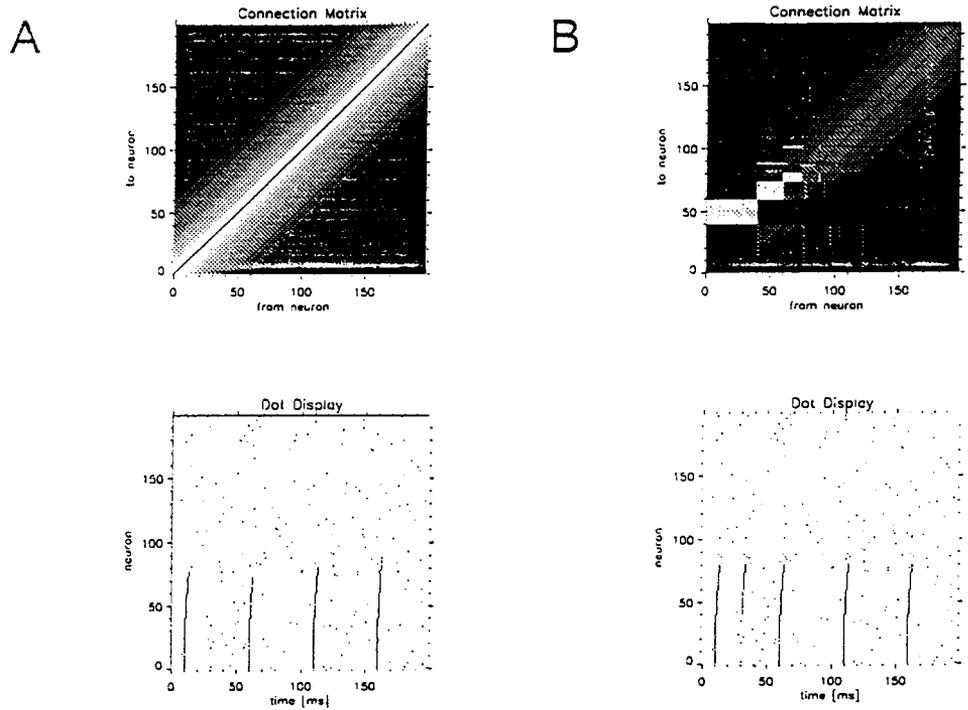


Abb. 8. Die Ausbildung von Synfire-Ketten durch synaptisches Lernen in einem Netzwerk mit Nachbarschaftsverknüpfung und schwacher Hintergrundaktivität. Gezeigt sind jeweils die Verknüpfungsmatrix (oben) und die Aktivitätsausbreitung (unten) vor (A) und nach (B) dem Lernen.

Die Anzahl der Neuronen pro Schicht der synfire-Kette ist durch die Normierung in der Lernregel bestimmt. Die Länge der entstehenden Kette ist im wesentlichen durch die Größe des vorgegebenen Netzwerks bzw. durch die Anzahl der gleichzeitig wirkenden Stimuli bestimmt, deren zugeordnete Netzwerkstrukturen um die Neuronenressourcen kämpfen. Die Strukturbildung hat wiederum Einfluß auf die Aktivitätsausbreitung (Abb. 8D). Zum einen sind die im Fall ohne Lernen beobachteten Schwankungen der Ausbreitungsdauer nicht mehr erkennbar. Zum anderen werden aufgrund der Wechselwirkung von Stimulusereignissen mit Hintergrundaktivität auch Rückkopplungsverbindungen generiert, die eine Spontanausbreitung synchroner Aktivität auslösen können. Das Auftreten von rückgekoppelten Verbindungen kann als Erklärung für das Auftreten rein zeitlicher Muster dienen, in denen dasselbe Neuron mehrmals während der Aktivitätsausbreitung innerhalb einer »reverberating synfire« Kette aktiv wird. Dieser Effekt ist auch in den vorliegenden Simulationen beobachtbar.

Zusammenfassend gilt, daß zwar auch in inhomogenen Matrizen Ausbreitung synchroner Aktivität stattfinden kann, daß aber nur die Wechselwirkung von Stimulus und Lernregel zur Entwicklung von Strukturen führt, die eine stabile Aktivitätsausbreitung gewährleisten. Die Hintergrundaktivität spielt eine entscheidende Rolle bei der Strukturentwicklung. Während bei der Nachbarschaftsmatrix das Rauschen eine konstruktive Rolle im Sinne einer Verlängerung der Ketten mit zunehmender Rauschintensität spielt, zeigt sich bei der Zufallsmatrix ein Optimum der Struktur­länge in Abhängigkeit von der Rauschintensität. Aufgrund der zufällig gewählten Verbindungen wird die Entwicklung der synfire-Ketten in diesem Fall viel stärker durch die Hintergrundaktivität beeinflusst. Der Grund dafür ist, daß die Ausbreitung entlang sehr schwacher Verbindungen laufen muß. Speziell bei stark unter­schwelliger Stimulation, bei der keine passive Ausbreitung stattfinden kann, führt allein die Wechselwirkung mit der Hintergrundaktivität zu einer Strukturbildung. Die Struktur­dynamik ist damit einem Kristallisationsprozeß vergleichbar, der durch wiederholte Reizinduktion initiiert und unterstützt wird.

8. Neurosimulation

8.1 SYNOD: eine flexible Umgebung zur Simulation neuronaler Systeme

Aufgrund ihrer Komplexität sind neuronale Systeme nur begrenzt für experimentelle oder theoretische Untersuchungsmethoden zugänglich. So ist es in physiologischen Experimenten aus technischen Gründen bislang nur möglich, die Aktivität von recht wenigen Neuronen gleichzeitig zu beobachten. Ebenso ist eine mathematisch geschlossene Analyse der Vorgänge im neuronalen Netz nur unter stark vereinfachenden Annahmen praktisch durchführbar. Aus diesen Gründen werden als Ergänzung zunehmend Computermodelle eingesetzt, um das Verhalten neuronaler Systeme in quasi-realistischen Simulationsstudien zu untersuchen. Es ist jedoch wichtig, daß Ergebnisse, die auf diese Weise gewonnen wurden, mit empirischen Daten verglichen werden können (siehe Abb. 9B). Nur so kann sichergestellt werden, ob und unter welchen Randbedingungen das untersuchte Modell gültig ist. Zu

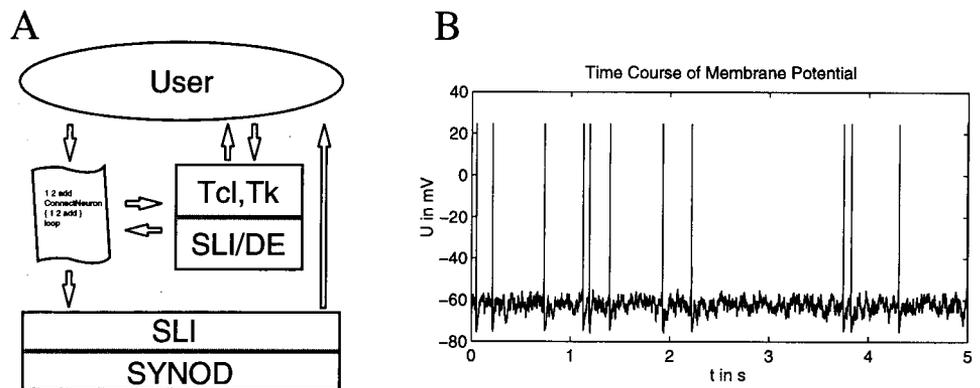


Abb. 9. Die Simulationsumgebung SYNOD. Teil A zeigt die verschiedenen Ebenen der Software und die Interaktion mit dem Benutzer. Teil B zeigt beispielhaft mit SYNOD gewonnene Daten, die sich mit intrazellulären *in vivo* Ableitungen vergleichen lassen, hier der zeitliche Verlauf des Membranpotentials eines Neurons, das unter dem ständigen Beschuß von 20.000 weiteren Neuronen steht, mit denen es verbunden ist.

einer vollständigen Modellierung gehört auch, daß alle an einem elektrophysiologischen Experiment beteiligten Komponenten auch im Computermodell ein entsprechendes Gegenstück finden. Neben dem Modell für das eigentliche neuronale System muß es zusätzlich Modelle für die beteiligten Meß- und Stimulationsgeräte geben. Darüberhinaus ist es sinnvoll, unterschiedliche Neuronenmodelle in einem gemeinsamen Netz existieren zu lassen. In größeren Netzen aus relativ einfach modellierten Neuronen können damit z.B. einige sehr detailgenau modellierte Stellvertreter eingesetzt werden, an denen das Verhalten physiologischer Variablen untersucht werden kann. Geleitet von diesen und weiterführenden Überlegungen wurde 1993 in der Arbeitsgruppe ein Projekt in Angriff genommen, dessen Ergebnis die Simulationsumgebung SYNOD ist (Diesmann et al. 1995b). Der derzeitige Entwicklungsstand umfaßt drei funktionelle Ebenen, die in entsprechender Software realisiert sind (Abb. 9A).

Die unterste Ebene der Simulationsumgebung bildet eine C++ Klassenbibliothek, die denselben Namen trägt wie auch das Gesamtprojekt: SYNOD. Sie stellt den Kern des Simulators dar und beinhaltet alle Funktionen und Datenstrukturen, die zur Durchführung einer Simulation benötigt werden. Um die Simulationen komplexer »Synfire-Chain«-Netzwerke und Pulspaket-Aktivitätswellen (siehe Abschnitte 5.3 und 7.2) sicher durchführen zu können, wurde eine zweite funktionelle Einheit geschaffen, die als erste Schnittstelle zwischen dem Benutzer und dem Simulator-Kern dient. Sie besteht aus einem Interpreter, über den die Definition und Durchführung von Simulationen erfolgt. Dieser Interpreter trägt den Namen SLI (SYNOD Language Interface). Simulationen werden in kurzen Programmen definiert und dem Interpreter SLI zur Auswertung übergeben. Die dritte Ebene wird durch eine graphische Benutzeroberfläche gebildet, die eine Umgebung (SLI Development Environment SLI/DE) zur Planung und Durchführung von virtuellen Experimenten bereitstellt. Diese Ebene ermöglicht es, die Definitionsprogramme einer Simulation gemäß den graphischen Eingaben des Benutzers automatisch zu erstellen.

Die Simulationsumgebung SYNOD wird derzeit in der Arbeitsgruppe in mehreren Projekten eingesetzt. Sie erlaubt es, Modellvorstellungen kritisch auf ihre Plausibilität und Begrenzungen hin zu untersuchen, und wichtige Parameter wie z.B. die Anzahl der beteiligten Neurone und die Art ihrer Kopplung zu schätzen. Ein weiteres Anwendungsfeld ist die Kalibration neuer Datenanalyseverfahren unter quasi-realistischen Arbeitsbedingungen. Seit kurzem wird außerdem die Möglichkeit untersucht, die Simulation neuronaler Systeme mittels SYNOD als Lehrinstrument für die Ausbildung in theoretischer Neurobiologie einzubinden.

8. Zusammenfassung

Unser Forschungsziel ist ein Verständnis der dynamischen Eigenschaften von Hirnaktivität. Gleichmaßen ist für uns von Interesse, wie räumlich-zeitlich strukturierte Signale im Gehirn tatsächlich eingesetzt werden. Zu diesem Zweck untersuchen wir, wie sich Hirnaktivität in simultanen Beobachtungen an vielen räumlich getrennt liegenden Ableitorten darstellt. Die Grundprinzipien von deren räumlich-zeitlicher Organisation, sowie die Mechanismen ihrer Erzeugung ergeben sich entsprechend unserer Strategie aus einer vergleichenden Analyse anatomischer und physiologischer Daten, sowie formaler Modelle für neuronale Netzwerke.

Weitere Informationen über die Aktivitäten unserer Arbeitsgruppe kann man über die WWW-Seite des Lehrstuhls für Neurobiologie und Biophysik am Institut für Biologie III der Universität Freiburg erhalten (<http://www.biologie.uni-freiburg.de/data/aertsen/homepage.html>).

Danksagung

Die hier vorgestellten Forschungsprojekte wurden teilweise durchgeführt an den Max-Planck-Instituten für biologische Kybernetik und für Entwicklungsbiologie in Tübingen, an der Ruhr-Universität Bochum, an der Hebrew University in Jerusalem, und am Weizmann Institute of Science in Rehovot. An der Forschung waren weiterhin beteiligt: Martin Arndt, Sonja Grün und Petra Leuchtenberg. Weitere Unterstützung wurde gewährt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung, Forschung und Technologie (BMBF), dem Human Frontier Science Program (HFSP), der Deutsch-Israelischen Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung (GIF), der Minerva Stiftung, und der Israel Science Foundation (ISF).

Literatur

- Abeles M (1982) The role of cortical neuron: Integrator or coincidence detector. *Isr J Med Sci* 18: 83-92
- Abeles M (1991) *Corticonics. Neural circuits in the cerebral cortex*. Cambridge University Press, Cambridge, UK
- Abeles M, Bergman H, Margalit E, Vaadia E (1993a) Spatio-temporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys. *J Neurophysiol* 70: 1629-1643
- Abeles M, Prut Y, Bergman H, Vaadia E, Aertsen A (1993b) Integration, synchronicity and periodicity. In: *Brain Theory: Spatio-Temporal Aspects of Brain Function*, pp 149-181. Aertsen A (ed). Amsterdam, New York: Elsevier Science Publ
- Aertsen AMHJ, Gerstein GL, Habib MK, Palm G (1989) Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of »effective connectivity«. *J Neurophysiol* 61: 900-917
- Aertsen A, Erb M, Palm G (1994) Dynamics of functional coupling in the cerebral cortex: an attempt at a model-based interpretation. *Physica D* 75:103-128
- Aertsen A, Diesmann M, Grün S, Arndt M, Gewaltig M-O (1995a) Coupling dynamics and coincident spiking in cortical neural networks. In: *Supercomputers in Brain Research: From Tomography to Neural Networks*, pp 213-223. Herrmann H et al. (eds). World Sci Publ
- Aertsen A, Grün S, Diesmann M, Gewaltig M-O (1995b) Can unitary events in multiple single-neuron activity be explained by synfire chains? In: *Göttingen Neurobiology Report 1995*, p 552. Elsner N, Menzel R (eds). Proc 23rd Göttingen Neurobiology Conf, Vol II. Stuttgart, New York: Thieme
- Aertsen A, Diesmann M, Gewaltig M-O (1996) Propagation of synchronous spiking activity in feedforward neural networks. *J Physiol (Paris)* (in press)
- Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, Aertsen A (1996a) Dynamics of ongoing activity: Explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* 273:1868-1871
- Arieli A, Donchin O, Aertsen A, Bergman H, Gribova A, Grinvald A, Vaadia E (1996b) The impact of ongoing cortical activity on evoked potentials and behavioral responses in the awake behaving monkey. *Soc Neurosci Abstr* 22:2022

- Arndt M, Aertsen A, Abeles M (1994a) Development of reverberating synfire chains in random networks and their potential functional role. In: Proc 17th Ann Meeting Europ Neurosci Assoc, p 11. Oxford Univ Press
- Arndt M, Aertsen A, Abeles M (1994b) The development of synfire chains in random networks as a manifestation of diffusion of synchronized activity. In: Göttingen Neurobiology Report 1994, p 562. Elsner N, Breer H (eds). Stuttgart, New York: Thieme
- Arndt M, Aertsen A, Abeles M (1994c) The potential functional role of reverberating synfire chains developing in randomly connected neural networks. Soc Neurosci Abstr 20: 1395
- Bernander O, Koch C, Usher M (1994) The effect of synchronized inputs at the single neuron level. Neural Comp 6:622-641
- Bienenstock, E. (1991) Notes on the growth of a »composition machine«. In: Contributions to Interdiscipl Workshop on Compositionality in Cognition and Neural Models, pp. 1-19. Asnieres sur Oise (Fr)
- Braitenberg V (1983) The cerebellum revisited. J Theoret Neurobiol 2:237-241.
- Braitenberg V, Heck D, Sultan F (1997) The detection and generation of sequences as a key to cerebellar function: Experiments and theory. Behavioral and Brain Sciences (in press)
- Diesmann M, Gewaltig M-O, Aertsen A (1995b) SYNOD: An Environment for Neural Systems Simulations. Technical Report GC-AA/95-3, The Weizmann Institute of Science
- Diesmann M, Gewaltig M-O, Aertsen A (1996) Characterization of synfire activity by propagating »pulse packets«. In: Computational Neuroscience – Trends in Research 1995, pp 59-64. Bower J (ed). San Diego: Academic Press
- Gewaltig M-O, Diesmann M, Aertsen A, Abeles M (1994) A realistic and computationally efficient model of cortical pyramidal neurons. In: Proc 17th Ann Meeting Europ Neurosci Assoc, p 118. Oxford Univ Press
- Grün S, Aertsen A, Abeles M, Gerstein G, Palm G (1994) Behavior-related neuron group activity in the cortex. In: Proc 17th Meeting Europ Neurosci Assoc, p 11. Oxford Univ Press
- Grün S, Aertsen A, Vaadia E, Riehle A (1995) Behavior-related unitary events in cortical activity. In: Göttingen Neurobiol Rep, p554. Elsner N, Menzel R (eds), Thieme
- Grün S (1996) Dunitary Joint-Events in Multiple-Neuron Spiking Activity - Detection, Significance, and Interpretation. Harri Deutsch, Frankfurt.
- Heck D (1993a) Rat cerebellar cortex in vitro responds specifically to moving stimuli. Neurosci Lett 157:95-98.
- Heck D (1993b) Specific responses of the cerebellar cortex to moving stimuli. In: Brain Theory: Spacio-Temporal Aspects of Brain Function (Aertsen A, ed), pp 127-130. Amsterdam: Elsevier.
- Heck D (1994) Investigating dynamic aspects of brain function in slice preparations: Spatiotemporal stimulus patterns generated with an easy to build multi-electrode array. J Neurosci Meth 58:81-87.
- Heck D (1995) Sequential stimulation of guinea pig cerebellar cortex in vitro strongly affects Purkinje cells via parallel fibers. Naturwissenschaften 82: 201-203
- Heck D (1996) Functional significance of cerebellar anatomy: Theory and experiment. In: Neurobiology: Ionic Channels, Neurons, and the Brain. Torre V, Conti F (eds), Plenum.
- Heck D, Braitenberg V (1993) Specific responses of rat cerebellar cortex to moving input: Dependence of distance covered by the movement. Soci Neurosci Abstr 19:1589

- Hellwig B, Schüz A, Aertsen A (1994) Synapses on axon collaterals of pyramidal cells are spaced at random intervals: A Golgi study in the mouse cerebral cortex. *Biol Cybern* 71: 1-12
- Leuchtenberg P, Aertsen A, Lohmann H (1995) Branching patterns of cortical axons reveal simple probabilistic construction rules. In: *Göttingen Neurobiology Report 1995*, p 551. Elsner N, Menzel R (eds). Stuttgart, New York: Thieme
- Ramon Y Cajal S (1911) *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Vol. II. Paris: A. Maloine.
- Riehle A, Seal J, Requin J, Grün S, Aertsen A (1995) Multi-electrode recording of neuronal activity in the motor cortex: Evidence for changes in the functional coupling between neurons. In: *Supercomputers in brain research: from tomography to neural networks*, pp 281-288. Herrmann H et al. (eds), World Sci Publ
- Riehle A, Grün S, Aertsen A, Requin J (1996) Signatures of dynamic cell assemblies in monkey motor cortex. In: *Artificial Neural Networks – ICANN96*, pp 673-678. Von der Malsburg C, Von Seelen W, Vorbrüggen JC, Sendhoff B (eds). Berlin: Springer
- Rotter S (1994) Wechselwirkende stochastische Punktprozesse als Modell für neuronale Aktivität im Neocortex der Säugetiere. Harri Deutsch, Frankfurt.
- Rotter S (1996) Biophysical aspects of cortical networks. In: *Neurobiology: Ionic Channels, Neurons, and the Brain*, pp 355-369. Torre V, Conti F (eds), Plenum.
- Rotter S, Aertsen A (1996a) Neuronal point processes in the neocortex: A linear model based on »current balance«. In: *ECMBM96 – Proc 3rd Europ Conf on Math Applied to Biol and Med*, p 193. Heidelberg
- Rotter S, Aertsen A (1996b) How the cortex stabilizes low firing rates. In: *Göttingen Neurobiology Report 1996*, p 472. Elsner N, Schnitzler H-U (eds). Stuttgart, New York: Thieme
- Rotter S, Heck D, Aertsen A (1996) Spatio-temporal patterns of activity in cortical networks. In: *Computational Neuroscience – Trends in Research 1995*, pp 261-266. Bower J (ed). San Diego: Academic Press
- Shadlen MN, Newsome WT (1994) Noise, neural codes and cortical organization. *Current Op Neurobiol* 4:569-579
- Vaadia E, Haalman I, Abeles M, Bergman H, Prut Y, Slovin H, Aertsen A (1995a) Dynamics of neuronal interactions in monkey cortex in relation to behavioral events. *Nature* 373:515-518
- Vaadia E, Aertsen A, Nelken I (1995b) »Dynamics of neuronal interactions« cannot be explained by »neuronal transients«. *Proc R Soc Lond B* 261: 407-410