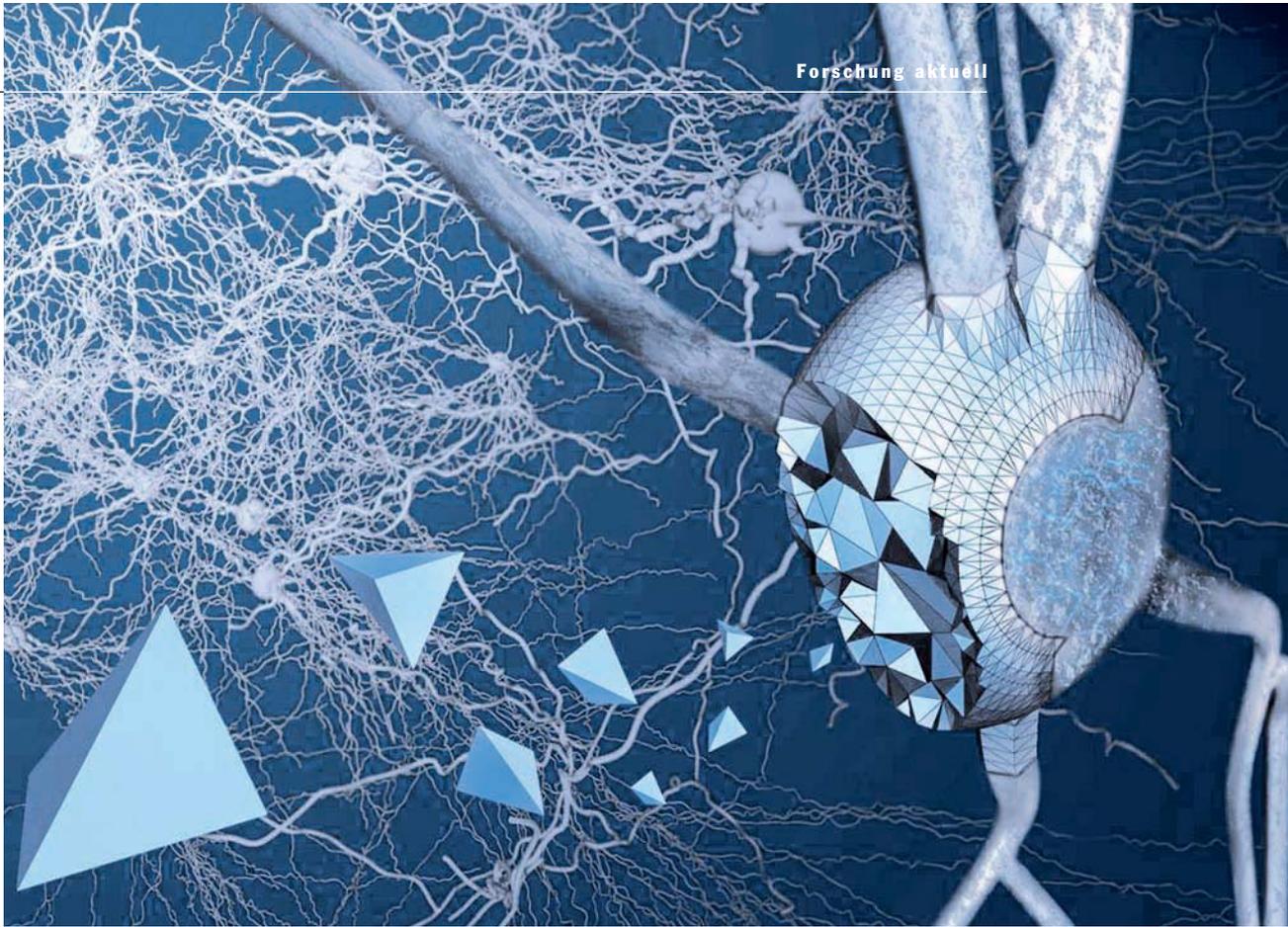


Dreidimensionales Netzwerk aus Nervenzellen: Von der Biologie zum mathematischen Modell bis hin zur Umsetzung am Rechner.



So filigran und so komplex

Von der Struktur zur Funktion einzelner Nervenzellen

Es gibt verschiedene Wege, sich der Komplexität des Gehirns zu nähern. Schon die Betrachtung einzelner Nervenzellen in ihrer filigranen Schönheit wirft Fragen auf, die nur in Teamarbeit zwischen Mathematikern, Informatikern und Neurowissenschaftlern gelöst werden können. Unsere Computational-Neuroscience-Gruppe dringt dabei tief in die Vorgänge innerhalb einzelner Nervenzellen vor. Das gelingt durch Simulationen mit realitätsgetreuen Zellstrukturen, die aus Mikroskopie-Daten stammen.

Nervenzellen besitzen hochkomplexe und filigrane Strukturen. Sie gleichen einem Baum mit einer verzweigten Krone (dem Zellkörper mit Dendriten) und einem soliden Stamm mit einem feinen Wurzelwerk (dem Axon mit zahlreichen Axonenden). Nervenzellen oder Neuronen kommunizieren untereinander durch elektrische Signale, die an den Dendriten eingeht und über den Zellkörper und das Axon zu Verknüpfungsstellen (Synapsen) mit weiteren Nervenzellen übertragen werden. Das Gehirn besteht aus über 100 Milliarden Neuronen. Jedes einzelne besitzt über 100 Synapsen. Wie die Kommunikation zwischen Neuronen in diesem komplexen Geflecht abläuft, wie Sinneswahrnehmungen verarbeitet werden oder gar komplexe Prozesse, wie Lernen und Erinnerung, ist Gegenstand der Neurowissenschaften.

Was passiert in der Nervenzelle?

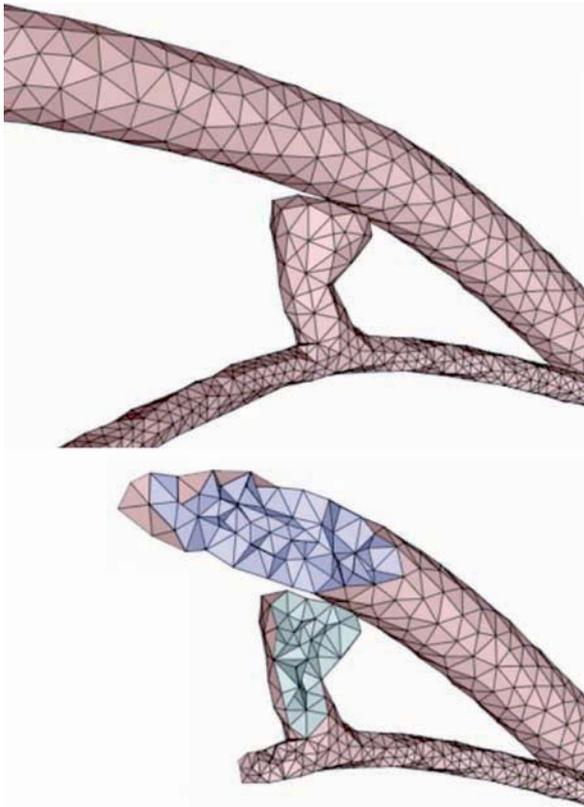
Aber wie gelangen wir zu dem Verständnis eines solch komplexen Netzwerks? Wie können wir die wichtigen Eigenschaften von Nervenzellen identifizieren?

Es gibt viele Ansätze, diese grundlegenden Fragen zu beantworten. Unsere Computational-Neuroscience-Gruppe an dem von Prof. Gabriel Wittum geleiteten Goethe-Zentrum für wissenschaftliches Rechnen (G-CSC) lässt sich dabei von der Faszination leiten, die von einzelnen Nervenzellen ausgeht. Wir erforschen Methoden der Modellierung und Simulation, die man auf die Signalverarbeitung in einzelnen Nervenzellen und kleinen Netzwerken anwenden kann. Mit der Zusammenführung verschiedener Disziplinen wie Mathematik, Informatik und Physik auf der einen Seite

von Gillian Queisser



Fein verästelt: Pyramidenzelle aus dem CA1-Hippocampus einer Ratte, erzeugt mit dem am G-CSC entwickelten Neuronen-Generator NeuGen. www.neugen.org



■ Oberflächen- und Volumengitter einer »mathematischen Nervenzelle«. Auf diesen Morphologie-Repräsentationen können detaillierte dreidimensionale Simulationen gerechnet werden.

und Neurobiologie und Medizin auf der anderen Seite entsteht eine Basis, die einen detaillierten Blick auf die Funktionsweise von Nervenzellen ermöglicht.

Ausgangspunkt unserer Arbeit ist die wunderschöne geometrische und prozessregulierende Vielfalt von Nervenzellen. Um detaillierte Rekonstruktionen einzelner Zellen und ihrer Organellen zu erzeugen, verwenden wir Methoden aus der Mathematik und Informatik. Im nächsten Schritt entwickeln wir physikalisch-mathematische Modelle, die eine möglichst realistische Simulation der zellulären Prozesse in den rekonstruierten Organellen erlauben. Als Grundlage dienen Mikroskopie-Daten und experimentelle Daten aus der Neurobiologie und Medizin.

Welche Prozesse sind für die Modulation einer Nervenzelle von Bedeutung? Da sind zunächst die Eigen-

■ Ausbreitung eines Aktionspotenzials entlang einer verzweigten neuronalen Struktur. Ausgelöst wird der Stimulus am Zweig rechts unten und wird durch Öffnung spezifischer Ionenkanäle entlang des Axons getragen.

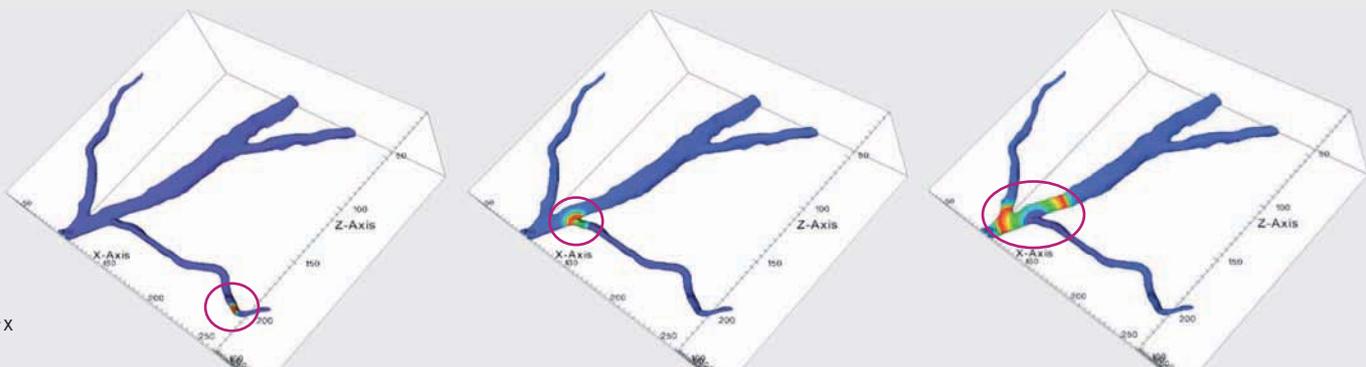
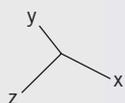
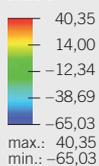
schaften der Plasmamembran: Sie schirmt den Innenraum der Zelle vom Außenraum selektiv ab, empfängt elektrische Signale und gibt sie an verbundene Zellen weiter. Parallel zum elektrischen Signal werden weitere Prozesse in der Zelle aktiviert, wobei das Auslösen einer Kalzium-Welle von besonderem Interesse ist. Sie breitet sich von den synaptischen Endknöpfchen aus, bis sie zum Zellkern gelangt. Dort bewirken solche Signale, dass die in der DNA gespeicherte Information abgelesen und wichtige Proteine hergestellt werden können. Diese Proteine ermöglichen das Überleben und die Weiterentwicklung der Zelle. Da solche Prozesse im Alter oder unter pathologischen Bedingungen verändert werden oder zum Stillstand kommen, ist es von großem Interesse, diese Signalwege zu verstehen.

Ist man in der Lage, die zeitliche und räumliche Entwicklung eines neuronalen Prozesses in einer Zelle durch Modellgleichungen zu beschreiben, müssen diese im nächsten Schritt gelöst werden. Eine analytische Lösung ist meist nicht möglich, da die dreidimensionalen neuronalen Strukturen und die Signalverarbeitung zu komplex sind. Deshalb entwickeln Wittum und seine Arbeitsgruppe seit Jahrzehnten numerische Methoden und integrieren sie in die Simulationsplattform uG.¹¹ Dies ist essenziell, um Lösungen der Modellgleichungen berechnen zu können. Mit der Expertise in Geometrierekonstruktion, Modellentwicklung und dem Lösen der Modellgleichungen wirft unsere Gruppe einen genauen Blick auf Einzelzellen und deren Zellkerne.

Vom natürlichen Vorbild zur rekonstruierten Zelle

Die Grundlage aller detaillierten dreidimensionalen Modelle ist das realistisch rekonstruierte Rechengebiet. Dieses Rechengebiet lässt sich als ein Gitter darstellen, welches eine endliche Anzahl von Punkten im Raum besitzt. Miteinander verbunden bilden sie beispielsweise ein Tetraedergitter. ■ In den Neurowissenschaften kommen Strukturinformationen aus Mikroskopie-Aufnahmen. Hier existieren unterschiedlichste Techniken: Licht- oder Konfokal-Mikroskopie, die stärker ins Detail gehende 2-Photonen- und Elektronen-Mikroskopie. Allen diesen Mikroskopie-Techniken ist gemeinsam, dass sie Bilder aus dreidimensionalen Voxeln mit verschiedenen Grautönen erzeugen. Will man aus diesen Mikroskopie-Aufnahmen ein Gitter generieren, das die Struktur des aufgenommenen Objekts, etwa einer Nervenzelle oder eines Zellkerns, realistisch darstellt, benötigt man Konzepte und Techniken aus Mathematik und Informatik. Wo das menschliche Auge sofort die Plasmamembran einer Nervenzelle im Bild

Pseudocolor:
(Var) sample
scalars



entdeckt, ist der Computer »blind«. Um dem Rechner beizubringen, wie er Zellstrukturen erkennt, verwenden wir Methoden aus der Bildverarbeitung. Für diese Zwecke entwickelt die Gruppe von Gabriel Wittum seit 2005 eine spezialisierte Software, den »Neuronen Rekonstruktionsalgorithmus NeuRA«. ^{12/} Diese Software bereitet die mikroskopischen Rohdaten so auf, dass der Rechner Zellstrukturen automatisch erkennt und daraus detailgetreue »mathematische Zellen« macht. ^{13/} Auf diesen Zellen kann ein Modell aufgesetzt und können anschließend verschiedene Simulationen durchgeführt werden.

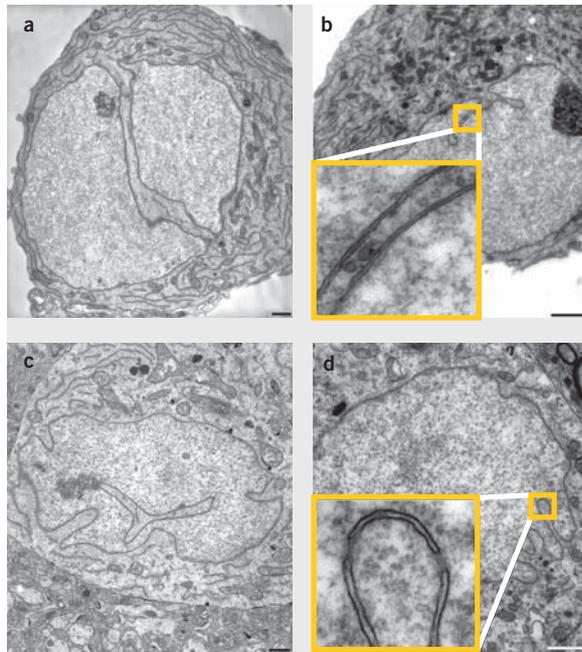
Aktionspotenziale in Zeitlupe

Neuronen kommunizieren mit ihren Nachbarzellen über Aktionspotenziale. Das sind elektrische Reize, die am Axon entlang und über Synapsen zu verbundenen Zellen weitergegeben werden. Ein Aktionspotential entsteht durch ein zeitlich und räumlich koordiniertes Feuerwerk aus elektrischen Impulsen im Dendritenbaum. Es bewirkt, dass sich am Axon Ionenkanäle für Natrium- und Kalium-Ionen öffnen beziehungsweise schließen. Die Eigenschaften dieser zwei Kanäle wurden von Allan Lloyd Hodgkin und Andrew Fielding Huxley in den 1950er Jahren in mathematische Gleichungen gegossen, wofür sie später den Nobelpreis erhielten. Bis heute sind die Hodgkin-Huxley-Gleichungen das Fundament für die theoretische Beschreibung von Aktionspotenzialen.

Während es anfangs mit diesen Methoden noch nicht möglich war, die räumliche Ausbreitung des Aktionspotenzials zu verfolgen, wurde das Modell später weiterentwickelt. Einen weiteren Schritt unternahm am G-CSC Konstantinos Xylouris, Gabriel Wittum und ich, als wir, basierend auf rekonstruierten Zelloberflächen, ein volles 3D-Modell für elektrische Signalleitung entwickelten. ^{13/} Damit wurde es zum ersten Mal möglich, ein Aktionspotenzial auf der Zellmembran in Zeitlupe zu verfolgen. ^{14/} Das entwickelte 3D-Modell ist zusätzlich in der Lage, den Intra- und Extrazellulärraum zu erfassen. Dies ermöglicht die direkte Verbindung zwischen der elektrischen Signalverarbeitung auf der Plasmamembran mit intra- und extrazellulären Prozessen wie der Ausbreitung von Kalzium-Signalen im Innern oder elektrischen Feldeffekten im Außenraum.

Selten ist ein Zellkern rund: warum?

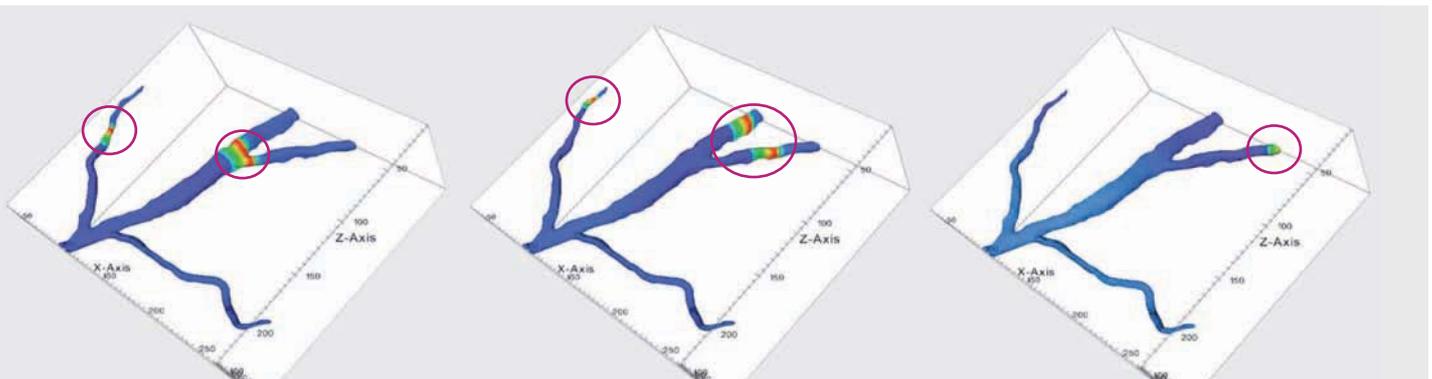
Die klassische Schulbuch-Darstellung des Zellkerns einer Nervenzelle ist rund. Doch elektronenmikroskopische (EM) Aufnahmen von Zellkernen aus dem Hippocampus von Ratten zeigten auffällige Strukturen der

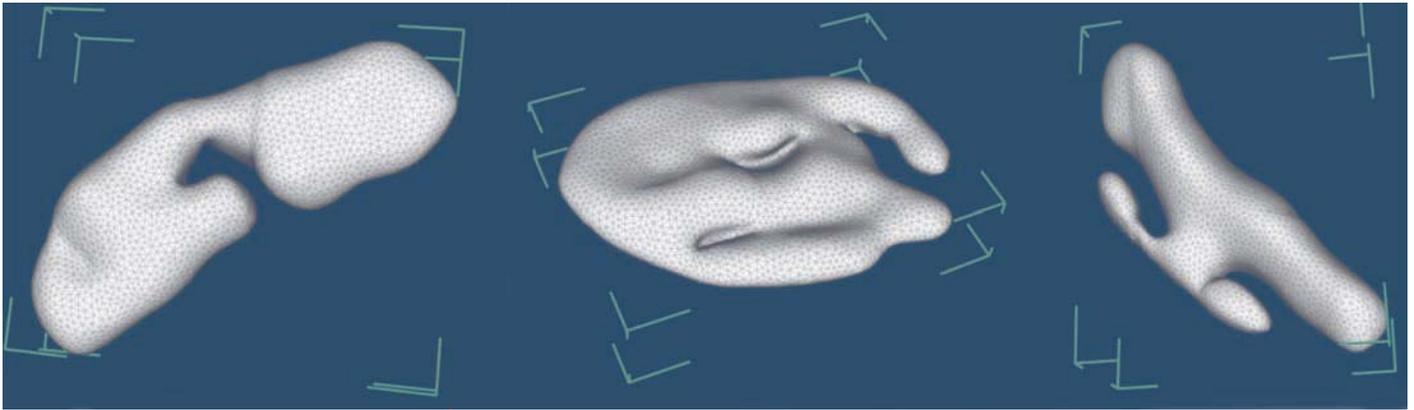


^{14/} Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Zellkernen aus dem Hippocampus einer Ratte. Zu sehen sind ungewöhnliche Membranstrukturen und die Tatsache, dass Zellkerne niemals ganz rund sind.

Kernmembran. ^{14/} Die aus Prof. Hilmar Badings Labor in Heidelberg stammenden Aufnahmen warfen Fragen auf. Welche dreidimensionalen Formen besitzt der Zellkern? Dies war aus den zweidimensionalen EM-Schnitten nicht sichtbar. Warum ist der Zellkern nicht rund? Welche Auswirkungen hat diese strukturelle Gegebenheit auf das intrazelluläre Verhalten der Zelle? Von einem energetischen Standpunkt gesehen ist eine kugelförmige Struktur optimal. Wenn der Kern also komplexe Formen aufweist, muss sich der »Aufwand« für die Zelle, diese Kernstrukturen zu bilden und zu erhalten, aus irgendeinem Grund lohnen. Dieser Frage gingen wir – das Bading-Labor in Heidelberg sowie Gabriel Wittum und ich vom G-CSC – mithilfe der Modellierung und Simulation auf den Grund.

Zunächst mussten wir dreidimensionale Geometrien einzelner Zellkerne gewinnen. Hierzu wurden spezielle Mikroskopie-Daten mit einem konfokalen Lasermikroskop aufgenommen. Nach einer Bearbeitung mit den im »Neuron Reconstruction Algorithm« (NeuRA) enthaltenen Bildverarbeitungs- und Rekonstruktionsmethoden erhielten wir räumliche Oberflächengitter vieler verschiedener Zellkerne. ^{14/} Wir stellten fest: Jeder der über 100 rekonstruierten Kerne wies eine unterschiedlich eingefaltete Form auf. ^{15/} Allem Anschein nach ist die Kernmorphologie so etwas wie der Kern-Fingerabdruck, jede für sich ein Unikat. Aus diesen Rekonstruktionen ließ sich bestätigen, dass Zellkerne kei-





■ Mit dem »Neuron Reconstruction Algorithm« (NeuRA) rekonstruierte Zellkerne. Die Geometrien einzelner Zellkerne sind von Kern zu Kern so unterschiedlich, dass man sie als den Fingerabdruck von Zellkernen bezeichnen könnte. Sie weisen komplexe eingefaltete Strukturen auf, welche in der Lage sind, Kalzium-Signale zu regulieren.

ne kugelförmige Struktur besitzen, sondern komplexe und energetisch aufwendige Morphologien aufweisen.

Warum betreibt die Zelle diesen Aufwand? Unsere Vermutung: Die Zelle beeinflusst so die Signalverarbeitung im Zellkern. Dabei ist Kalzium der prominenteste »Signalträger« in Nervenzellen. Kalzium-Ionen können über die zelluläre Plasmamembran in und aus der Zelle befördert werden, in Mitochondrien und dem Endoplasmatischen Retikulum (ER) gespeichert werden und im Zytosol durch die Zelle diffundieren. Über einen hochkomplexen Kalzium-Austauschmechanismus generiert die Zelle ein Kalzium-Signal, das sich von den Synapsen bis in den Zellkern ausbreitet. Innerhalb des Zellkerns aktiviert Kalzium dann eine biochemische Reaktionskaskade, welche wiederum die Aktivierung verschiedener Gene steuert. Kalzium ist also wesentlich am Leben und den Veränderungen einzelner Zellen beteiligt.

Deshalb lag es nahe, das Verhalten von Kalzium-Signalen in unterschiedlich geformten Zellkernen zu untersuchen. Im Zusammenspiel zwischen Simulation und Experiment konnten wir schließlich zeigen, wie die Zelle durch Veränderung ihrer Kernmorphologie die Möglichkeit besitzt, Kalzium-Signale zu verändern^{15/}, ein Prozess, den wir »Morphology Modulation« getauft haben. Das Modell zeigte: Eingefaltete Zellkerne sind sehr gut geeignet, hochfrequente Kalzium-Signale aufzulösen (Signal Detectors), wohingegen nicht eingefaltete Kerne ein hochfrequentes Signal

integrieren (Signal Integrators). Das Zusammenspiel zwischen Morphologie und Signalverarbeitung ist ein wesentlicher Bestandteil zellulärer Funktionalität. Das Entstehen neuer Synapsen, das Spinewachstum, und Synapsenabbau sind bekannte Prozesse, welche die Morphologie von Zellen wesentlich verändern und vermutlich stark beim Lernen und bei der Gedächtnisbildung beteiligt sind. Dieses Spektrum der zellulären Funktionsweise kann erst dann von einem Modell abgedeckt werden, wenn es die detaillierte Morphologie von Zellen beinhaltet.

Starke Brücken zwischen Theorie und Experiment

Längst ist bekannt, wie komplex unser Gehirn wirkt. Keine wissenschaftliche Methode wird ohne kreative Ideen in die Nähe von Antworten gelangen, keine wissenschaftliche Disziplin wird im Alleingang neue Wege bestreiten können. Erfolgreich sein kann nur ein vielfältiger, kreativer und Disziplinen übergreifender Ansatz. Das G-CSC setzt sich deshalb für starke Brücken zwischen Theorie und Experiment ein. Starke Brücken benötigen Fachwissen aus unterschiedlichen Disziplinen und müssen von gegenüberliegenden Seiten gebaut und verbunden werden. Es reicht deshalb nicht aus, als Mathematiker neurowissenschaftliche Experimente durchführen zu können; es reicht auch nicht aus, als Neurobiologe Grundlagen der Modellierung zu beherrschen. Disziplinen müssen aufeinander zugehen. ◆

Der Autor

Prof. Dr. Gillian Queisser, 30, ist Juniorprofessor für Computational Neuroscience am Goethe-Zentrum für wissenschaftliches Rechnen (G-CSC). Er studierte und promovierte in Mathematik an der Universität Heidelberg. Anschließend leitete er eine Arbeitsgruppe am Exzellenzcluster CellNetworks in Heidelberg, bevor er im vergangenen Jahr den Ruf auf eine Juniorprofessur an der Goethe-Universität annahm. Queisser entwickelt in seiner Forschung Methoden der Modellierung und Simulation, Modelle zur detaillierten Beschreibung neuronaler Prozesse wie elektrische Signalverarbeitung in Neuronen oder intrazelluläre Kalziumdynamiken, Software zur Generierung großer, detaillierter, neuronaler Netzwerke sowie Bildverarbeitungsverfahren zur automatischen Morphologie-rekonstruktion von Nervenzellen und Organellen.

Gillian.Queisser@gcsc.uni-frankfurt.de
<http://g-csc.de/~gqueisser/>

Anmerkungen

^{1/1} <http://atlas.gcsc.uni-frankfurt.de/~ug/>

^{1/2} www.neura.org

^{1/3} Xylouris, K., Queisser, G., and Wittum, G. (in press) *A Three-Dimensional Mathematical Model of Active Signal Processing in Axons*.

^{1/4} Queisser, G., Wittmann, M.,

Bading, H., and Wittum, G. (2008) *Filtering, reconstruction, and measurement of the geometry of nuclei from hippocampal neurons based on confocal microscopy data* Journal of Biomedical Optics 13, 014009.

^{1/5} Wittmann, M., Queisser, G., Eder, A., Wiegert, J. S., Bengtson, C. P.,

Hellwig, A., Wittum, G., and Bading, H. (2009) *Synaptic Activity Induces Dramatic Changes in the Geometry of the Cell Nucleus: Interplay Between Nuclear Structure, Histone H3 Phosphorylation, and Nuclear Calcium Signaling* The Journal of Neuroscience 29(47): 14 687–14 700.