

Der Dendriten-Kode

Der Biologe Hermann Cuntz erforscht die Anatomie von Nervenzellen – am Computer. Er hat die architektonischen Prinzipien von Dendriten entschlüsselt und kann mit einer einfachen Formel ihre Baumstruktur nachbilden.

VON CHRISTIANE GELITZ

AUF EINEN BLICK

Virtuelle Neuroanatomie

1 Die Struktur von Dendriten lässt sich mathematisch anhand von zwei Prinzipien nachbilden: der Optimierung von Materialkosten und Signalweiterleitung.

2 Die Zweigstruktur eines Neurons beeinflusst seine Funktion.

3 Aus der Verschaltung einer Nervenzelle lässt sich ihre Anatomie besser ableiten als davon, welche Funktion sie erfüllt.

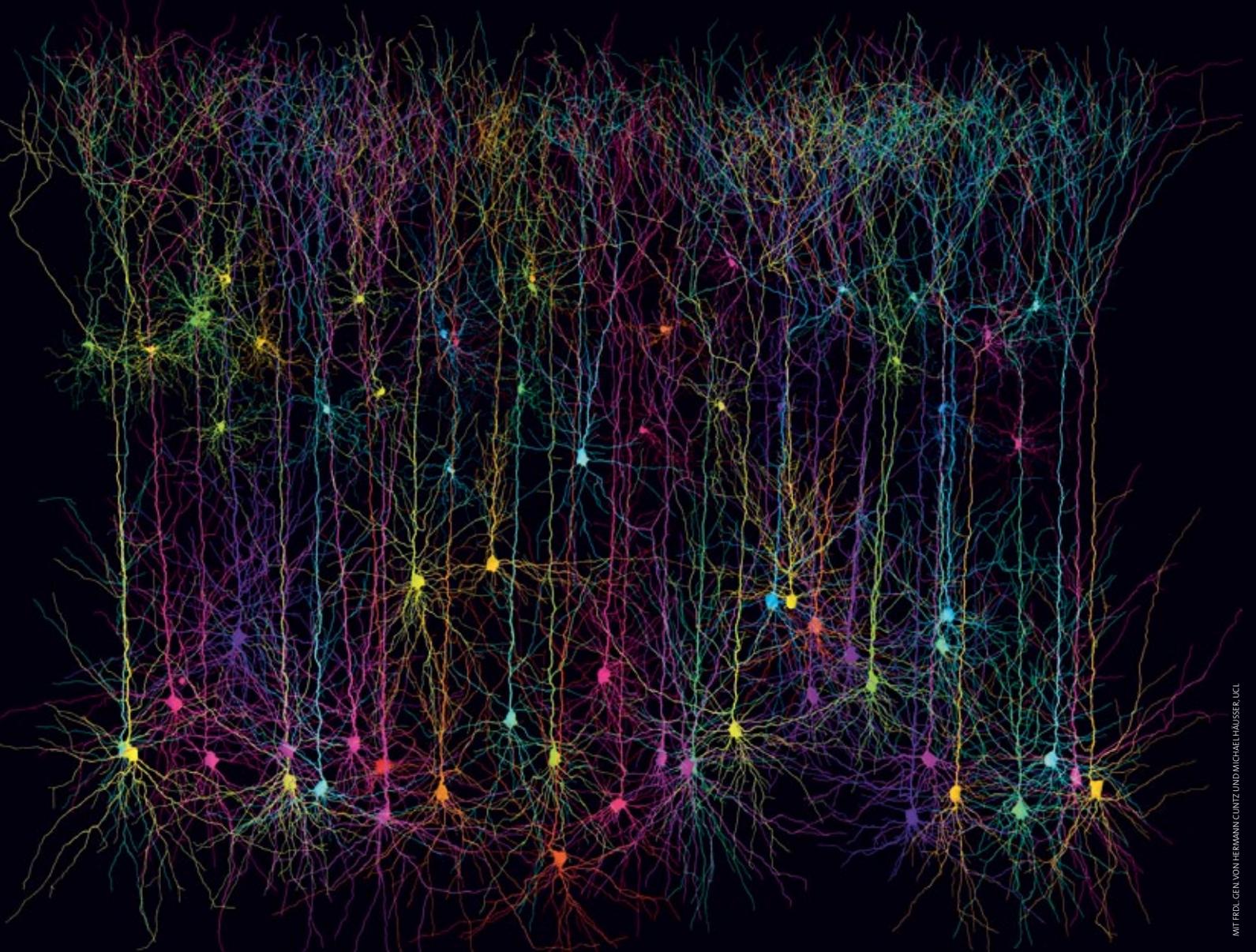
Universitätsklinikum Frankfurt, Haus 27, Zimmer Nr. 20. Kein Reagenzglas, kein Mikroskop, keine Versuchstiere. Nur eine Reihe computergenerierter Bilder von Nervenzellen, provisorisch mit Tesafilm am Schrank befestigt, deuten auf das Forschungsobjekt hin: das Neuron, Baustein des menschlichen Gehirns. Im Mai 2011 bezog der promovierte Biologe Hermann Cuntz hier sein neues Labor. Sein einziges Forschungsgerät: eine Workstation des Computerherstellers Dell mit acht Gigabyte Arbeitsspeicher. »Und mit einer gigantischen Grafikkarte«, ergänzt Cuntz. »Mehr brauchen wir nicht, um den Dendriten-Kode zu knacken.«

Den Computer habe ihm Michael Häusser vermacht, sein ehemaliger Chef am Neural Computation Lab des University College London. Fünf Jahre lang entwickelte Cuntz dort mathematische Formeln und Algorithmen, mit denen sich biologische Gesetze simulieren lassen. Jetzt baut er eine eigene Arbeitsgruppe auf, an der Schnittstelle zwischen dem Frankfurter

Institut für Klinische Neuroanatomie und dem benachbarten Ernst Strüngmann Institut für kognitive Neurowissenschaften, einem privat gestifteten Forschungsinstitut. Cuntz' Ziel: Jene Gesetze zu entschlüsseln und auf eine Formel zu bringen, mit deren Hilfe sich die Architektur einer Nervenzelle erklären lässt.

Dieses Rätsel beschäftigte den Neuropionier Santiago Ramón y Cajal (1852–1934) schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Der Nobelpreisträger des Jahres 1906 hatte drei anatomische Prinzipien von Dendriten formuliert: Zum einen optimieren Nervenzellen ihre »Materialkosten«, das heißt die Menge des nötigen Zytoplasmas, aus dem sie bestehen. Zum anderen gilt es, eintreffende Signale möglichst schnell von der Synapse zum Zellkörper zu transportieren. Und dabei müssen sie auch noch Platz sparen, denn der Raum im Schädel ist begrenzt, nicht zuletzt durch andere Nerven- und Gliazellen.

Viele von Ramón y Cajals Annahmen wurden inzwischen mit modernen statistischen Metho-



MIT FOLGEN VON HERMANN CUNTZ UND MICHAEL HÄUSSEL, UCL

den bestätigt. Doch wie wirken diese Prinzipien zusammen? Lässt sich aus ihnen wirklich die Baumstruktur von Dendriten erklären? Warum sind manche Neurone stark verästelt, während andere nur einige wenige, lange Zweige haben?

2004 fand Cuntz die Antwort, während er als Stipendiat an der Hebrew University in Jerusalem die morphologischen Prinzipien von Dendriten am Beispiel der Schmeißfliege untersuchte. Ausgehend von einem beliebigen Punkt, zum Beispiel dem Zellkörper, wächst der virtuelle Baum im Computermodell schrittweise von einem zum nächsten Zielpunkt, der künftigen Synapse. Dabei kann der Baum prinzipiell zwei Strategien verfolgen – ähnlich einem Fahrdienst, der seine Kunden an vielen verschiedenen Orten abholen und zu einem Veranstaltungsort bringen soll. Das eine Extrem wäre, eine Armada von Taxis bereitzustellen und jeden Fahrgast einzeln zu chauffieren. Das spart den Passagieren Zeit, kostet aber in der Summe viel Personal und Treibstoff. Für das Neuron bedeutet das: Zu je-

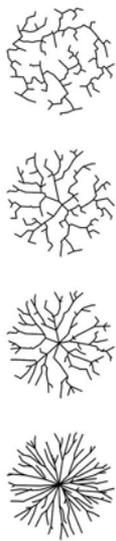
der anvisierten Kontaktstelle einen eigenen Dendritenzweig zu schicken, schlägt mit hohen Materialkosten zu Buche, optimiert aber die Leitgeschwindigkeit, weil die Impulse keinen Umweg in Kauf nehmen müssen.

Umgekehrt lassen sich die Kosten optimieren, wenn der Baum einen Zweig zu mehreren Kontaktstellen schickt – oder in unserem Beispiel ein Bus alle Gäste auf seiner Tour einsammelt. Das verkürzt die Gesamtstrecke und spart damit Sprit und Personal, doch die meisten Gäste verlieren viel Zeit, weil der Bus einen Zickzackkurs fährt, bevor er sie schließlich alle am Veranstaltungsort abliefern. Auf den Dendriten übertragen: Die Leitgeschwindigkeit bis zum Zellkörper ist deutlich länger, wenn die Zweige in Schlangenlinien verlaufen, als wenn jede künftige Synapse geradlinig angesteuert wird.

Die beiden Extreme kommen in der Biologie des Gehirns nicht vor; die Natur bewegt sich auf einem strategischen Mittelweg, ähnlich einem Fahrdienst mit mehr oder weniger großen

BUNTER NEURONENWALD
Das computergenerierte Bild künstlicher Pyramidenzellen gewann 2011 den Wellcome Image Award für technisch herausragende Bilder.

Santiago Ramón y Cajal (1852–1934) fand heraus, dass sich im menschlichen Gehirn unzählige einzelne Neurone zu einem Nervensystem verknüpfen. Dazu nutzte der spanische Mediziner eine von Camillo Golgi (1843–1926) entwickelte Färbetechnik. Gemeinsam erhielten die beiden 1906 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.



CUNTZ, H. ET AL. ONE RULE TO GROW THEM ALL: A GENERAL THEORY OF NEURONAL BRANCHING AND ITS PRACTICAL IMPLICATION. IN: PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY 6(8), 2010

STEIGENDE MATERIALKOSTEN

Die oberste Zweigstruktur entsteht, wenn die Signalleitungsgeschwindigkeit des virtuellen Dendriten unwichtig ist (Gewichtungsfaktor = 0). Die unterste Variante ergibt sich, wenn die Geschwindigkeit nahezu optimal sein soll (Faktor 0,9), während die Materialkosten praktisch keine Rolle spielen. Die zweite und dritte Struktur entstehen bei einer mittleren Gewichtung mit den Faktoren 0,3 und 0,6.



HERMANN CUNTZ
Der promovierte Biologe simuliert Dendriten am PC.

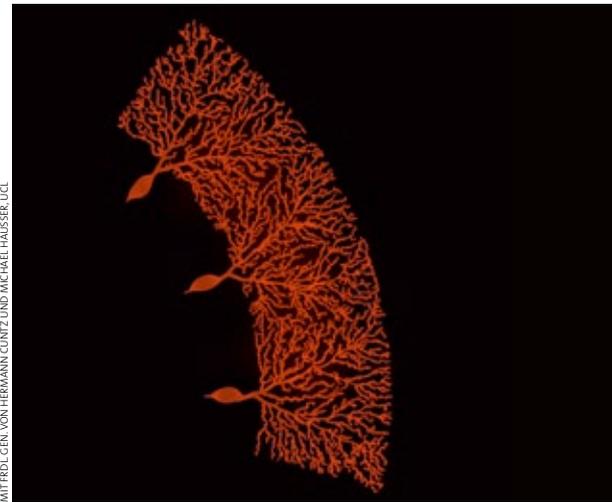
Transportmitteln. Mit einer denkbar einfachen Formel beschreibt Cuntz, wie die Route – der Dendritenbaum – zu Stande kommt: Ein einziger Gewichtungsfaktor bestimmt, wie stark die Leitgeschwindigkeit auf Kosten des Materialaufwands optimiert werden soll (siehe Abbildungen links). Ist der Faktor gleich null, ist die Geschwindigkeit egal, und allein die Optimierung der Materialkosten bestimmt das Wachstum (erste Abbildung von oben). In diesem Fall ist der Baum fein verästelt. Wäre der Gewichtungsfaktor unendlich groß, würde jede Synapse über einen eigenen Dendritenzweig mit dem Zellkörper verbunden.

Cuntz setzte die Formel in einen Algorithmus um und variierte die Größe des Gewichtungsfaktors. »Ich ging zuerst noch davon aus, weitere Parameter zu brauchen.« Doch das sei gar nicht nötig gewesen. Cuntz' Verdienst ist es, die beiden von Ramón y Cajal formulierten Optimierungsprinzipien in einer einfachen Formel verbunden und am Computer umgesetzt zu haben. Der Code bildet nun das Kernstück der *Trees toolbox*, eines von Cuntz entwickelten, für Forscher kostenlos verfügbaren Computerprogramms, mit dem sich das Wachstum von Dendritenbäumen simulieren lässt.

Baumstrukturen in 3-D

Zusätzlich verwendet Cuntz ein 3-D-Grafikprogramm, das die berechneten Pfade in bunte Bilder und einen dreidimensionalen Raum umsetzt. »Eine wissenschaftliche Funktion haben diese Bilder nicht«, räumt er schmunzelnd ein. »Aber sie helfen, die Wissenschaft zu verkaufen.« 2011 gewann er mit einem der computergenerierten Bilder (siehe S. 59) den Wellcome Image Award, einen Preis für technisch herausragende wissenschaftliche Bilder.

Dass die Formel die Realität korrekt abbildet, belegte der Biologe 2010 gemeinsam mit seinem ehemaligen Chef Michael Häusser sowie Alexander Borst, Direktor am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried, und dessen Kollegen Friedrich Förstner. Sie regulierten den Gewichtungsfaktor für die Leitgeschwindigkeit und konnten so die Baumstruktur verschiedener Neurone nachbilden, darunter Pyramiden-, Retina-, Purkinje- und Körnerzellen (siehe Bilder oben). Auch eine Analyse der statistischen Merkmale der genannten Neuronentypen bestätigte die Gültigkeit der Formel. Die Merkmale echter Dendriten, etwa die Pfadlängen und die Verzweigungswinkel, deckten sich mit denen der am Computer erzeugten Bäume.



MITTELDEN VON HERMANN CUNTZ UND MICHAEL HÄUSSER, UCL

Die Vergleichsneurone stammten von Ratten, Mäusen und Kaninchen, deren Zweigstruktur sich nicht von derjenigen menschlicher Nervenzellen unterscheidet.

Mit seiner neuen Arbeitsgruppe will Cuntz Ramón y Cajals dritten Parameter in die Formel integrieren: die Größe des verfügbaren Raums. Bislang definiert er eine willkürliche Grenze, innerhalb deren sich die virtuellen Dendriten ausbreiten können. Außerdem legt er willkürlich durch eine »Dichteverteilung« fest, in welcher Entfernung vom Ausgangspunkt die meisten Kontaktstellen liegen sollten.

Inzwischen könne er auf dieses Hilfsmittel verzichten, wie Cuntz in einer bislang unveröffentlichten Studie darlegt. Die Abbildungen künstlicher Neurone hängen noch neben seinem Schreibtisch; er wartet auf die Rückmeldung der Gutachter zu Teil 2 seiner Theorie: Man müsse nur wissen, an welcher Stelle die Axone der Nervenzellen liegen, von denen die Dendriten ihren Input bekommen. Wenn die Axone beispielsweise innerhalb einer neuronalen Schicht kreuz und quer verlaufen, ähneln die Dendriten, die Kontakte zu den Axonen knüpfen wollen, morphologisch den Dendriten der hippocampalen Körnerzelle (Bild oben, ganz rechts). Ob die computergenerierten Daten mit denen mikroskopischer Untersuchungen übereinstimmen, überprüft Cuntz jetzt gemeinsam mit Thomas Deller, Direktor der klinischen Neuroanatomie an der Universität Frankfurt.

Die Pyramidenzellen, die multifunktionalen »Standardneurone« der Großhirnrinde, beziehen ihren Input dagegen aus zwei neuronalen Schichten. Die signalgebenden Axone kreuzen die Pyramidenzelle also auf zwei Ebenen. »Deshalb hat die Pyramidenzelle ihre charakteristische Form mit zwei separaten Dendritenbau-



men«, erklärt Cuntz und deutet auf eine computergenerierte Abbildung (oben, zweite von rechts).

Beziehe man bei der Berechnung der Dendritenstruktur nun diese beiden Ebenen mit ein, brauche man keine künstliche Dichteverteilung mehr. Um zwei Schichten von Axonen miteinander zu verbinden, müsse die Zelle zwei Dendritenbäume ausbilden, einen apikalen (an der Spitze gelegenen) und einen basalen (nahe dem Zellkörper gelegenen). Das virtuelle Bäumchen sieht dann den realen Pyramidenzellen täuschend ähnlich.

Eine Frage der Verschaltung

»Und das führt uns zu einer spannenden Erkenntnis«, sagt Cuntz. »Die Anatomie einer Nervenzelle hängt von ihrer Verschaltung im Netzwerk ab. Sie lässt sich daraus besser vorhersagen als anhand ihrer Funktion.«

Den umgekehrten Weg verfolgen derzeit die deutsche Neurobiologe Klaus Stiefel vom japanischen Okinawa Institute of Science and Technology und Benjamin Torben-Nielsen von der Hebrew University in Jerusalem. Sie suchen nach derjenigen Form und Struktur, die eine bestimmte Funktion am besten erfüllt.

Dass die neuronale Architektur eng mit den elektrophysiologischen Eigenschaften einer Nervenzelle zusammenhängt, demonstrierte bereits in den 1950er Jahren der amerikanische Biologe Wilfrid Rall, einer der ersten großen Theoretiker in der Neurowissenschaften (siehe Kasten rechts). Er zeigte, dass man bei der mathematischen Modellierung neuronaler Prozesse die Anatomie einer Nervenzelle berücksichtigen muss. Legt man beispielsweise eine kugelförmige Nervenzelle zu Grunde, bei der alle Signale an einer Stelle einlaufen, lässt sich

die neuronale Informationsverarbeitung nicht mehr realitätsgetreu nachbilden. Die elektrophysiologischen Eigenschaften einer Nervenzelle – Grundlage der Signalleitung – hängen laut Rall offenbar davon ab, wie genau die Dendriten verästelt sind.

Die Anatomie bestimmt also mit, wie die eingehenden Signale verrechnet werden; darin stimmt Cuntz mit Rall überein. Eine einzelne Nervenzelle erlaube prinzipiell eine breite Palette möglicher Funktionen, je nachdem, was anatomisch optimiert wurde, Leitgeschwindigkeit oder Materialkosten.

Verfügt ein Dendrit über viele Direktverbindungen zwischen Synapse und Zellkörper, ist die Leitgeschwindigkeit hoch. Die nötigen Materialkosten leisten sich aber nur jene Neurone, die an Reaktionen beteiligt sind, bei denen es auf Geschwindigkeit ankommt. Außerdem sind die Dendriten Zweige in diesem Fall untereinander nicht oder nur wenig verbunden, so dass jeder von ihnen weit gehend unabhängig ope-

WEIT VERZWEIGT

Die unterschiedliche Anatomie dieser künstlichen Dendritenbäume beruht einzig auf einer unterschiedlichen Gewichtung der Optimierung von Materialkosten und Streckenlänge (von links nach rechts: Purkinjezellen im Kleinhirn, Amakrinzellen in der Retina, kortikale Pyramidenzellen und hippocampale Körnerzellen).

Computational Neuroscience (Theoretische Neurowissenschaften)

Das Forschungsgebiet verbindet Disziplinen wie Biologie, Mathematik und Informatik, um die Informationsverarbeitung im Nervensystem zu untersuchen. Wie verarbeitet eine Nervenzelle Reize? Wie kommunizieren neuronale Netzwerke miteinander? Um solche Fragen zu beantworten, bilden Neurotheoretiker biologische Prozesse in mathematischen Modellen ab, simulieren sie am Computer, treffen Vorhersagen und überprüfen diese wiederum an experimentellen Befunden. Um wenige Minuten neuronaler Funktion in einem Netzwerk von mehreren 100 000 Neuronen zu simulieren, also einigen Kubikmillimetern der Großhirnrinde, brauchen parallel rechnende Computer etwa an den Bernstein-Zentren in Freiburg und Tübingen mehrere Stunden.

(Nationales Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience, www.nncn.de)

Von Dendrit zu Dendrit

Die Rolle von Nervenfortsätzen bei der Informationsverarbeitung ist offenbar größer als gedacht. Lange Zeit vermuteten Neurobiologen, die Informationsverarbeitung sei allein den Eigenschaften von Synapsen zwischen Axonen und Dendriten sowie der neuronalen Vernetzung zu verdanken. Wie Hermann Cuntz und seine ehemaligen Kollegen vom Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried vor rund zehn Jahren nachwiesen, kommunizieren Dendriten verschiedener Nervenzellen aber auch untereinander. Erste Hinweise darauf gab es schon Mitte des vergangenen Jahrhunderts. 2002 beobachteten der heutige MPI-Direktor Alexander Borst und sein Kollege Jürgen Haag die Kommunikation zwischen Dendriten bei Schmeißfliegen, die bewegte Objekte in ihrer Umwelt registrierten. Cuntz, der damals bei Borst promovierte, demonstrierte im darauf folgenden Jahr per Computersimulation, dass die Kommunikation zwischen Dendriten zweier Zelltypen über elektrische Synapsen die unbewegte Umgebung »weichzeichnen« könne. So unterscheidet die Schmeißfliege die scharfen Konturen bewegter Objekte von einem statischen Hintergrund. Borst zufolge eröffnet diese Entdeckung neue Erkenntnisse darüber, wie Nervenzellen kommunizieren.

(Cuntz, H. et al.: Neural Image Processing by Dendritic Networks. In: Proceedings of the National Academy of Sciences 100, S. 11082–11085, 2003)

riert. Diese so genannte Kompartimentalisierung (Trennung von Bereichen) schränkt die Informationsverarbeitung innerhalb des Dendritenbaums ein, zum Beispiel bei hippocampalen Körnerzellen. Um wieder das Transportbeispiel zu bemühen: Ein eigenes Taxi leistet sich der Veranstalter nur für ausgewählte Gäste. Damit haben die VIPs kurze Fahrtzeiten, treffen aber erst am Veranstaltungsort aufeinander.

Ganz anders bei Massentransportmitteln, etwa einem Sonderzug zu einem Fußballspiel.

Hier tauschen sich die Passagiere schon auf der Anreise aus. Übersetzt in das neuronale Geschehen: Stark verästelte Dendriten verrechnen ihre Informationen miteinander, schon bevor sie am Zellkörper ankommen. Das ist zum Beispiel bei den Purkinje-Zellen im Kleinhirn der Fall, die unter anderem die Feinmotorik regulieren. Sie integrieren auf diese Weise mehr als 100 000 Inputs von anderen Zellen.

Lässt sich aus der Zahl der Synapsen auch auf die Zweigstruktur schließen? Die Antwort will Cuntz bei der großen Konferenz der Society for Neuroscience im November 2011 in Washington vorstellen. »Ein einfaches Potenzgesetz beschreibt das Verhältnis am besten«, verrät er.

Eines fehle jedoch noch in den mathematischen Modellen der Neuroanatomie – eine Formel, die Weg und Lage von Axonen beschreibt. Denn tatsächlich verlaufen diese oft nicht direkt von A nach B. Sie nehmen Umwege in Kauf, um Bündel zu bilden, ähnlich Kabeln, die man der Ordnung halber in einem gemeinsamen Trakt verlegt. Vielleicht spielt hier Ramón y Cajals Prinzip der Raumoptimierung eine Rolle, mutmaßt Cuntz. Auch dieses Rätsel gelte es noch zu lösen, um sich schließlich den größten Traum zu erfüllen: allein anhand der neuronalen Kontaktstellen die komplette Anatomie der beteiligten Neurone sowie ihre räumliche Lage zu rekonstruieren. »Daraus können wir dann auf alle Prinzipien schließen, die dem Schaltplan des Gehirns zu Grunde liegen.«

Christiane Gelitz ist Diplompsychologin und G&G-Redakteurin.

QUELLEN

Cuntz, H. et al.: One Rule to Grow Them All: A General Theory of Neuronal Branching and Its Practical Implication. In: PLoS Computational Biology 6, e1000877, 2010
Rall, W.: Electrophysiology of a Dendritic Neuron Model. In: Biophysical Journal 2, S. 145–167, 1962

WEBLINK

www.treestoolbox.org
Computerprogramm zur mathematisch-grafischen Simulation der Anatomie einer Zelle

