

Über Zeitverarbeitung in der MSO.

**Modellierung der neuronalen Prozesse in der Medialen
Superioren Olive.**

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaften
vorgelegt beim Fachbereich 15
der Johann Wolfgang Goethe – Universität
Frankfurt am Main**

**von Claus Weiland
aus Offenbach am Main**

**Frankfurt 2004
DF1**

**Vom Fachbereich Biologie und Informatik (15) der Johann Wolfgang
Goethe – Universität als Dissertation angenommen.**

Dekan: Prof. Dr. Heinz D. Osiewacz
Gutachter: PD Dr. Wolfgang Plassmann
Prof. Dr. Christian Winter

Datum der Disputation:

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	7
2. Modellierung der Peripherie	11
2.1. Vorverarbeitung und Charakterisierung der Signale	11
2.2. Carneys Modell des auditorischen Nerven	12
2.3. Die Filterbank als Modell für die Basilarmembran	13
2.4. Die Synapse zwischen innerer Haarzelle und auditorischem Nerven	15
2.5. Darstellung des Signals als Spike Train	16
3. Compartmental Modeling	21
3.1. Das Hodgkin-Huxley Modell	21
3.2. Modellierung der AVCN- und MSO-Zellen	25
3.3. Compartmental Modeling I	30
4. Resultate der Simulationsstudien der MSO-Modelle	35
4.1. Point Neuron und Inhibition	35
4.2. Compartmental Model II: Topographie der Inhibition	38
5. Diskussion	41
A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung	45
A.1. Background und Implementierungsdetails	45
A.2. Numerik und Parallele Berechnung	47
Literaturverzeichnis	57

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1.1. Das Jeffress Modell für die Codierung von ITDs	8
2.1. Die Berechnung von ITDs	12
2.2. Überblick über die Modellierung des auditorischen Pfads nach Carney	14
2.3. Diffusionsmodell für die IHC/AN-Synapse.	15
2.4. Modellierung des Spike Trains	18
2.5. Darstellung von Antwortraten im AN	19
3.1. Hodgkin-Huxley Modell: Äquivalentschaltkreis und Aktionspotential	21
3.2. Vergleich des Hodgkin-Huxley Modells mit Rothmans Bushy-Zellmodell	26
3.3. Bushy-Zellmodell en Détail	27
3.4. Modellierung des synaptischen Potentials	29
3.5. Compartmental Model (CM): Äquivalentschaltkreis und Dynamik des Potentials	31
4.1. Point Neuron (PN) und Effekt der Inhibition	35
4.2. Spikeaktivität des PN bei unterschiedlicher Intensität	36
4.3. Spikeaktivität des PN in unterschiedlichen Frequenzbändern	37
4.4. Vergleich der Spikeraten von PN und CM	38
4.5. Empirische und Modelldaten	39
4.6. CM: Dendritische Low-Pass Filterung und Effekt der Morphologie	40
5.1. CM: Rasterplot und Interspike-Intervall	42
5.2. CM: Poisson-Analyse und Spike-Reliability	43
A.1. \vee -Struktur mit Branch Point	53
A.2. Speedups bei Berechnung unterschiedlicher CMs	54

Abbildungsverzeichnis

1. Einführung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit alternativen Modellen für die neuronalen Prozesse, die auditorischen Lokalisationsleistungen zugrunde liegen. Das prominenteste Modell für die neuronalen Grundlagen dieser Phänomene wurde in den 40er Jahren von L. Jeffress vorgeschlagen. Das Jeffressmodell (Abbildung 1.1) stellt ein neuronales Netzwerk vor, das durch systematisch angeordnete Detektorneurone (*Koinzidenzdetektoren*) interaurale Laufzeitunterschiede in beiden auditorischen Pfaden auswerten kann [Jef48].

Die das Netzwerk bildenden Koinzidenzdetektoren sollen nach diesem Modell für einen jeweils spezifischen Laufzeitunterschied maximale Aktivität zeigen. Da die Abstimmung der Detektoren im Konnektiv topographisch geordnet erfolgt, wird die Laufzeit aus dem vorgeschalteten Pfad in den Ort der aktivsten Zelle übersetzt ¹. Durch das Netzwerk erfolgt somit die Transformation eines Zeitcodes in Orts-Codierung.

Als in einer Reihe von Arbeiten Sensitivität für Koinzidenz bei Nervenzellen im auditorischen System empirisch belegt werden konnte [GB69, YC90], wurde das Modell paradigmatisch zur Interpretation der beteiligten Prozesse und Strukturen herangezogen. So konnten C. Carr und M. Konishi Koinzidenzdetektion durch bipolare Neuronen im *Nucleus laminaris* der Schleiereule (*Tyto alba*) belegen [CK90]. Morphologische und physiologische Befunde sprechen zudem für die Realisierung einer Delay-Line Architektur durch den vorgeschalteten *Nucleus magnocellularis* [CK88]. In Computersimulationen ließ sich weiter die funktionelle Bedeutung der Dendritenmorphologie der Bipolar-Zellen für die Koinzidenzdetektion darstellen [ASCR98] ².

Im Rahmen eines Diplom-Projekts wurde von uns Kritik am Jeffressmodell entwickelt [Wei97]. Insbesondere dort, wo es sich als Konkretisierung einer strikten Codierung durch Einzelzellen versteht, führen die Fragen nach Verlässlichkeit, Auflösungsvermögen und Robustheit des Codes zu Widersprüchen. Angeregt von Konzepten W. Heiligenbergs zur neuronalen Codierung [Hei87, BH88] und T. Kohonens Modellen zur Selbst-Organisation rezeptiver

¹In [Wei97] wird das Modell als Vorläufer der *Single Neuron Doctrine* H. Barlows [Bar53] rekonstruiert. Nach dieser wäre die Verarbeitung von Informationen durch MSO-Zellen strikt lokalisiert – nur einzelne Koinzidenzdetektoren wären selektiv aktiv. H. Wagner entwickelt unter expliziter Bezugnahme auf Barlow die Vorstellung, Koinzidenzdetektoren realisierten die logische Funktion eines *Exklusiven-Oders* [WT92]. Jeffress geht in seinem Text jedoch von Koaktivität benachbarter Detektoren aus, Lokalisationsleistungen erfolgen auf der Basis der überlagerten Antwort vieler Zellen: «...*This means that a pure tone of low frequency heard binaurally will innervate a considerable group of tertiary fibers, and that a shift in the direction of the source will shift mass of activity, adding many fibers and dropping many old ones...*» [Jef48].

²Die Studie von H. Agmon-Snir gilt als exemplarische Darstellung der reichhaltigen Verarbeitungsmöglichkeiten komplexer Nervenzellen [Seg98a, Koc99].

1. Einführung

Felder [Koh93] wurde in diesem Projekt ein einfaches Konzept für auditorische Lokalisationsphänomene entworfen, das die zu leistende Repräsentation des *Place Codes* durch den einzelnen Koinzidenzdetektor auf ein *Ensemble* kohärent aktiver Zellen verlagert.

Das Modell wurde im Arbeits- und Diskussionszusammenhang mit W. Plassmann und H. Rangol erweitert und in einer Reihe von Konferenzbeiträgen vorgestellt [WRP98, WRP99, Wei99].

Die Kritik am bestehenden Paradigma konzentrierte sich auf den Transfer der von Carr belegten Delay-Line-Struktur auf die entsprechenden Kerngebiete der Säuger, den *medial-superioren Olivenkern* (MSO) im *superior-olivaren Komplex* (SOC) der *Medulla*. In diesem Kerngebiet finden sich erste Konvergenzen der binauralen Pfade. Nach dem Nachweis von Delay-Sensitivität bipolarer Nervenzellen in der MSO durch J. Goldberg und P. Brown [GB69] sowie T. Yin und J. Chan [YC90], argumentiert besonders Yin für eine funktionelle Anordnung dieser Bipolar-Zellen zu einer *Raumkarte* [JSY88].

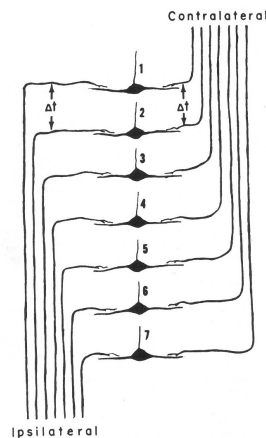


Abbildung 1.1.: Das Jeffress Modell für die Codierung von ITDs nach Goldberg und Brown [GB69]. Das Netzwerk besteht aus der geordneten Projektion aus ipsi- und contralateraler Peripherie in eine Schicht von Koinzidenzdetektor-Zellen. Die Detektoren zeigen maximale Aktivität auf excitatorischen Input aus beiden Pfaden innerhalb eines engen Zeitfensters.

Unsere Kritik an dem Konzept lässt sich wie folgt zusammenfassen: Sowohl die terminalen Endungen der olivopetalen Fasern aus dem AVCN als auch die Dendriten der bipolaren Zellen der MSO zeigen aufgefächerte und damit überlappende rezeptive bzw. innervierende Bereiche und widersprechen damit den nach dem Jeffress-Modell zu fordernden strikten geometrischen Relationen im Aufbau der MSO [SS74, Sch77]. Das Auflösungsvermögen für ITDs sollte nach dem Jeffress-Modell auf der Anzahl der Koinzidenzdetektoren basieren, individuelle Delays werden durch selektive Aktivität von Koinzidenzdetektoren repräsentiert. Wird die gegebene Anzahl der Zellen in der MSO betrachtet, können organismische Leistungen aus Verhaltensexperimenten mit dem Modell nur schwer erklärt werden.

Das Jeffress-Modell erweist sich zudem als inkompatibel mit im organismischen Ontogeneseprozess immer auftretenden Irregularitäten und topologi-

schen Abweichungen in der Ausbildung der Innervierung von Kerngebieten. Gestützt auf theoretische Überlegungen zu rezeptiven Feldern von Heiligenberg [Hei87, BH88] können die aus der morphologischen Struktur der MSO folgenden Unvereinbarkeiten mit dem Jeffress-Modell jedoch in produktive Eigenschaften eines Ensemble-Modells transformiert werden [WRP98].

Das vorgestellte Konzept führte uns in die Diskussion um Codierungsalternativen zum Jeffress-Modell, es zeigten sich jedoch bald deutliche Grenzen des Modells. Insbesondere die im Heiligenberg-Modell postulierte wechselseitige Abstimmung von Feuerraten zur Bildung des Populationscodes findet empirisch keine Entsprechung – bei Betrachtung von Bipolar-Zellen in MSO und nachgeschaltetem *Colliculus inferior* (IC) zeigt sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen maximaler Spikerate und Best-Delay³ [MP01].

In neueren Arbeiten der Gruppen um B. Grothe und D. McAlpine wird das Delay-Line Modell mit einiger Konsequenz angegriffen [MG03]. Zentrales Moment der Argumentation ist eine zusätzliche Afferenz der MSO aus einem weiteren Teilgebiet der Olive (MNTB). Diese ist für eine Reihe kleiner Säuger – z.B. *Meriones unguiculatus* – morphologisch nachgewiesen. Die intraolivare Afferenz bildet ausgeprägte inhibitorische (glycinerge) Synapsen [BBM⁺02]. Während die excitatorischen Synapsen in Übereinstimmung mit den Analysen Agmon-Snirs als in hinreichender elektrotonischer Distanz auf den Dendriten [ASCR98] der Bipolar-Zellen lokalisiert betrachtet werden können, bilden Afferenzen aus dem MNTB auf dem Soma oder in proximaler Lage *High security* Synapsen [Sch91].

Der Synapsentyp ermöglicht eine der contralateralen Excitation vorgängige Inhibition. Wesentlicher Effekt der Vorgängigkeit ist eine relative Verschiebung der Best-Delays der MSO-Zellen zur Präferenz contralateraler Delays. Bereits P. Joris, P. Smith und T. Yin räumten als engagierte Vertreter des Jeffress-Modells in ihrem Review «Coincidence Detection in the Auditory System: 50 Years after Jeffress» den *Bias* nach contralateral als Differenz zum ursprünglichen Konzept ein [JSY88], sahen aber ihr Grundprinzip für Funktion und Struktur der MSO nicht in Frage gestellt.

Die Infragestellung erfolgt nun nachhaltig durch Grothe und McAlpine: Nach der Analyse umfangreicher Ableitungen in MSO und IC [BBM⁺02, MP01] sehen sie die Differenz zur von Yin favorisierten *Space Map* um so stärker markiert, da die nach ihren Daten überwiegend von den Bipolar-Zellen präferierten Zeitdifferenzen einer Phasendifferenz von 45° entsprechen. Dies widerspricht nicht nur einer zur Repräsentation von Zeitunterschieden durch Einzelzellen notwendigen Aufteilung der Best-Delays, sondern liegt für die experimentell betrachteten Säuger *Cavia procellus* und *M. unguiculatus* aufgrund deren geringer Kopfgröße bei tiefen Frequenzen außerhalb des Bereichs physiologisch auftretender Delays.

Vor diesem Hintergrund ist die Frage nach der funktionellen Architektur der

³Koinzidenzdetektoren *funktionieren* als Richtungsdetektoren durch ihre Einbettung in die aus Delay-Lines gebildete Netzwerkstruktur. Individuell reagieren die Detektoren alle homogen auf Input in einem engen Zeitfenster.

1. Einführung

MSO und der durch sie realisierten Codierungsprozesse in der Perspektive auf einen Ensemblecode neu und sicher fundierter zu stellen. Eine Beantwortung wird in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht noch einmal versucht – in der abschließenden Diskussion wird dargelegt, warum hierzu Modelle allein nicht ausreichen und der weiteren Ergänzung durch die experimentellen Neurowissenschaften bedürfen (Kapitel 5).

Gegenstand dieser Arbeit sind also die Modellgrundlagen für ein tieferes Verständnis der Prozesse in den Bipolar-Zellen. Die Arbeit gliedert sich in einen dieses Thema diskutierenden Hauptteil sowie vorgelagerte Abschnitte, die die Modell-Komponenten zur Vorverarbeitung einführen. Wesentlicher Referenzpunkt für Letztere ist ein von Carney entwickeltes Modell, dass durch Integration einer Reihe früherer Modelle die Signaldarstellung im auditorischen Pfad bis zum AN leistet [Car93]. Unsere Intention richtet sich in diesen Abschnitten darauf, ein möglichst biologienahes Modell für die der MSO vorgeschalteten Verarbeitungsstufen zu implementieren. Im Gegensatz zum im Hauptteil vorgestellten MSO-Modell stellt dieser Teil keine originäre biowissenschaftliche Forschungsleistung dar. Carneys Modelle für Basiliarmembran, Innere Haarzelle und Auditorischen Nerven sind im wissenschaftlichen Diskurs insbesondere durch Implementierungen von M. Heinz [HCC99, ZHBC01] eingeführt und bekannt ⁴.

Für die Thesen Grothes und McAlpines liegt aus deren Gruppen eine Simulationsstudie vor [BBM⁺02], diese wird zunächst rekonstruiert und anschließend um die Dendriten der Bipolar-Zelle (nach Agmon-Snir wesentlich für die neuronale Verrechnung von Inputsignalen dieser Zellen) erweitert. Auf diesen Analysen liegt das Gewicht dieser Arbeit. Hier wird versucht, Synthesen aus den avanciertesten aktuellen Modellvorschlägen zu entwerfen. Auf Modellierungsebene werden die Thesen Grothes und McAlpines über die bislang auf das Soma reduzierte Studie mit dieser Arbeit auch mit *Compartmental Models* überprüft. Folgend an die kritische Diskussion der vorgestellten Thesen schließt im Anhang ein kurzer Überblick über die Parallelisierung der vorgestellten Modellsysteme an.

⁴Für eine Neu-Implementierung sprechen im wesentlichen Konsistenzgründe: Die Implementierung der Numerik entwickelte sich aus einem Forschungsprojekt, dessen Gegenstand die effiziente Berechnung der Prozesse von komplexen Nervenzellen mit ausgedehnten Dendriten auf Parallelrechnern war [Wei03]. Um die hier gewonnen Erkenntnisse und Techniken für das konkrete Forschungsfeld dieser Arbeit zu erschließen, wurde eine relativ homogene *Library* von auditorischen Modulen erstellt. Sämtliche Abbildungen in den folgenden Abschnitten, die das Verhalten auditorischer Modelle zeigen, wurden mit dieser Library erstellt.

2. Modellierung der Peripherie

2.1. Vorverarbeitung und Charakterisierung der Signale

Grundlegend für die Lokalisation von Schall sind Differenzen im Schallfeld an jedem Ohr. Nach der von Lord Rayleigh geprägten *Duplex Theorie* [Str07] weisen hochfrequente Komponenten eines Schallereignisses durch den *Schallschatten* des Kopfes eine interaurale Leveldifferenz (ILD) auf, die für Lokalisationsleistungen genutzt werden kann¹. Dagegen treten für langwellige Signale Beugungen durch den Schädel auf (abhängig von der Kopfgröße meist bei Signalen < 5 kHz), hier muss die interaural unterschiedliche Laufzeit (ITD) ausgewertet werden. Eine einfache Berechnung von ITDs ermöglicht die Modellannahme eines sphärischen Schädels in hinreichender Distanz². Berechnen lassen sich die ITDs dann auf der Basis des in Abbildung 2.1 dargestellten Koordinatensystems.

Die ITDs für einen gegebenen Winkel zur Schallquelle können berechnet werden durch den Winkel des der Schallquelle zugewandten Ohres (θ) und des abgewandten Ohres ($360^\circ - \theta$). Die Pfadlängendifferenz ergibt sich aus den Differenzen zwischen den Ohren L_1 und L_2 . Für das ITD gilt unter Einbeziehung der Ausbreitungsgeschwindigkeit im Medium (hier Luftschall $c \sim 340 \frac{m}{s}$):

$$ITD = \frac{L_1 + L_2}{c} \quad (2.1)$$

Nach Abbildung 2.1 lassen sich in Gleichung 2.1 unter Einbeziehung des Schädelradius r die geometrischen Substitutionen $L_1 = r * \sin \theta$ und $L_2 = r * \theta$ durchführen:

$$ITD = \frac{r}{c}(\theta + \sin \theta) \quad (2.2)$$

Gleichung 2.2 liefert die ITDs in Sekunden, diese sind für einen Schädelradius von ca. 9 cm in Abbildung 2.1 Rechts aufgetragen: Auf der Basis der nach

¹In der Literatur findet sich der Begriff *interaurale Intensitätsdifferenz* (IID) synonym zu ILD. Carlile kritisiert am synonymen Gebrauch dieser Begriffe zurecht, dass Differenzen im Schalldruckpegel beider Ohren verglichen werden (ILD) und nicht Schallenergiefluss pro Flächeneinheit [Car96].

²Als *hinreichend* lässt sich eine Distanz zur Schallquelle betrachten, die für eine effektiv planare Schallwelle sorgt. Dies gilt für Distanzen ab der Größenordnung des dreifachen Schädel-durchmessers.

2. Modellierung der Peripherie

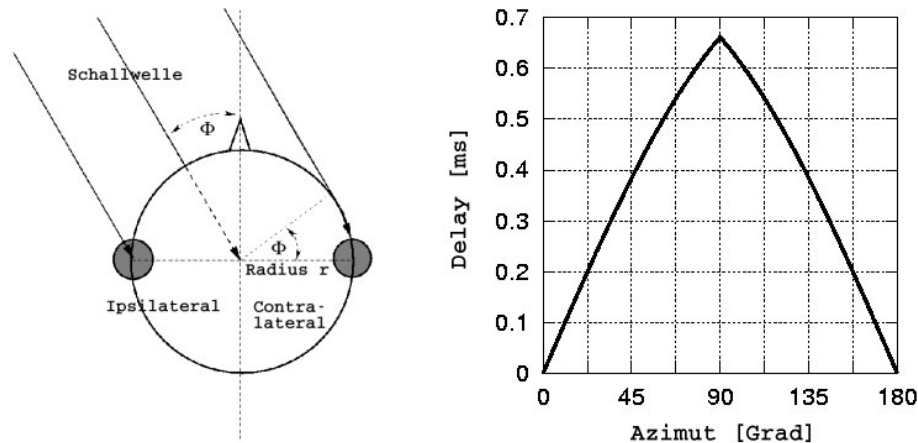


Abbildung 2.1.: Links: Skizze der topologischen Beziehungen für die Berechnung der ITDs. Dargestellt ist der sphärische Modellschädel und hier auftretende azimuthale Winkel θ als Grundlage der ITD-Berechnung nach Gleichung 2.2. Rechts: Übersicht über ITD-Verlauf als Funktion von θ , r beträgt für diese Darstellung 8.75 cm, approximiert den Verhältnissen beim Menschen (Vgl. [Sha74]).

Gleichung 2.2 ermittelten ITDs werden die Offsets der im folgenden Abschnitt beschriebenen Eingangssignale berechnet.

Reintöne als Träger von ITDs werden entsprechend der mathematischen Sinusfunktion generiert:

$$F(t) = A \sin(2\pi ft) \quad (2.3)$$

Hier steht A für die Amplitude des Signals, f für die Frequenz und t für die Zeit. Beispielhaft wird ein nach Gleichung 2.3 modelliertes Signal ($f = 650$ Hz) in Abbildung 2.2 Oben dargestellt. Die Amplitudenwerte sind in mPa angegeben. Konvertiert werden die Werte von der gehörbezogenen dB SPL Skalierung (minimaler wahrnehmbarer Schalldruckpegel 0 dB = 0.02 mPa) nach:

$$A_{dB/SPL} = 20 \log \frac{A_{mPa}}{A_0} \quad (2.4)$$

Hier entspricht A_{mPa} einem gemessenen Druck in mPa und A_0 dem Referenzwert 0.02 mPa.

2.2. Carneys Modell des auditorischen Nerven

Basis für die Analyse der MSO-Zellen ist die exakte Modellierung ihres Inputs aus der auditorischen Peripherie. Wesentliche Prozesse sind hier die mechanische Transformation des Schallsignals in die Basilarmembranschwingung, die Transduktion dieser Schwingung durch die inneren Haarzellen (IHC) in graduelle elektrische Potentiale und die postsynaptische Generierung von Spikes aus diesen Rezeptorpotentialen im auditorischen Nerven (AN).

Grundlage der Implementierung ist – ebenso wie in einer Reihe anderer Modellstudien für auditorischen Nuclei [RYM93, BSCC96, BBM⁺02] – ein von

2.3. Die Filterbank als Modell für die Basilarmembran

Carney vorgeschlagenes Komponentenmodell [Car93], das die wichtigsten Ergebnisse von Prozessen in der auditorischen Peripherie in einem die phänomenologischen Befunde reflektierenden Gesamtmodell integriert. Der modulare Aufbau des Modells ermöglicht die Adaptation des Modells (z.B. den Austausch einzelner Komponenten) an das jeweils betrachtete System.

In neueren Arbeiten konzentriert sich die Gruppe um Carney auf die Beschreibung verschiedener nicht-linearer Phänomene der auditorischen Verarbeitung [ZHBC01], insbesondere auf *Two-Tone Suppression*³ [SK68] und nicht-lineare Verstärkungs- und Kompressionsphänomene in der Cochlea (*Cochlear Amplifier* [RC96, RRR⁺97]).

Folgende Komponenten integriert Carney in ihr Gesamtmodell für die Signaldarstellung im auditorischen Pfad bis zum auditorischen Nerven:

- Eine Bandpass-Filterbank wird an die mechanischen Tuning-Eigenschaften der Basilarmembran angepasst.
- Ein nicht-linearer Feedback-Mechanismus repräsentiert die wesentlichen Features der mechano-elektrischen Transduktion (Tiefpass-Filterung durch die IHC-Zellmembran).
- Neuronale Adaptation wird modelliert durch ein Diffusionsmodell für die IHC/AN-Synapse.
- Aus den synaptischen Potentialen werden Spike Trains auf der Basis eines nicht-homogenen Poissonprozesses generiert.

2.3. Die Filterbank als Modell für die Basilarmembran

Das Schwingungsverhalten der Basilarmembran wird in einer Reihe von Modellen durch den mechanischen Tuning-Eigenschaften des Systems angepasste Filter modelliert [Lyo82, MG83]. Das Carney-Modell leistet die Frequenz-zu-Ort-Transformation auf der Basis einer auf Patterson und Moore zurückgehenden linearen Gammatonfilterbank [Pat86]. Die Bandweite dieses Filtertyps vergrößert sich mit in der Amplitude des Inputs und entspricht damit dem Basilarmembranverhalten bei unterschiedlichen Intensitäten (Abbildung 2.5). Die lineare Komponente des Filters wird als Gamma-Funktion modelliert:

$$g(t) = \begin{cases} \left(\frac{t-\alpha}{\tau}\right)^3 \exp^{-\left(\frac{t-\alpha}{\tau}\right)} \times \cos(\omega_{cf}(t-\alpha)), & \text{für } t \geq \alpha; \\ 0, & \text{für } t < \alpha. \end{cases} \quad (2.5)$$

³Als Two-Tone Suppression wird die Reduktion der Feuerrate auf einen Ton in Gegenwart eines zweiten Suppressortons unterschiedlicher Frequenz bezeichnet [Kat95]. Die durch den zweiten Ton bewirkte geringe Spannungsänderung des Membranpotentials äußerer Haarzellen (OHCs) bewirkt eine verstärkte Änderung der mechanischen Steifigkeit dieser Zellen. Diese Änderung der mechanischen Eigenschaften des Systems aus Tektorialmembran, IHCs und OHCs resultiert in einer Dämpfung des in Abbildung 2.3 dargestellten dynamischen Verhaltens der IHCs. Durch den Effekt lässt sich eine OHC-Wirkung als aktiver Verstärker belegen [Dal96].

2. Modellierung der Peripherie

Das Verhalten des Filters wird maßgeblich durch die Zeitkonstante τ kontrolliert, diese bestimmt die Bandweite des Filters. Latenzen bei der Bildung der Wanderwelle werden durch den Parameter α modelliert. Der spezifischen Resonanzfrequenz eines Ortes auf der Basilarmembran entspricht ω_{cf} (in $\frac{rad}{s}$).

Abbildung 2.2 Oben zeigt das Dämpfungsverhalten auf einen Reinton von 650 Hz.

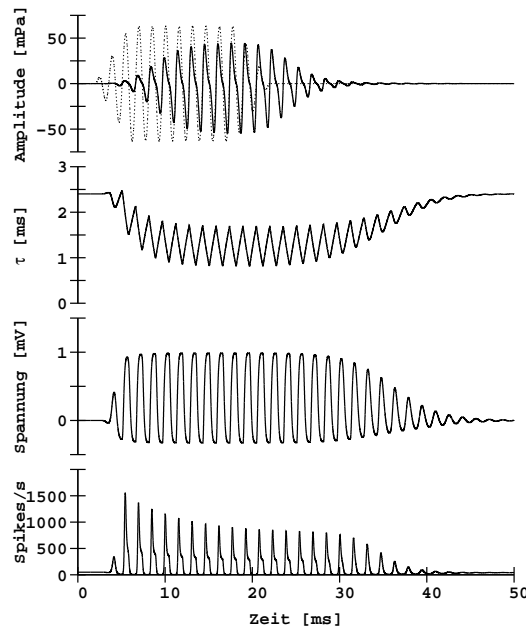


Abbildung 2.2.: Überblick über den auditorischen Pfad nach dem Modell von Carney [Car93]. Die Abbildung zeigt von Oben nach Unten die Signaldarstellung von Basilarmembran bis IHC/AN-Synapse. **Oben:** Eingangssignal (dünne Linie) ist ein 650 Hz Sinuston von 20 ms Dauer (4 ms Rise/Fall) bei 70-dB/SPL. Im Vordergrund Oben wird die Transformation der Frequenz zu Ort durch den Filtereffekt eines γ -Filters mit einer Center-Frequenz entsprechend der Signalfrequenz dargestellt. **2.v.Oben:** Feedback durch OHCs als nicht-lineare Komponente der Basilarmembran (dargestellt in der Zeitdomäne). **3.v.Oben:** Signaldarstellung nach Transduktion in IHC-Potential. **Unten:** Spikewahrscheinlichkeit $S(t)$ als Outputfunktion der IHC-AN Synapse nach dem Modell von Westerman und Smith [WS85].

Der Effekt der zeitlichen Variation der Bandweite wird verstärkt durch einen nicht-linearen sättigenden Tiefpass-Filter (Abbildung 2.2 2.v.Oben). Analog dem Effekt der OHCs werden damit die kompressiven Eigenschaften der Basilarmembran realisiert [Dal85]: Die nicht-lineare Komponente hat keinen Effekt auf Signale niedriger Intensität, zeigt dann einen dynamischen Übergangsbereich und saturiert bei hohen Amplituden. In Abbildung 2.3 Rechts zeigt sich der Effekt im sigmoiden Antwortverhalten des Modells – stark nicht-lineares Verhalten zeigt das System im Übergangsbereich bei mittleren Stimulus-Intensitäten (20-80 dB/SPL).

In Abbildung 2.2 2.v.Oben ist die zeitliche Variation des dämpfenden Effekts auf den Output des Basilarmembran-Filter zu sehen. Der Filter folgt verzögert der Intensität des Eingangssignals.

2.4. Die Synapse zwischen innerer Haarzelle und auditorischem Nerven

Wir betrachten nun die Modellierung der Synapse zwischen innerer Haarzelle und auditorischem Nerven. Während das Rezeptorpotential der inneren Haarzelle nach Stimulation durch Reintöne im wesentlichen konstant bleibt [RS78], zeigen Ableitungen des auditorischen Nerven Adaptationsphänomene. Die Feuerrate erreicht bei Stimulation mit der Best-Frequenz der Faser intensitätsabhängig in den ersten Millisekunden nach dem Stimulus-Onset sehr hohe Spikeraten, die jedoch schnell abfallen (*Rapid Adaptation*-Komponente, [WS84]). Danach folgt ein angenähert exponentieller Abfall der Spikerate über mehrere Millisekunden (*Short-Term* Komponente der Adaptation [WS85]). Die Adaptation basiert angesichts der unterschiedlichen Potential-Darstellung in IHC-Rezeptor (Abbildung 2.2 3.v.Oben) und auditorischem Nerven auf Prozessen im synaptischen System zwischen IHC und AN [HM91].

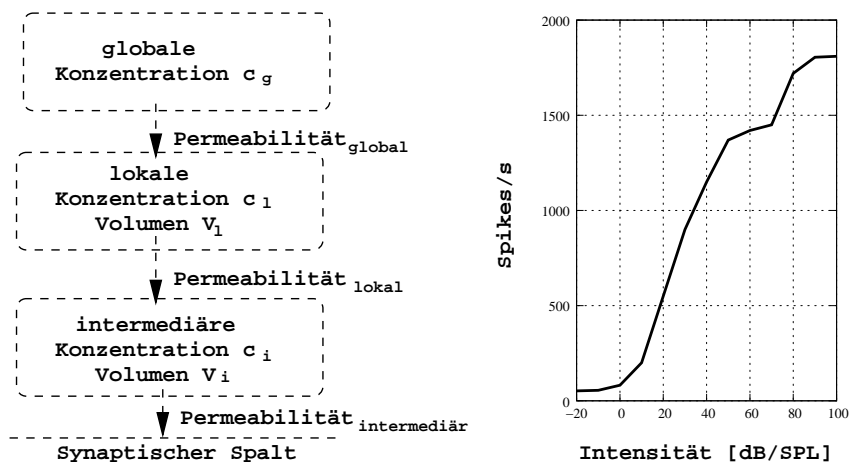


Abbildung 2.3.: Links: Das Diffusionsmodell nach Westerman und Smith [WS88]. Das Modell basiert auf durch spezifische Permeabilitäten $p_{Reservoir}$ und Volumen $V_{Reservoir}$ vermittelten Austauschprozessen (Gleichungen 2.7-2.9). Rechts: Charakterisierung der Dynamik der IHC/AN-Synapse über den Bereich von -20 bis 100dB/SPL . Eingangsstimulus ist ein 670 Hz Ton wechselnder Intensität, die dargestellte Rate entspricht dem Onset-Spitzenwert, dieser fällt rasch ab zu einer kontinuierlichen Rate (vgl. Abbildung 2.2).

Das Carney-Modell greift auf eine modifizierte Version eines von Westerman und Smith vorgeschlagenen Modells zurück, das den Adaptationsprozess durch einen Diffusionsprozess zweier in Serie geschalteter Reservoirs mit intensitätsabhängiger Permeabilität modelliert [WS88].

Die spezifische Dynamik mit unterschiedlichen Adaptationskinetiken basiert auf Konzentrationsänderungen C_L und C_I sogenannter lokaler (gegenüber der globalen Quelle für Transmitter) und intermediärer Reservoirs. Abbildung 2.3 Links fasst die wesentlichen Parameter des Diffusionsmodells zusammen. Das ursprüngliche vorgeschlagene Gleichungssystem zur Darstellung der Konzentrationsdynamiken wird im Carney-Modell um die rekursive Berechnung

2. Modellierung der Peripherie

der intermediären Permeabilität in Abhängigkeit vom IHC-Potential V_{IHC} erweitert:

$$p_i = p_{rest} \exp^{5 \cdot V_{IHC}} \quad (2.6)$$

Hier bezieht sich p_i auf die intermediäre Permeabilität und p_{rest} auf deren Gleichgewichtswert. Mit Gleichung 2.6 formulieren wir für die Änderung der Konzentrationen in den beiden Reservoirs:

$$\nu_i \frac{dc_i}{dt} = -p_i c_i + p_l (c_l - c_i), \quad (2.7)$$

Analog der Änderung der intermediären Konzentration c_i unter Bezug auf das Volumen des intermediären Reservoirs ν_i können wir die Konzentrationsdynamik des lokalen Reservoirs beschreiben:

$$\nu_l \frac{dc_l}{dt} = -p_l (c_l - c_i) + p_g (c_g - c_l), \quad (2.8)$$

wobei die Dynamik des lokalen Reservoirs wechselseitig die Prozesse mit intermediärem Reservoir und globaler Quelle (Parameter-Index g) regelt. Output des Modells ist das Produkt der Permeabilität des intermediären Reservoirs und dessen Konzentration, dieses wird im Carney-Modell als Spikewahrscheinlichkeit des AN aufgefasst:

$$S(t) = p_i * c_i \quad (2.9)$$

Der zeitliche Verlauf von $S(t)$ ist für die Stimulation mit Reintönen in Abbildung 2.2 Unten und nach Stimulation mit multifrequenten Clicks in Abbildung 2.4 Unten dargestellt. Abbildung 2.5 verdeutlicht das Modellverhalten über einen dynamischen Bereich von ca. 100 dB/SPL. Das Modell zeigt kompressive Eigenschaften mit einem Übergangsbereich zwischen 10–80 dB/SPL, die Kompressionskurve nähert sich einem sigmoiden Verlauf an.

2.5. Darstellung des Signals als Spike Train

Wir wollen nun die kontinuierliche Spikewahrscheinlichkeit $S(t)$ nach dem Modell von Westerman und Smith (Abbildung 2.2 Unten) in eine diskrete Folge von Spikes (den Spike Train) konvertieren. Eine der wesentlichen Eigenschaften von Spike Trains ist das stochastische Element beim Auftreten von einzelnen Spikes. Diese Eigenschaft ist zentral für die Debatte um neuronale Codierung, in der sich die Positionen Raten- versus Korrelations-Codierung gegenüberstehen [RWdRvSB96].

Wir generieren Spike Trains auf der Basis des Synapsen-Modells durch ein einfaches Poissonmodell für die Feuerwahrscheinlichkeit eines Neurons⁴, die

⁴Spikes lassen sich als Reihe stereotyper, diskreter temporärer Ereignisse betrachten. In dieser Betrachtungsweise entspricht n auftretenden Spikes die Zeitfolge $\{t_1, t_2 \dots t_n\}$. Modelliert wird das neuronale Feuerverhalten als Summe von δ -Pulsen:

2.5. Darstellung des Signals als Spike Train

relativen und absoluten Refraktär-Effekten R_{abs} nach einem Spike zum Zeitpunkt t_s unterliegt. Dargestellt werden diese Phänomene durch einen *Historyeffekt* $H(t)$, der die aktuelle Spikewahrscheinlichkeit $p(t)$ vermittelt über Ratenkoeffizienten (c_0, s_0, c_1 und s_1 ; Abbildung 2.4 Links) nach Gleichung 2.12 kontrolliert [WS85]:

$$H(t) = \begin{cases} 1 - \left(c_0 \exp^{-\frac{t-t_s-R_{abs}}{s_0}} + c_1 \exp^{-\frac{t-t_s-R_{abs}}{s_1}} \right) & \text{falls } (t - t_s) \geq R_{abs} \\ 0 & \text{falls } (t - t_s) < R_{abs}. \end{cases} \quad (2.12)$$

Abbildung 2.4 zeigt den Zeitverlauf des Historyeffekts nach einem Spikeereignis zum Zeitpunkt $t_s = 0$. Innerhalb des Intervalls $t < R_{abs}$ ist die Sprungfunktion $H(t)$ als 0 definiert, das System ist damit absolut refraktär. Für $t \geq R_{abs}$ zeigt das System in saturierenden Übergangszustand eine prozentuale Einschränkung der Spikewahrscheinlichkeit und damit relative Refraktärphänomene.

Die Werte aus dem Diffusionsmodell ($S(t)$) der IHC/AN-Synapse können wir mit dem durch den Historyeffekt vermittelten Adaptationsprozess zur Formulierung einer Spikeraten-Gleichung verwenden:

$$r(t) = S(t) \times H(t), \quad (2.13)$$

Die Rate kann abhängig von der Parametrisierung von $S(t)$ auch außerhalb der Domäne der Refraktärzeiten auf diesen Wert sinken, sofern nicht wie im hier betrachteten System Spontanaktivitäten⁵ auftreten.

$$p(t) = \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i), \quad (2.10)$$

mit $\delta(x) = 0$ für $x \neq 0$, und $\int_{-\infty}^{\infty} \delta(x) dx = 1$. Die Annahme eines Ratencodes schreibt die Informationsübertragung in die mittlere Feuerrate $r(t)$ eines Neurons ein. Solche Ratencodes können inhomogen sein, d.h. $r(t)$ kann sich im Millisekundenbereich ändern. Ratencodes können für (*stationäre*) Spike Trains unabhängig von t leicht ermittelt werden: Samples über viele Trials können dann durch Samples über den stationären Spike Train ($\langle p(t) \rangle$) ersetzt werden:

$$r(t) = \langle p(t) \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T p(t) dt = \frac{N}{T}, \quad (2.11)$$

für die Spikeanzahl N im Zeitintervall T . Aus organismischer Perspektive ergeben sich Überschneidungen zwischen Korrelations- und Ratencodierung, wenn, wie im Fall des in dieser Arbeit diskutierten Systems, $r(t)$ sich schnell mit t ändert. Die Diskussion um Ratenversus Populationscodierung ist in dieser Perspektive dahingehend zu reformulieren, wie weit ein Spike Train als (gegebenenfalls inhomogener) Poissonprozess beschrieben sowie ob diese Beschreibung für hohe und niedrige Spikeraten durchgehalten werden kann.

⁵Die Spontanrate beträgt in den in dieser Arbeit vorgestellten Experimenten zwischen 40 und 50 Spikes/s. Dies entspricht dem Wertebereich in Carneys ursprünglichem Modell, sowie den Werten in den später diskutierten Simulationsstudien von MSO-Bipolar-Zellen [BSCC96, BBM⁺02]. Ableitungen am auditorischen Nerven zeigen, dass dieser Wert im unteren Bereich sogenannter hochspontan-aktiver Fasern liegt [LK78].

2. Modellierung der Peripherie

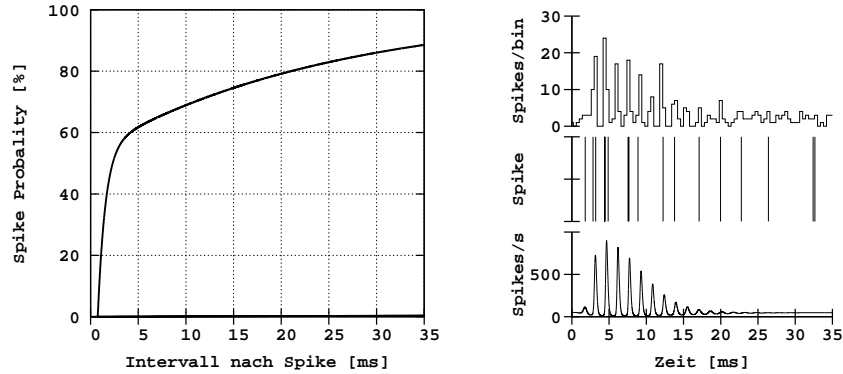


Abbildung 2.4.: Links: Historyeffekt $H(t)$ nach einem Spike zum Zeitpunkt $t_s=0$ nach Gleichung 2.12. Die Parametrisierung entspricht der Standardimplementierung des Modells für die meisten Experimente dieser Arbeit: Für die Ratenkoeffizienten (c_0, c_1) wurde der dimensionslose Wert 0.5, für die Zeitkoeffizienten die Werte $s_0=3$ ms und $s_1=12$ ms gewählt. Die Darstellung wurde hier auf ein prozentuale Werte normiert, die absolute Refraktärzeit R_{abs} beträgt in Anlehnung an [Car93] 0.75 ms. Rechts Unten: AN/IHC-Output auf dessen Basis der AN Spike Train generiert wird. Eingangssignal ist ein (multifrequenter) Click im Mikrosekundenbereich von 90 dB/SPL. Die Best-Frequenz des Neurons beträgt 650 Hz. Rechts Mitte: Überlagerter Spike Train eines Faserbündels von 10 AN-Fasern generiert nach dem unten dargestellten Output der IHC/AN Synapse (der Spike Train zeigt als Überlagerung von Einzelfasern keinen Minimalabstand R_{abs} für die Einzelevents). Rechts Oben: PSTH des AN Modells nach postsynaptischer Prozessierung des synaptischen Outputs. Das PSTH repräsentiert 150 gesampelte 50 ms Präsentationen (abgebildet hier die ersten 35 ms) mit einer Binweite von 0.4 ms.

Unser wesentliches Interesse im Zusammenhang mit der Funktionsanalyse der Prozesse in der MSO ist der Übergang von raten-orientierter zu ereignisbestimmter Beschreibung des Spike Trains. Wir generieren daher vor dem Hintergrund der diskutierten Annahme von Poissonbedingungen Spikes durch einen sogenannten *Renewal* Prozess⁶, indem wir einen variablen Schwellenwert U_{thresh} aus einer Uniformverteilung ermitteln. Die Relation von Schwellenwert und der Ratengleichung in Gleichung 2.13 formulieren wir als Erweiterung der Delta-Funktion $\delta(x)$ (siehe Gleichung 2.10):

$$\delta(x) = \begin{cases} \neq 0 & U_{thresh} \leq r(t)\Delta t \\ = 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.14)$$

Gleichung 2.14 kann als einfaches numerisches Verfahren zur Darstellung poissonverteilter Spike Trains verallgemeinert werden [Koc99].

Abbildung 2.4 Rechts Mitte zeigt einen Spike Train nach kurzem Click. Zur Beurteilung der Gleichungen von 2.12-2.14 betrachten wir das peristimuläre Verhalten eines ergodischen AN-Modells nach häufigem Sampling über $S(t)$. In Abbildung 2.4 Rechts sind die verarbeiteten Signale auf der Ebene

⁶Der Name dieses Prozesstyps verweist auf seinen Entstehungskontext in der ingenieurwissenschaftlichen Analyse statistischer Ausfallzeiten von Maschinenkomponenten. Wir betrachten für diesen Prozesstyp die Intervallverteilung zwischen Events als unabhängig von der Abfolge der Intervalle. Prägnant formuliert Koch für unser Problemfeld: "...Applied to a spike train, it would imply that the chance of finding some particular interspike interval...is independent of whether a short or a long interspike intervall precede it..." [Koc99].

2.5. Darstellung des Signals als Spike Train

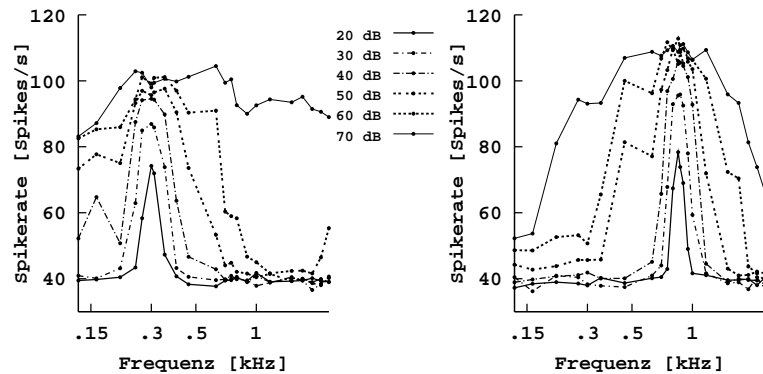


Abbildung 2.5.: Links: Isointensitätsfunktionen als Populationsantworten des Modells auf einen 300 Hz Sinuston von 0.1 s Dauer. Einer Population von AN-Fasern unterschiedlicher Best-Frequenz (angezeigt durch Dots) wird der Stimulus mit Intensitäten zwischen 20 – 70 dB/SPL präsentiert (Sample über 150 Trials). Entsprechend der Best-Frequenz von 300 Hz zeigen Töne in harmonischer Beziehung Nebenmaxima (hier bei 150 und 600 Hz). Für hohe Intensitäten verschiebt sich effektivste Frequenz weg von der Best-Frequenz 300 Hz Richtung 1 kHz [RHAB71]. Rechts: Populationsantworten auf ein 850 Hz Signal unter ansonsten gleichen Bedingungen wie Links. Nebenmaxima nun bei 425 Hz.

der IHC/AN-Synapse als Spikewahrscheinlichkeiten (Unten) und korrespondierend dazu für den AN als überlagerter Spike Train mehrerer Fasern (Mitte) sowie als PSTH (Oben) abgebildet. Deutlich wird die qualitative Entsprechung zwischen der Signaldarstellung in IHC/AN-Synapse und AN-Fasern.

Das integrierte Zusammenwirken des Modells zeigt Abbildung 2.5. Hier werden die relativen Spikeshäufigkeiten über kontinuierlich variierte AN-Best-Frequenz für Signale mit einer Trägerfrequenz von 300 Hz (Links) und 850 Hz (Rechts) bei verschiedenen Signalintensitäten dargestellt. Das Modell zeigt sowohl die verringerte Maximalantwort auf niedrigere Stimulusintensitäten, als auch geringere Tuningweite für diese niedrigeren Intensitäten. Damit wird der Effekt modelliert, daß bei höheren Stimulusleveln größere Flächenbereiche auf der Basilarmembran vom lokalen Schwingverhalten beeinflusst werden.

Betrachten wir die Isointensitätsfunktionen in Abbildung 2.5 Links für ein 300 Hz Signal, so zeigt sich ein Trend für die Verschiebung des Zentrums der Maximalantworten weg von der Best-Frequenz (deutlich im Vergleich zum Ansprechverhalten für niedrige Intensitäten) hin zu einem Wert von 1 kHz, entsprechend empirischen Befunden der Gruppe um Rose [RHAB71].

2. Modellierung der Peripherie

3. Compartmental Modeling

3.1. Das Hodgkin-Huxley Modell

In Folge einer Experimentalserie am Riesenaxon von *Loligo* erarbeiteten A. Hodgkin und A. Huxley – zum Teil gemeinsam mit B. Katz – eine umfangreiche Beschreibung der Erregungsbildung und -ausbreitung im Nerven [HHK49, HH52b]. Durch die Kombination von Voltage-Clamp Ableitungen und der selektiven Änderung der Ionenzusammensetzung des den Nerven umgebenden Milieus konnten die Teilkomponenten des Stroms über die Membran bestimmt und quantifiziert werden [HH52a].

Die von Hodgkin und Huxley bestimmten Parameter lassen sich durch einen Äquivalentschaltkreis (Abbildung 3.1 Links) verkörpern. Der Schaltkreis beschreibt den Stromfluss innerhalb eines Kompartiments durch passive und aktive Komponenten (Ionenkanäle) ¹.

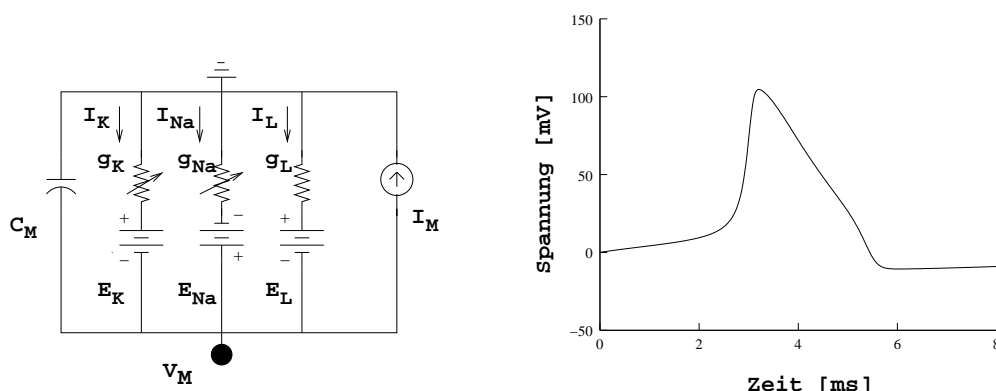


Abbildung 3.1.: Links: Äquivalentschaltkreis des Hodgkin-Huxley Modells für die elektro-physiologischen Prozesse im Tintenfisch-Nerven. [HH52a]. Rechts: Durch das Hodgkin-Huxley Modell generiertes Aktionspotential nach einem Stimulus von $5 \frac{mA}{cm^2}/4ms$ Dauer.

Der Äquivalentschaltkreis zeigt die Komponenten des Membranpotentials (V_M). Die kapazitiven Eigenschaften (C_M) der Biomembran entsprechen dem Vermögen des Lipid-Bilayers, Ladungen zu speichern bzw. kapazitive Ströme zu generieren [Hil92]. Die zweite Komponente lässt sich als Gesamtionenstrom

¹Wir abstrahieren zunächst von passiver oder aktiver Weiterleitung von Potentialen in benachbarte Kompartimente, sowie von diffusivem Austausch mit der Systemumgebung. Diese *isokompartimentären Bedingungen* werden experimentell durch die von Marmont und Cole [BB98a] entwickelten *Space Clamp* Ableitungen realisiert. Untersuchte Riesenaxone von *Loligo* werden mit Silberdraht isoliert, so dass longitudinal kein Spannungsgradient auftritt.

3. Compartmental Modeling

(I_{Ion}) der in Parallelschaltung dargestellten Teilströme durch spannungsabhängige Kalium- und Natriumkanäle sowie unselektive Poren (*Leakage*) zusammenfassen (Teilströme I_K, I_{Na} und I_L in Abbildung 3.1 Links). Das dynamische Gleichgewicht des Systems lässt sich auf der Basis des Ohmschen Gesetzes formulieren:

$$C_M \frac{dV_M}{dt} + I_{Ion} = 0 \quad (3.1)$$

Verarbeitungsprozesse des Systems (etwa auf extern angelegte Spannungen) drücken sich in Zustandsänderungen von V_M , insbesondere durch die Ausbildung von Aktionspotentialen (Abbildung 3.1 Rechts), aus. Von besonderem Interesse für uns sind die Spezifika in der Verarbeitungsdynamik unterschiedlicher Typen von Nervenzellen (so der später betrachteten MSO-Zelle; Abbildung 3.2 Rechts Oben). Wir modellieren die spezifische Dynamik einer Zelle durch die Konfiguration ihrer spannungsabhängigen Kanäle unter Verwendung der folgenden Kontrollparameter:

- Dem Umkehr- oder Gleichgewichtspotential der Ionenkomponenten (E_K, E_{Na} und E_L).
- Der Kinetik von Aktivierung und Inaktivierung der Ionenkanäle (durch die nächstfolgend eingeführten *Gating-Variablen* n, h und m).
- Der spannungsabhängigen Änderung der Leitfähigkeiten über die Membran ($g_{K/Na}$) als Fraktionen maximaler Leitfähigkeiten ($G_{K/Na}$).

Die Einführung in die Modellierung der spannungsabhängigen Kanäle erfolgt am Beispiel des Kaliumstroms I_K . Wir betrachten I_K unter vereinfachten ohmschen Bedingungen nach Abbildung 3.1 Links als Produkt der Spannungsdifferenz $V_M - E_K$ (*Kalium-Batterie*) und der Kalium-Leitfähigkeit g_K .²:

$$I_K = g_K \cdot (V_M - E_K), \quad (3.2)$$

E_K stellt das Gleichgewichtspotential für Kalium dar. Die Verteilung der Kaliumionen über die Membran folgt dem elektro-chemischen Gradienten. Das Ruhepotential E_R einer Nervenzelle stellt das dynamische Gleichgewicht der Ionenkomponenten bei $I_{Ion} = 0$ dar. E_R stellt *ein* stabiles Potential dar, bei dem sich die Komponenten von I_{Ion} wechselseitig kompensieren³.

Uns interessiert an der in Gleichung 3.2 formulierten Dynamik der Kalium-Leitfähigkeit besonders der Aspekt der Spannungsabhängigkeit.

²Für den durch die Kaliumkanäle verkörperten Widerstand (R_K) gilt $g_K = \frac{1}{R_K}$.

³Bei $I_{Ion} = 0$ tritt keine Netto-Ionenbewegung auf - trotzdem wechseln unterschiedliche Ionen über die Membran. Die konstante Ionenzusammensetzung der Nervenzelle wird durch Ionenpumpen (Na^+/K^+ -ATPasen) produziert, die permanent eingeströmtes Na^+ im Antipport mit K^+ aus der Zelle *lenzen*. Die Transportbilanz der Na^+/K^+ -ATPase untertützt die Akkumulation von K^+ (2 Na^+ für 3 K^+), dieser elektrogene Effekt ist Teil des elektro-chemischen Gradienten [JHK03].

3.1. Das Hodgkin-Huxley Modell

Wir reformulieren für die nähere Betrachtung g_K durch die maximale Leitfähigkeit G_K . Der Parameter G_K entspricht der Leitfähigkeit bei Öffnung sämtlicher Kaliumkanäle eines Kompartiments. Für eine gegebene Potentialdifferenz der Batterie $V_M - E_K$ fließt bei $g_K = G_K$ ein maximaler Kaliumstrom. Allerdings ist immer nur eine Fraktion der Kaliumkanäle eines Kompartiments geöffnet.

Wir führen daher ein spannungsabhängiges *Gate* für K^+ -Ionen ein, dessen Zustandsänderung zwischen 0 und 1 die Fraktionierung von G_K beschreibt. Wir erhalten aus Gleichung 3.2:

$$I_K = n^4 \cdot G_K \cdot (V_M - E_K) \quad (3.3)$$

Die Zusammensetzung des Kanalpools resultiert aus dem dynamischen Gleichgewicht der Übergänge nicht-permissiver Kanäle zu Permissiven - dies entspricht der *Aktivierung* von I_K - und der *Deaktivierung* durch die Transformation permissiver in nicht-permissive Kanäle. Die Zustände einzelner Kanäle des Pools können somit als Verteilung nach den Wahrscheinlichkeiten n und $1 - n$ aufgefasst werden. Der Übergang zwischen diesen Zuständen folgt einer einfachen Kinetik erster Ordnung:

$$1 - n \xrightleftharpoons[\beta_n]{\alpha_n} n \quad (3.4)$$

Die Transformation des Übergangs $1 - n \rightarrow n$ wird durch den Parameter α_n reguliert, die Deaktivierung durch β_n . Die zeitliche Dynamik von n kann als Ratengleichung formuliert werden:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n \cdot (1 - n) - \beta_n \cdot n \quad (3.5)$$

Bei konstantem Membranpotential - entsprechend $\frac{dn}{dt} = 0$ - erreicht die Gating-Variable n den Gleichgewichtswert n_∞ :

$$\alpha_n \cdot (1 - n_\infty) - \beta_n \cdot n_\infty = 0 \quad (3.6)$$

Aufgelöst nach n_∞ erhalten wir aus 3.6

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \quad (3.7)$$

so dass wir nun 3.5 lösen können:

$$n = n_\infty \cdot \left[1 - e^{\frac{-t}{\tau_n}} \right] \quad (3.8)$$

Die Zeitkonstante τ_n der Prozesses in 3.8 entspricht

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}. \quad (3.9)$$

Mit 3.7 und 3.9 können wir nun für α_n und β_n formulieren:

$$\alpha_n = \frac{n_\infty}{\tau_n} \quad (3.10)$$

3. Compartmental Modeling

$$\beta_n = \frac{1 - n}{\tau_n} \quad (3.11)$$

Durch Substitution von 3.10 und 3.11 kann 3.5 reformuliert werden :

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad (3.12)$$

Gleichung 3.12 stellt die analytische Verknüpfung der in den Voltage-Clamp Experimenten gewonnenen Parameter dar - gemessen werden die Zeitkonstanten der Entwicklung zu n_∞ unter der Clampspannung ⁴, sowie n_∞ bei variierten Spannungen [HM94].

Durch 3.10 und 3.11 kann das zeitliche Verhalten des Systems während des Aktionspotentials rekonstruiert werden. n wird an dem empirisch bestimmten Potentialverlauf durch *Fitting* der Aktivierungskurve mit einem Polynom angenähert, interpretiert wurde der Exponent von n in 3.3 von Hodgkin und Huxley als Hinweis auf die Struktur des Kaliumkanals [HH52a]: Vier funktionelle Untereinheiten müssen geöffnet sein, um Stromfluss zu ermöglichen.

Neben der für den Kaliumstrom formulierten Deaktivierung zeigen bestimmte Ionenströme (I_{Na}) auch während einer stationären Spannung einen einer Aktivierungsphase folgenden Spannungsabfall. Dieses Phänomen wird im Hodgkin-Huxley Modell als *Inaktivierung* beschrieben ⁵. Zur Modellierung der Inaktivierung wird eine zusätzliche Gating-Variable (h) eingeführt:

$$I_{Na} = m^3 \cdot h \cdot g_{Na} \cdot (E - E_{Na}) \quad (3.13)$$

Die Variablen erschließen sich analog zu 3.3, neben der durch m kontrollierten Aktivierung tritt die spezifische Inaktivierung der Natriumkanäle durch h hinzu. Entsprechend 3.4 kann über die kinetische Gleichung des Gating-Parameters,

$$1 - h \frac{\alpha_h}{\beta_h} h, \quad (3.14)$$

die zeitliche Dynamik von h analysiert werden.

Durch die Kombination von Aktivierung und Inaktivierung kann die komplexere I_{Na} -Dynamik erfasst werden: Der Natriumstrom setzt mit einem Delay auf eine angelegte Spannung ein und wird schnell inaktiviert.

Abbildung 3.2 Links zeigt den Hodgkin-Huxley Zyklus für das Membranpotential als Folge von Aktionspotentialen (Oben), sowie die Trajektorien die von den Gating-Variablen während des Zyklus durchlaufen werden (Unten). Deutlich wird, dass die Form des Aktionspotentials durch die spezifische Kinetik der Gates bestimmt wird. So bestimmt die Abstimmung der Zeitkonstanten (τ_{Ion}) die Refraktärzeit der Zelle.

⁴ τ_n stellt einen *Best-Fit* zwischen den beiden Zeitkonstanten $\tau_{Aktivierung}$ und $\tau_{Deaktivierung}$ dar.

⁵Correa und Bezanilla zeigen, dass die Kinetik des Na^+ -Kanals auch mit der Erweiterung um die inaktivierende Komponente noch nicht hinreichend beschrieben ist. In [CB94] argumentieren sie für eine zweite Form von permissivem Zustand, der nach der Inaktivierung durchlaufen wird.

3.2. Modellierung der AVCN- und MSO-Zellen

Mit Meunier und Segev lässt sich die Bedeutung des Hodgkin-Huxley Modells als *Framework* festhalten [MS02]. Abbildung 3.2 Links verweist bereits auf die Grenzen des auf nur zwei spannungsabhängigen Kanaltypen begrenzten Originalmodells – für die Dauer eines applizierten Stromes werden immer wieder die gleichen Trajektorien durchlaufen. Komplexere Dynamiken können jedoch innerhalb des Frameworks durch die Einführung zusätzlicher Kanaltypen modelliert werden (Abbildung 3.2 Rechts).

3.2. Modellierung der AVCN- und MSO-Zellen

Nachdem uns mit dem Hodgkin-Huxley Modell die Grundlagen für die Modellierung biologischer Kompartimente zur Verfügung stehen [BB98b], betrachten wir den konkreten Fall der Modellierung auditorischer Nervenzellen auf der Basis von *Compartmental Models*. Zentral für die Beschreibung der integrativen Leistungen ⁶ dieser Zellen sind die nicht-linearen Eigenschaften ihrer Membranen sowie davon abgeleitet die kurzen Zeitkonstanten der Membranen. Wir betrachten zunächst das AVCN-Modell von Rothman [RYM93], der die physiologischen Befunde von Manis und Marx in ein Modell umsetzt (Abbildung 3.2 Rechts).

Die Dynamik des Systems lässt sich mit dem uns bereits bekannten Gleichungstyp beschreiben ⁷:

$$C_M \frac{dV_M}{dt} = I_M - g_{Na} \cdot (V_M - E_{Na}) - g_K \cdot (V_M - E_K) - g_L \cdot (V_M - E_L) - g_B \cdot (V_M - E_K) \quad (3.15)$$

Die Modellierung der Dynamik von g_{Na} und g_K basiert auf an die Verhältnisse beim Säuger angepasste Daten aus Voltage-Clamp Ableitungen von *Rana catesbiana* und *Xenopus laevis* [ABC82, FH64]. Die Reformulierung der kinetischen Gleichungen erfolgt für g_K und g_{Na} durch Beschleunigung der Parameter für Aktivierung und Inaktivierung, bis sie auf Systemebene qualitativ das Verhalten der Typ II Neuron aus [MM91] reproduzieren.

Darüber hinaus tritt in Gleichung 3.15 mit $I_B (= g_B \cdot (V_M - E_K))$ ein Term für einen zusätzlichen Ionenstrom auf, der durch sein Gleichgewichtspotential E_K als weiterer K^+ -Strom kenntlich ist. Diese Kaliumkomponente konnte

⁶Anhand ihrer funktionellen Morphologie lassen sich zwei Haupttypen von Zellen mit unterschiedlichen Integrationsleistungen beschreiben – globuläre (Typ I) und sphärische Zellen (Typ II). Während sphärische Zellen das AN-Signal erhalten (weiter ausgeführt im Textverlauf), zeigen globuläre Zellen nach Manis und Marx komplexere Filterleistungen des Inputs aus dem AN [SR87, SBZ90, MM91]. Die Morphologien der Synapsen unterscheiden sich signifikant für beide Zelltypen: Fasern aus dem AN bilden mit den Somata der sphärischen Zellen wenige, ausgedehnte synaptische Kontakte, die sogenannten *Endbulbs of Held* [dN81]. Globuläre Zellen dagegen erhalten Input von bis zu 50 Synapsen, die entsprechend kleiner ausfallen (sogenannte *modified buttons* [Lib91]). Da die Synapse zwischen globulären Bushy-Zellen und dem MNTB allerdings die schnellste Synapse im Säugerhirn (*Calyx of Held* [SJCY91]) darstellt, argumentiert Grothe für präzise Signalerhaltung auch im contralateralen inhibitorischen Pfad [Gro03].

⁷Die Bezeichnung der Parameter in diesem Abschnitt folgt [RYM93], sofern keine Inkonsistenz mit den vorderen Abschnitten entstehen.

3. Compartmental Modeling

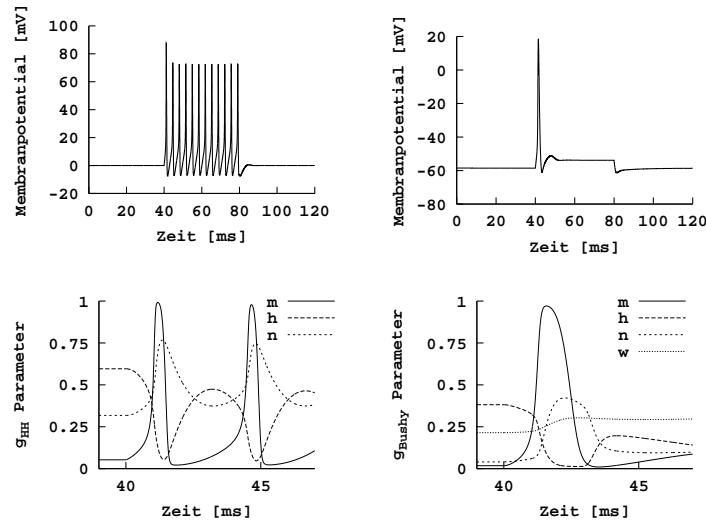


Abbildung 3.2.: Links und Rechts Oben: Spikeantwort des Modells für das klassische Hodgkin-Huxley Modell und Rothmans Bushy-Zellmodell auf Strompulse von 10 mA (Hodgkin-Huxley Modell) bzw. 130 pA (VCN) von 40 ms Dauer bei $22\text{ }^\circ\text{C}$ (Die Parameter für das Hodgkin-Huxley Modell wurden von den Standardbedingungen für das *Squid Modell* von $6.3\text{ }^\circ\text{C}$ durch einen Q_{10} von 3 nach $F(Q_{10}) = Q_{10}^{\frac{T-6.3}{10}}$ für Vergleichsbedingungen auf $22\text{ }^\circ\text{C}$ normiert [HH52a]). Links und Rechts Unten: Trajektorien der Zustandsvariablen für Aktivierung der Kalium- und Natriumkanäle (n und m , für das MSO-Modell w), sowie der Inaktivierung der Natriumkanäle (h) während einer Folge von Hodgkin-Huxley Zyklen [HH52a].

von Manis und Marx experimentell als Ursache für das Antwortverhalten von Bushy-Zellen, [MM91] bestimmt werden. Diese Zellen reagieren auf Stimuli mit einem oder wenigen Aktionspotentialen. Sie zeigen korrespondierend zur gering ausgeprägten Morphologie der Dendriten kaum raum-zeitliche Integrationsleistungen und setzen dendritischen Input unmittelbar um ⁸ [WO84]. Für das schnelle Feuerverhalten der Zellen ist neben dem direkten Somakontakt der vorgeschalteten Projektion eine geringe Zeitkonstante des Membranpotentials wesentlich. Im Hodgkin-Huxley Modell folgen die Kaliumkanäle durch ihre relativ hohe Schwelle verzögert den sich öffnenden Natriumkanälen – in Abbildung 3.2 Links Unten folgt die Aktivierung der Kaliumkanäle (n) zeitverzögert der Aktivierung der Natriumkanäle (m).

Die Aktivierungskurve des zweiten Kaliumkanals der Bushy-Zelle ist dagegen zu negativeren Potentialen verschoben. Damit kann dieser Kanal bereits bei Werten nahe des Ruhepotentials durch seine spannungsabhängige Dynamik die Zeitkonstante der Zelle beeinflussen (Abbildung 3.3 Rechts). Durch die niedrigen Schwellenwerte für den Kaliumstrom wird der unterschwellige Bereich für synaptische Integration gering gehalten und damit das *primary-like* Feuerverhalten unterstützt.

Unsere Betrachtung der auditorischen Vorverarbeitung endete mit der Darstellung des Signals als Spike Train im auditorischen Nerven (Abbildung 2.4 Rechts Mitte). Diese Spikes stellen die präsynaptische Komponente des Modells dar. Für das postsynaptische Potential können wir analog der Erweite-

⁸Dieses Feuerverhalten wird als *primary-like* bezeichnet.

3.2. Modellierung der AVCN- und MSO-Zellen

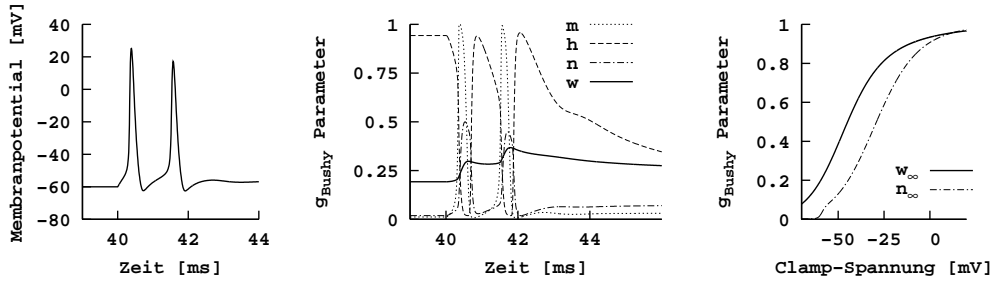


Abbildung 3.3.: Das Bushy-Zellmodell adaptiert an die durchschnittliche Säugertemperatur von 38° . **Links:** Spikeverhalten des Modells auf Strompulse von 400 pA , generiert werden im charakteristischen Zeitfenster der Zelle zwei Aktionspotentiale. **Mitte:** Die Dynamik der Gating-Variablen zeigt die sich steigernde Aktivierung der Low-Threshold Kaliumkanäle. Durch die kontinuierliche Erhöhung der Leitfähigkeit für K^+ wird das 2 ms Zeitfenster in der linken Abbildung gebildet. **Rechts:** Voltage-Clamp Simulation des schnellen (n_∞) und Low-Threshold Kaliumkanals ($w_\infty, I_B = w * G_B(V_M - E_K)$). Die Aktivierungskurve von (w_∞) ist zu höherer Aktivierung bei niedrigen Potentialen verschoben und bestimmt damit die zeitliche Dynamik der Zelle nahe des Ruhepotentials.

rung von 3.1 zu 3.15 einen zusätzlichen Term für den synaptischen Strom (I_{syn}) einführen:

$$C_M \frac{dV_M}{dt} + I_{Ion} = -I_{syn} \quad (3.16)$$

für $I_{Ion} = I_{Na} + I_K + I_B + I_L$. Ein wichtiger Aspekt des Stromflusses durch die Synapse ist seine Abhängigkeit vom Membranpotential:

$$I_{syn} = g_{syn} \cdot (V_M - E_{syn}) \quad (3.17)$$

Analog zur Darstellung der spannungsabhängigen Kanäle (Gleichung 3.2) formuliert Gleichung 3.17 den Stromfluss durch transmitterabhängige Kanäle. Aus der vorhergehenden Betrachtung der Gleichgewichtspotentiale spannungsabhängiger Kanäle können wir die funktionelle Bedeutung von E_{syn} erschließen⁹: Für inhibitorische Synapsen liegt E_{syn} nahe dem Ruhepotential, für excitatorische Synapsen liegt E_{syn} oberhalb des Ruhepotentials (E_R). Wir können Gleichung 3.17 in inhibitorische und excitatorische Teilströme (I_{in}/I_{ex}) zerlegen:

$$\begin{aligned} I_{ex} &= g_{ex} \cdot (V_M - E_{ex}) \\ I_{in} &= g_{in} \cdot (V_M - E_{in}) \end{aligned} \quad (3.18)$$

Für die Bestimmung einer Synapse als excitatorisch oder inhibitorisch spielt ebenso die Differenz von E_{syn} zur Schwelle (V_{thresh}) der Zelle eine Rolle. Gilt für eine Synapse $V_{thresh} > E_{syn} > E_R$, wirkt sie zwar depolarisierend,

⁹Die Einführung einer *synaptischen Batterie* erscheint abstrakter als die Umkehrpotentiale der Ionenkomponenten. Entsprechend den Verhältnissen bei spannungsabhängigen Kanälen entspricht E_{syn} dem Potential, bei dem sich die Verteilung der Ionen bei geöffnetem Kanal im Gleichgewicht befindet (kein Nettostromfluss über den Kanal) [Koc99].

3. Compartmental Modeling

erhöht aber die Leitfähigkeit ohne die Bewegung von V_M auf V_{thresh} abzuschließen – für zusätzliche excitatorische Synapsen wird dadurch das Erreichen von V_{thresh} erschwert (*Shunting*).

Excitatorische postsynaptische Potentiale (EPSPs) treiben V_M effektiv gegen V_{thresh} , IPSPs hemmen das Erreichen von V_{thresh} ¹⁰ [RYM93].

Der allgemeine Ansatz für das postsynaptische Potential nach Gleichung 3.16 ist nun für spezifische excitatorische und inhibitorische Synapsentypen zu bestimmen. Aufgrund der kurzen Zeitkonstante der Zellen können schnelle EPSPs, die sich rapide ihrem Leitfähigkeitsmaximum G_{ex} nähern, das Membranpotential am effektivsten beeinflussen. Die schnellsten excitatorischen Synapsen im ZNS der Säuger basieren auf dem Transmitter Glutamat [JW97]. Die Glutamat-Rezeptoren werden nach ihrer Sensitivität für den Antagonisten NMDA¹¹ als NMDA- oder Non-NMDA Synapsen kategorisiert.

Die Kinetik der NMDA-Rezeptoren ist deutlich komplexer und daher zeitintensiver [AN88]. Bei Vögeln wird die Synapse zwischen dem der MSO entsprechenden *N. laminaris* mit dem vorgeschalteten *N. magnocellularis* durch postsynaptische Non-NMDA Rezeptoren gebildet [LKS⁺97]. Die inhibitorischen Synapsen zwischen MNTB und MSO werden von der Gruppe um Grothe untersucht [Gro03]. Diese Synapsen können durch Applikation des Antagonisten Strychnin als glycinerg dargestellt werden [BBM⁺02].

Wir modellieren das Verhalten der schnellen synaptischen Leitfähigkeitsänderung g_{syn} durch die von Rall vorgeschlagene α -Funktion [Ral67]:

$$g_{syn}(t) = G_{syn} \frac{t}{t_{peak}} \exp\left(-\frac{t}{t_{peak}}\right) \quad (3.19)$$

Die α -Funktion erreicht im Zeitverlauf t ihren durch G_{syn} definierten Maximalwert innerhalb der Zeitkonstanten t_{peak} und klingt dann langsam auf 0 ab (Abbildung 3.4 Links). Ein t_{peak} im Sub-Mikrosekundenbereich liefert uns für $G_{syn} \sim 10 \text{ nS}$ einen zeitlichen Verlauf von g_{syn} im Mikrosekundenbereich und entspricht damit dem empirischen Zeitverhalten von Non-NMDA Rezeptoren [Koc99].

Wir sahen bereits, dass die Relation zwischen (t_{peak}) und der Membranzeitkonstanten (τ_M) einer der Faktoren ist, der die Effektivität einer Synapse bestimmt. Ohne spannungsabhängige Kanäle wäre das in Abbildung 3.1 Links dargestellte Kompartiment durch seine passiven Eigenschaften determiniert und entspräche einem einfachen RC-Glied: $\tau_M = \frac{C_M}{g_L} = R_M C_M$. Durch die

¹⁰Postsynaptische Potentiale werden als EPSP bestimmt, wenn sie die Wahrscheinlichkeit für die Generierung von Aktionspotentialen erhöhen [PAF⁺01]. Der Shunting-Effekt *depolarisierender IPSPs* überkompensiert ihren depolarisierenden Effekt – die Wahrscheinlichkeit für die Generierung von Aktionspotentialen wird damit reduziert [Seg98b]. Einige Evidenzen sprechen dafür, dass diese Form von IPSPs die Präzision der Koinzidenzdetektion im *N. laminaris* unterstützt [Gro03]. In Rothmans Modell liegen die Verhältnisse übersichtlich vor: Depolarisierende Potentiale treiben V_M auf Umkehrpotentiale weit oberhalb von V_{thresh} zu ($E_{ex} \gg E_R$), IPSPs hyperpolarisieren ($E_{in} < E_R$)

¹¹N-Methyl-D-Aspartic-Acid; "...Because we are not interested in the various subtypes and the proper nomenclature is still being debated, we simply refer throughout this book to NMDA and Non-NMDA synapses..." [Koc99].

3.2. Modellierung der AVCN- und MSO-Zellen

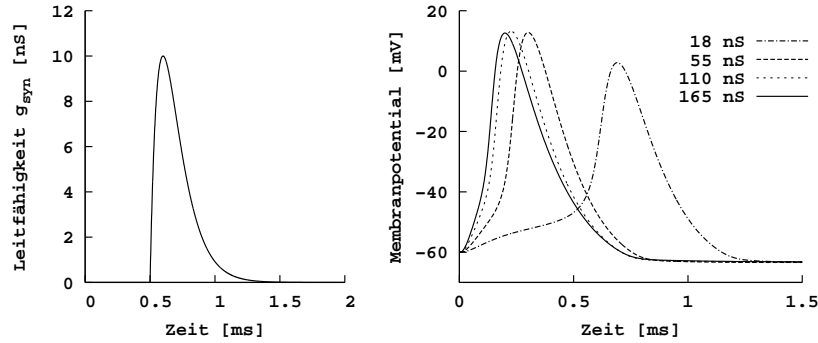


Abbildung 3.4.: Links: Änderung der synaptischen Leitfähigkeit g_{syn} nach einem Spike-Ereignis ($t_{spike} = 0.5$ ms) als α -Funktion [Ral67]. Die Funktion wird bestimmt durch die maximale Leitfähigkeit $G_{syn} = 10$ nS und die Zeitkonstante t_{peak} . Durch die dargestellte t_{peak} von 0.1 ms wird ein Potential entsprechend dem schnellen Non-NMDA Rezeptor generiert. Rechts: Auswirkung der Variation des synaptischen Leitfähigkeitsmaximums G_{ex} einer excitatorischen Synapse auf die Latenz der Aktionspotentiale. Dargestellt ist ausgehend vom Schwellenpotential (18 nS) die abnehmende zeitliche Verzögerung des Membranpotentials relativ zu einem synaptischen Event ($t = 0$). Die Zeitkonstante t_{peak} beträgt für diese und die folgenden Simulationen 0.1 ms

spannungsabhängigen Kanäle mit ihrer unterschiedlichen Kinetik von Aktivierung und Inaktivierung (Abbildung 3.3 Mitte) kann τ_M komplexe Zeitfenster für neuronale Verarbeitungsprozesse bilden.

Betrachten wir als weiteren Faktor der synaptischen Effektivität die maximale Leitfähigkeit G_{syn} . Wir erweitern unsere Zelle aus Abbildung 3.3 nach Gleichung 3.16 um excitatorische Synapsen mit $E_{ex} = -10$ mV, die durch Non-NMDA Rezeptoren nach Gleichung 3.19 mit unterschiedlichen G_{ex} aktiviert werden. Abbildung 3.4 Rechts zeigt die unterschiedliche Latenz von Aktionspotentialen im erweiterten Zellmodell für unterschiedliche maximale Leitfähigkeiten G_{ex} .

Rothmann diskutiert solche V_M -Trajektorien nach Variation von G_{syn} unter dem Aspekt der postsynaptischen Erhaltung von Zeitmustern des Signals. In der relativ langen Verzögerung bei EPSPs V_{tresh} (für $G_{ex} = 18$ nS in Abbildung 3.4 Rechts) sieht er einen Widerspruch zur primary-like Repräsentation im AVCN und argumentiert für hohe Maximal-Leitfähigkeiten der *High security* Synapsen [RYM93].

Während Abbildung 3.4 Rechts suggeriert, dass die Trennlinie zwischen Erhalt und integrativer Verarbeitung zeitlicher Muster durch Nervenzellen insbesondere durch den Absolutwert von G_{syn} bestimmt wird, weisen London und Segev auf die Bedeutung des Systemkontexts für Wirkung von Synapsen hin [LS01]. Die biophysikalische Entität, die die Integration von I_{syn} und I_{Ion} leistet und damit qualitativ über den Verarbeitungstyp einer Zelle entscheidet, ist die Dynamik des Membranpotentials. Unsere bisherige Argumentation zeigt, dass G_{syn} immer nur vermittelt über g_M innerhalb dieser Dynamik effektiv wird (Gleichungen 3.16). Wir werden mit dem Übergang zu komplexeren Simulationen sehen (Kapitel 4.1), dass Wechselwirkungs-Effekte zwischen Struktur- und Kanalparametern prägender für die Systemdynamik werden als

3. Compartmental Modeling

deren Skalierung en Détail.

Rothman begründet die Beschränkung der Modellierung auf ein einzelnes Kompartiment mit der Morphologie der Bushy-Zellen: Die Dendriten der Neurone sind kaum ausgeprägt, entsprechend findet sich die überwiegende Anzahl der Synapsen am Soma [CM79, RYM93]. Das Soma kann aufgrund seiner sphärischen Form durch ein *Point Neuron* dargestellt werden [MM91, JNT75]. Demgegenüber belegt die Studie Agmon-Snirs die Bedeutung bipolarer Dendriten für die Verarbeitung der Information aus beiden auditorischen Pfaden in MSO und *N. laminaris* [ASCR98]. Gezeigt wird in dieser Arbeit über das Wissensfeld auditorische Zeitverarbeitung hinaus gezeigt, wie Dendriten die Möglichkeiten neuronaler Verarbeitung erweitern [Seg98a] – die Ergebnisse Agmon-Snirs motivieren dazu, unsere Modellierung um dendritische Komponenten zu erweitern.

3.3. Compartmental Modeling I

Unsere Erweiterung des Rothman Modells soll über die Simulation der Prozesse am Soma der Zelle hinaus die Rekonstruktion des Spannungsverlaufs in den ausgeprägten Dendriten der Bipolar-Zellen leisten. Agmon-Snir konnte die Auswirkungen einer Reihe morphologischer Parameter, insbesondere des Dendritendurchmessers, auf die Koinzidenzdetektion zeigen [ASCR98]. Mit der Betrachtung der von Grothe und McAlpine beschriebenen Inhibition können wir einen zusätzlichen Komplexitätsgrad in die Verarbeitungsprozesse der Bipolar-Zellen einführen: Die Wirkungen der Lagebeziehung von inhibitorischen und excitatorischen Synapsen auf die Effektivität der Koinzidenzdetektion (Kapitel 4.1).

Um die von Grothe und McAlpine entwickelten Modellvorstellungen jedoch auf dem von Agmon-Snir entwickelten Modellierungsniveau zu untersuchen, muss das Modell in zweifacher Hinsicht weiterentwickelt werden:

- In der bisherigen Darstellung charakterisierten wir den neuronalen Verarbeitungsprozess durch die zeitliche Dynamik von V_M – mit der Einbeziehung der dendritischen Verarbeitung wollen wir unsere Perspektive um die Betrachtung räumlicher Spannungsverläufe erweitern. Auf Modellebene bedeutet dies den Übergang von der Modellierung eines einzelnen Kompartiments hin zu verknüpften Strukturen aus vielen Kompartimenten.
- Die Betrachtung der räumlichen Dimension von Zellprozessen erfordert die Anpassung dimensionensabhängiger Zellparameter. So ist die durch die Biomembran separierte Ladungsmenge – ausgedrückt durch die Kapazität C_M ¹² – proportional zur Grösse der Zelloberfläche. Da mit der

¹²Wir betrachten C_M des Lipid-Bilayers vereinfacht als Plattenkondensator. Nach der Kondensatorgleichung $C_M = \varepsilon_0 \frac{f}{d_M}$ ist C_M proportional zur Plattenfläche f und antiproportional zum Plattenabstand d_M . Die Dicke der Biomembran d_M betrachten wir im Rahmen unseres Modell als invariant. Die *Influenzkonstante* ε_0 beträgt $10^7 \frac{Vs}{Am}$.

3.3. Compartmental Modeling I

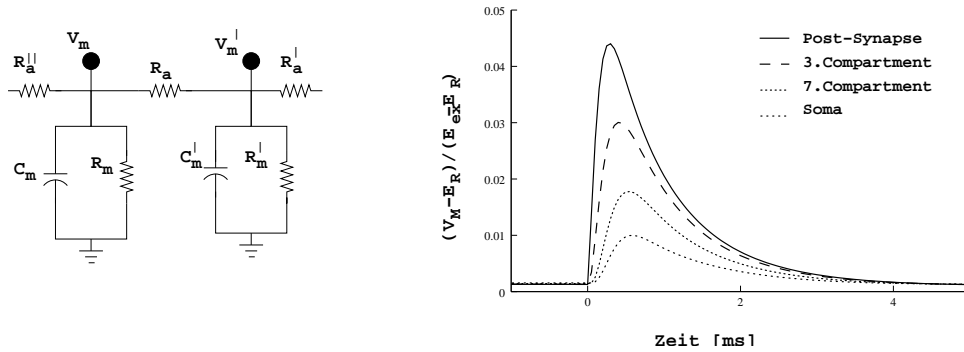


Abbildung 3.5.: Links: Äquivalentschaltkreis eines Compartmental Modells. Der Stromfluss entlang der Achse des Core Conductors [Ral77] erfolgt über die Längswiderstände R_A . Der Schaltkreis zeigt die Verknüpfung passiver RC-Glieder, für Kompartimente mit aktiven Kanaltypen wird das Schaltbild um zusätzliche Widerstände ($= \frac{1}{g_{Ion}}$) entsprechend Abbildung 3.1 erweitert. Rechts: Darstellung des Potentials nach Aktivierung einer Synapse (bei $t = 0$) in 0, 0.15, 0.35 und 0.5λ Distanz zur Synapse eines Compartmental Modells. Die maximale Leitfähigkeit G_{ex} der Synapse beträgt $6 nS$, $t_{peak} 0.1ms$ und $E_{ex} - 10mV$. Der Effekt der propagierenden Excitation lässt sich als Quotient aus $\frac{V_m - E_R}{E_{ex} - E_R}$ quantifizieren [Ral95].

Grösse der Oberfläche auch die Zahl der Transmembranproteine und Poren zunimmt, ist der Membranwiderstand R_M antiproportional zur Zelloberfläche.

Die Grundlagen für die Modellierung von Spannungsverläufen im Dendriten basieren auf dem von W. Rall entwickelten Konzept des *Core Conductors* (Kernleiters) [Ral77]. Der Core Conductor vereinfacht den Dendriten zu einer im wesentlichen in Längsrichtung ausgedehnten Struktur mit einem elektrisch leitenden Kern aus Cytoplasma, der von einer isolierenden Biomembran umgeben ist.

Neben dem uns bekannten Widerstand R_M für Ströme über die Membran tritt nun ein axialer Cytoplasma-Widerstand R_A für Ströme entlang der Längsachse des Dendriten auf¹³, über den die Verbindung der Kompartimente erfolgt (Abbildung 3.5 Links).

Um die Dynamik des Membranpotentials in diesem Äquivalentschaltkreis zu beschreiben, erweitern wir unseren ohmschen Ansatz aus Gleichungen 3.1, 3.15 und 3.16 um die Berücksichtigung der Wirkung des Potentials in den be-

¹³Wie aus der bisherigen Diskussion deutlich wurde, stellt die Dynamik des Membranpotentials am Soma die relevante biophysikalische Entität für den neuronalen Verrechnungsprozess der PSPs dar (Seite 29). Wir konzentrieren uns in der Beschreibung der räumlichen und zeitlichen PSP-Dynamik besonders auf die Wirkungen auf V_M am Soma und indem wir die Prozesse im dreidimensionalen dendritischen Kompartiment auf einen eindimensionalen Ausbreitungsprozess reduzieren. Gestützt auf die geometrischen Relationen bei den meisten Neuronentypen – die Länge des Dendriten der Bipolar-Zelle beträgt bei der Katze bis zu $700 \mu m$ [SS74], der Durchmesser maximal $4 \mu m$ [Sch77] – werden die räumlichen Effekte in der Skalierung der Zellparameter berücksichtigt (Gleichungen 3.21 - 3.23), ohne explizit Ausbreitungsprozesse in weitere Raumrichtungen zu modellieren. Die Analyse der strukturellen Organisation der Prozesse an Prä- und Postsynapse (Transmitter Exocytose und Diffusion, Bindung an Rezeptoroberfläche) erfordert jedoch realistischere 3-D Modellierungen [SB01].

3. Compartmental Modeling

nachbarten Kompartimenten (V_m'' und V_m') auf das Membranpotential in einem Kompartiment (V_m):

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{V_m - E_L}{R_m} + \frac{V_m - V_m''}{R_a''} + \frac{V_m - V_m'}{R_a'} + I_{Ion} = -I_{syn}. \quad (3.20)$$

In ihrer Analyse des Membranpotentials formulieren Hodgkin und Huxley die Parameter nach Gleichung 3.1 als *spezifische Konstanten* [HH52a]. So ist die spezifische Kapazität C_M normiert auf die Membranfläche von 1 cm^2 und wird in den Einheiten $\frac{\mu F}{\text{cm}^2}$ angegeben. Diesem Schema folgen R_M ($\Omega \cdot \text{cm}^2$) und R_A ($\Omega \cdot \text{cm}$).

Hodgkin und Huxley gelang durch diese Parametrisierung die Beschreibung der Potentialdynamik unabhängig von der jeweiligen Grösse des betrachteten Membranpatches – korrespondierend zu den experimentell durch die Space-Clamp Technik hergestellten Isokompartimenten (Seite 21).

Mit Gleichung 3.20 wollen wir zur Modellierung von Prozessen übergehen, die in ihrer Dimensionierung konkreten Zellmorphologien entsprechen. Wir betrachten die Struktur einzelner Kompartimente vereinfacht als Zylinder [RAS98]. Bezogen auf diesen geometrischen Körper können wir R_M , C_M und R_A unter Einbeziehung des Durchmessers (d_c) und der Länge (l_c) der Kompartimente skalieren.

Wie wir sahen, ist die Kapazität einer Zelle proportional zu ihrer Oberfläche. Wir erhalten C_m aus ihrer spezifischen Konstante C_M nach:

$$C_m = \pi \cdot l_c \cdot d_c \cdot C_M \quad (3.21)$$

Durch die anti-proportionale Beziehung zwischen der Zelloberfläche und Membranwiderstand gilt für $R_M \rightarrow R_m$:

$$R_m = \frac{R_M}{\pi \cdot l_c \cdot d_c} \quad (3.22)$$

Der axiale Widerstand R_A ist proportional zu l_c und verringert sich mit zunehmendem Durchmesser des Kompartiments:

$$R_a = \frac{l_c \cdot R_A}{\pi \cdot \left(\frac{d_c}{2}\right)^2} \quad (3.23)$$

Manis und Marx stellen die wichtigen morphologischen und physiologischen Parameter mit ihrer Studie zur Verfügung [MM91]: Für das sphärische Soma der Bushy-Zellen beträgt $d_c = 20 \mu m$. Als Eingangswiderstand wurde $R_{in} \approx 0.2 G\Omega$ ermittelt, C_m liegt in der Grössenordnung $32 \pm 14.5 pF$. Da nahe dem Ruhepotential nur wenige Ionenkanäle aktiv (im wesentlichen Low-Threshold K^+ -Kanäle) sind entspricht die Membrankonstante τ_m mit $4.5 \pm 3.2 ms$ angenähert $R_{in} \cdot C_m$ [MM91].

Mit d_c berechnen wir für das sphärische Soma der Bushy-Zellen aus den Parametern des Rothman-Modells die spezifischen Konstanten C_M , R_M , R_A sowie $\sum_{Ion} g_{Ion}$. Mit Gleichungen 3.21-3.23 können wir die Konstanten für die Kompartimente des Bipolar-Zellmodells nach den morphologischen Daten von Scheibel und Scheibel sowie Schwartz reskalieren [SS74, Sch77, Sch91].

3.3. Compartmental Modeling I

Einige Anpassungen sind beim Transfer des Bushy-Zellmodells an die Verhältnisse der Bipolar-Zelle notwendig. Wir müssen bedenken, dass dendritische Verarbeitung nicht nur entlang der Bahn des EPSPs von der Postsynapse zum Soma erfolgt, sondern dass auch die Wirkung der Dendriten als Stromsenke das Membranpotential des Somas beeinflusst¹⁴.

Um zu verhindern, dass das System sich durch die über R_a vermittelten Senkeneffekte nur im passiven Regime bewegt, ohne durch die Dynamik der Ionenkanäle Aktionspotentiale zu generieren, wurde der Effekt der aktiven Komponenten durch höhere Gewichtung von $\sum_{Ion} G_{Ion}$ gesteigert¹⁵ [MS96]. Die Zeitkonstante τ_m wurde zudem durch einen herabgesetzten Wert von C_M (von $1.83 \frac{\mu F}{cm^2}$ auf $0.8 \frac{\mu F}{cm^2}$) verringert¹⁶.

Wir regruppieren die Terme in Gleichung 3.20 (mit $R'_a = R''_a$) zur Betrachtung der für die Verarbeitungsprozesse der Bipolar-Zelle entscheidenden Grössen:

$$\tau_m \frac{dV_m}{dt} + R_m \cdot (I_{Ion} + I_{syn}) = \frac{R_m}{R_a} (V_m'' - 2V_m + V_m') - (V_m - E_L) \quad (3.24)$$

Die Dynamik des Potentials entlang der Längsachse des Dendriten wird durch den Quotienten $\frac{R_m}{R_a}$ bestimmt – je grösser dieses Verhältnis ist, desto weniger wird ein Potential während der Ausbreitung im Dendriten gedämpft. Wir definieren über diese Relation die dendritische Längskonstante λ :

$$\lambda = l_c \cdot \sqrt{\frac{R_m}{R_a}} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{d_c \cdot R_M}{R_A}} \quad (3.25)$$

Wir können λ nun für das Bipolar-Zellmodell berechnen. Mit $d_c = 4 \mu m$ [Sch77], $R_M = 2.39 K\Omega \cdot cm^2$ [MM91] und $R_A = 0.2 K\Omega \cdot cm$ [ASCR98] erhalten wir $\lambda \sim 350 \mu m$. Diese Länge liegt im Grössenbereich des Dendriten der Bipolar-Zelle [SS74], die Zellen könnten somit die gesamte Länge ihrer Dendriten für Integrationsprozesse nutzen.

Das Abklingen eines EPSPs entlang der Achse eines Modell-Dendriten zeigt Abbildung 3.5 Rechts. Dargestellt ist der Verlauf der Auslenkung v_m des Membranpotentials entlang mehrerer Kompartimente in Distanzen bis zu 0.5λ . Der Parameter v_m bestimmt die relative Entfernung zwischen V_m und E_R und entspricht 1, wenn $V_m = E_{ex}$ [Ral95].

¹⁴So zeigt Agmon-Snir, dass die Summation koinzidenten Inputs in beiden Dendriten der Bipolar-Zellen durch deren wechselseitige Funktion als Senke gefördert und nicht-koinzidenter Input wirksamer unterdrückt wird [ASCR98].

¹⁵Durch Multiplikation von G_{Ion} mit dem Faktor ~ 30 konnten wir das Spikeverhalten des Rothman-Modells mit dem Compartmental Model quantitativ reproduzieren.

¹⁶Problematisch bleibt die Gleichsetzung von R_{in} und R_m , da durch die beschriebene Senkenwirkung Dendriten zu Gesamtwidestand und Leitfähigkeit am Soma beitragen. Mit Rall können wir für ein sphärisches Soma den Effekt der Dendriten auf R_m durch einen Faktor p beschreiben [Ral59]:

$$R_{in} = \frac{R_m}{(p+1) \cdot \pi \cdot \left(\frac{d_c}{2}\right)^2}$$

Rall bestimmte das Verhältnis $p = 0.4 \sqrt{R_m}$ an spinalen Motoneuronen der Katze und geriet darüber in eine langjährige wissenschaftliche Kontroverse mit Eccles, der die Wirkungen der Dendriten und in Folge R_m systematisch unterschätzte [JR95].

3. *Compartmental Modeling*

Im folgenden Kapitel werden wir die Verarbeitungsleistungen des Compartmental Modells gegenüber dem Point-Neuron für MSO-Zellen betrachten. Wir analysieren zunächst das Modell von Grothe und diskutieren Unterschiede zu den Ergebnissen in [BBM⁺02]. Wir folgen dem Verfahren in [BBM⁺02] und [ASCR98] und verwenden die Modell-Komponenten aus Kapitel 2 als Input in die MSO ohne explizite Modelle von AVCN und MNTB. An dieser Stelle ist kritisch festzuhalten, dass mit der Reduktion dieser Nuclei auf rein *primary-like* Signalkonservierung möglicherweise wichtige Filterprozesse ausgeblendet werden.

Ziel dieser Arbeit ist jedoch der Versuch, aus der Synthese der Modelle Grothes/McAlpines und Agmon-Snirs neue Vorstellungen über die Verarbeitungsprozesse in der MSO zu entwickeln. Einhergehend damit wird die Entscheidung getroffen, aus Gründen der Vergleichbarkeit die Vorverarbeitung der bestehenden Modelle zu rekonstruieren, ohne zusätzliche Komplexität in die Modellierung einzuführen.

4. Resultate der Simulationsstudien der MSO-Modelle

4.1. Point Neuron und Inhibition

Die Wirkungsweise der inhibitorischen Afferenzen der MSO aus dem MNTB wird von den Gruppen um Grothe und McAlpine in einer Simulationsstudie dargestellt [BBM⁺02]. Wir beschäftigen uns zunächst mit diesem Modell, das einem Point Neuron – also einem Soma ohne Dendriten (Gleichung 3.15) – entspricht. Dieses Modell soll im nächsten Abschnitt (Seite 38) um räumliche Effekte durch die Trennung excitatorischer und inhibitorischer Synapsen erweitert werden.

Abbildung 4.1 zeigt das Antwortverhalten eines MSO Neurons nach Stimulation mit Sinussignalen seiner Best-Frequenz. Das Neuron verfügt über je 24 Synapsen mit ipsi- bzw. contralateralen Afferenzen, sowie 24 inhibitorische Synapsen mit Input aus dem contralateralen Pfad [Lib91]. Entsprechend dem Grothe-Modell wird die contralaterale Inhibition mit einem Laufzeitvorsprung gegenüber der Excitation modelliert (dieser Vorsprung wird nach Grothe im Organismus durch die beschriebene spezifische Struktur des Kontakts MNTB/MSO realisiert [BBM⁺02]).

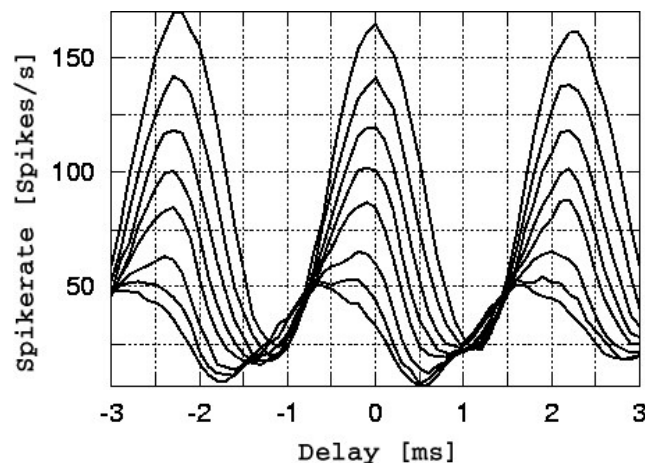


Abbildung 4.1.: Darstellung zunehmender Inhibition durch Steigerung der synaptischen Leitfähigkeit und Verschiebung des ITD-Peaks von der Mittellinie nach contralateral-präferierend. Die synaptischen Leitfähigkeiten G_{in} betragen 0, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 nS und bewirken in dieser Folge eine Abnahme der Spikerate. Stimuli sind Sinustöne von 40 ms/80 dB SPL bei der Best-Frequenz des Neurons (450 Hz). Spikeraten wurden durch Sampling über 400 Trials ermittelt.

Variiert wird in Abbildung 4.1 die Stärke der Inhibition durch Änderung der

4. Resultate der Simulationsstudien der MSO-Modelle

synaptischen Leitfähigkeit: Ausgehend vom Jeffress-Fall ohne Inhibition ($G_{in} = 0$) mit maximaler Rate reduziert diese sich kontinuierlich mit steigendem G_{in} . Der für McAlpine und Grothe wesentliche Effekt der zunehmenden Inhibition ist die Verschiebung der maximalen Spikeantworten zu contralateral führenden Phasenlagen [MG03].

Nach Jeffress würde die maximale Spikerate die räumliche Position einer Schallquelle codieren – die glycinerge Inhibition verändert jedoch systematisch die ITD-Tuningeigenschaften eines Neurons. Der in Abbildung 4.1 deutlich ausgeprägte Shift des ITD-Tunings ist nach Grothe und McAlpine die Grundlage für die Codierung von Laufzeitunterschieden. Zu Bedenken ist, dass nur ein begrenzter Bereich der ITD-Kurve aufgrund der Kopfmorphologie (geringe Kopfbreite) kleiner Säuger überhaupt als ITD eines externen Schallereignisses relevant werden kann (in Abbildung 4.3 dargestellt als grauer Bereich). Relativ zur zunehmenden Intensität der Inhibition verschiebt sich in Abbildung 4.1 die Kurvenflanke des Antwortprofils, so dass weite Teile der monoton fallenden Flanke in den für den Organismus relevanten Bereich fallen können. McAlpine und Grothe schlagen die Auswertung der Spikeraten entlang dieser Flanke als Codierungsprinzip für die Lokalisation von Objekten vor. Wie bereits in der Arbeit von Agmon-Snir qualitativ gezeigt, erfolgt die Codierung damit weniger über die maximale Feuerrate auf einen gegebenen Stimulus, sondern über das Kontrastverhältnis – im Modell von Grothe und McAlpine nun entlang der Flanke des Antwortmusters.

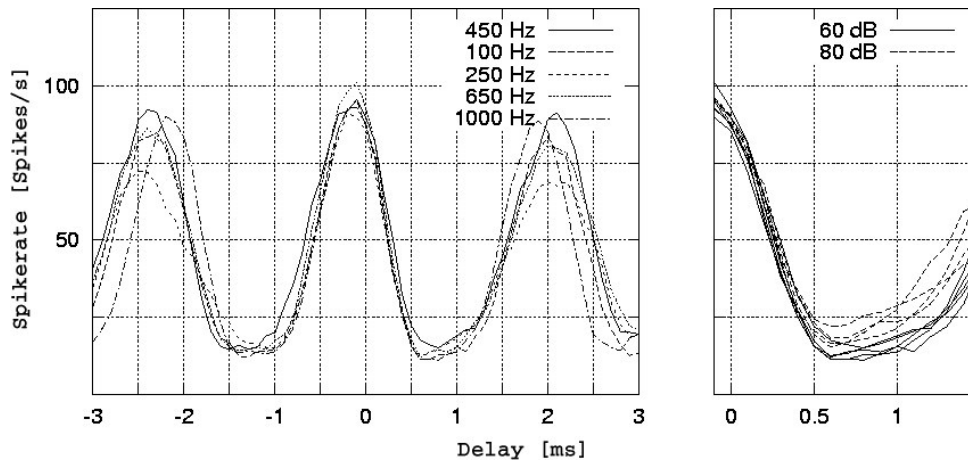


Abbildung 4.2.: Links: Spikeaktivität eines Neurons mit CF = 450 Hz auf Stimuli unterschiedlicher Frequenz bei 60 dB SPL. Rechts: Spikerate im Flankenbereich bei 80 dB SPL. Das Feuerverhalten des Neurons reproduziert bei konstanter Stimulusintensität das Verhalten im sensitiven Bereich in den Frequenzbändern und Intensitätsgruppen.

Der Effekt ist nicht auf die Best-Frequenz des Neurons begrenzt, sondern zeigt sich auch im Antwortverhalten des Neurons in benachbarten Frequenzbändern (Abbildung 4.2 Links). Während sich ein maximaler Kontrast zwischen maximaler und minimaler Feuerrate wiederum im sensitiven Bereich zeigt, driften die Antwortmuster im nächsten Zyklus (180° Phasenverschiebung) in den Frequenzbändern auseinander. Das System präferiert den Onset des Sti-

4.1. Point Neuron und Inhibition

mulus, der nächste Zyklus ist nicht äquivalent – eine Entsprechung findet sich in den empirischen Daten von Brand [BBM⁺02].

Da die relativ redundanten Informationen aus den Frequenzbändern über mehrere Neuronengruppen als Populationscodes ausgewertet werden können (*Across Fiber Pattern Coding* [Hei87, BH88]), lässt sich die Präferenz als Hinweis lesen, dass das System auf der Basis weniger Spikes in einem kurzen Zeitfenster durch Sampling über mehrere Neurone in mehreren Frequenzbändern hinreichende Informationen für die Lokalisation einer Schallquelle gewinnen kann. Die Überlagerung der Flankenverläufe würde damit einen plausiblen Verarbeitungsschritt für das *Binding* multifrequenter Schall-Emissionen zu einem Objekt im Raum liefern.

Auch im Vergleich zwischen Stimuli unterschiedlicher Intensitäten zeigt sich im kritischen Bereich eine relativ konstante Reproduktion des monotonen Flankenabfalls, außerhalb des Flankenbereichs splitten sich die Antwortmuster in Intensitätsgruppen auf (Abbildung 4.2 rechts).

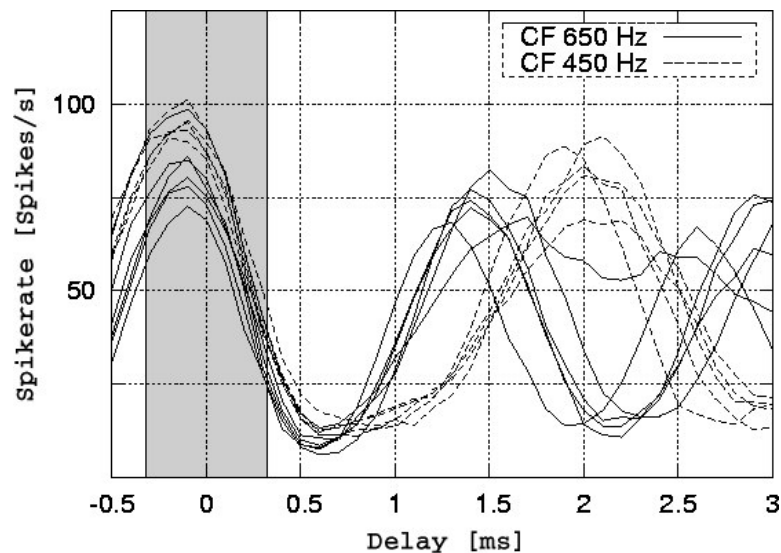


Abbildung 4.3.: Vergleich der Spikeraten von Neuronen mit CF 650 Hz und 450 Hz auf Stimuli zwischen 100 und 1000 Hz. Die Überlagerung der Flanken innerhalb des sensitiven Bereichs (grau unterlegt) findet sich für den Onset bei ITD_0 , nach 360° Phasenverschiebung findet sich eine systematische Verschiebung der ITD-Präferenz mit zunehmender Frequenz nach contralateral.

Grothe beschreibt die Lage der Maxima der ITD-Kurven als frequenzabhängig: Der Trend des Drifts nach contralateral reproduziert sich im Experiment über den gesamten Frequenzbereich. Das präferierte ITD verschiebt sich systematisch mit tieferen Frequenzen zunehmend nach contralateral [BBM⁺02]. Aktivitätsmaxima in einem physiologisch-auswertbaren Bereich zeigen damit überwiegend hochfrequente Neurone.

Die Simulation zeigt (Setup: Sampling über den Signalonset) die Überlagerung der ITD-Kurven innerhalb des sensitiven Bereichs nur für ITD_0 bei Signalen verschiedener Frequenz (Abbildung 4.3). Innerhalb der nächsten Phase überlagern sich nicht mehr Onsetkomponenten der Spike Trains, sondern Onset

4. Resultate der Simulationsstudien der MSO-Modelle

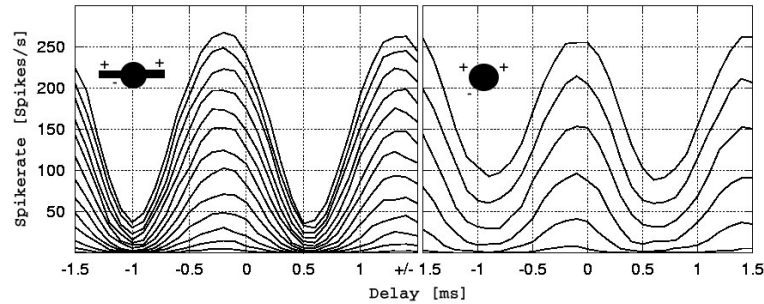


Abbildung 4.4.: Kontrastverstärkung zwischen minimaler und maximaler Spikerate durch Dendriten. Variation der Stärke der Excitation (G_{ex}) für Compartmental Model (**Links**) und Point Neuron (**Rechts**). Qualitativ deutlich wird die Kontrastverstärkung durch die Dendriten. Der Durchmesser der Dendriten beträgt $4\mu m$, die Gesamtlänge der Dendriten 1.4λ ($\lambda_{4\mu m} = 0.0347\text{ cm}$). Excitatorische Synapsen befinden sich auf dem Dendriten in 0.5λ Distanz, inhibitorische Synapsen distal in 0.15λ Abstand zum Soma. Die somatische Potentialänderung durch inhibitorische Synapsen wurde für dendritische ($3.75e^{-5}\mu S$) und somatische Synapsen ($6e^{-6}\mu S$) angepasst.

überlagert sich mit ipsi- bzw. contralateralen Spike Trains in einem späteren Zyklus. In dieser Domäne zeigt sich der von Brand experimentell beobachtete Drift zur Präferenzierung contralateraler Delays mit tiefen Frequenzen (Abbildung 4.3 nach 2 ms, vgl. [BBM⁺02]).

Im Experiment wird keine absolute Synchronisation von Onsetkomponenten ipsi- und contralateraler Spike Trains realisiert, das System bewegt sich im dynamischen Bereich vergleichbar $ITD_{\pm 360^\circ}$ in Abbildung 4.3. Ein Organismus könnte aber durch die geschilderte Redundanz der Signaldarstellung aufgrund paralleler Prozesse in mehreren Neuronen die wenigen präzisen Spikes des Onsets für die Codierung nutzen und spätere Zyklen ausfiltern.

4.2. Compartmental Model II: Topographie der Inhibition

Wir beschäftigen uns nun mit der Frage, welche Erweiterungen sich aus der funktionellen Morphologie der Bipolar-Zellen für das von Grothe und McAlpine vorgeschlagene Modell ergeben können. Betrachten wir den Aufbau des Neuropils der MSO, so besteht dieses aus Schichtungen fusiformer Bipolar-Zellen [SS74]. Innerhalb dieser tonotopen Schichten sind die bipolaren Neurone in Reihen geordnet und verfügen über ausgeprägte ($350 - 700\mu m$ lange), verzweigte Dendriten [Sch77]. Sowohl das Verzweigungsmuster der Dendriten (*Branching Pattern*), als auch die afferenten olivopetalen Fasern weisen untereinander komplexe Überlappungen auf. Dabei trennen sich die Afferenzen in Gruppen, die entweder mit somatischen und proximalen Domänen der Dendriten Synapsen bilden (Projektion aus dem MNTB), oder weiter distale Bereiche kontaktieren (Fasern des AVCN) [SS74].

Die mehrfach erwähnte Studie Agmon-Snirs belegt die Effektivierung und Erweiterung der Verarbeitung von Eingangssignalen durch die Dendriten der Bipolar-Zellen [ASCR98, Seg98a]. Durch räumliche und zeitliche Trennung der

4.2. Compartmental Model II: Topographie der Inhibition

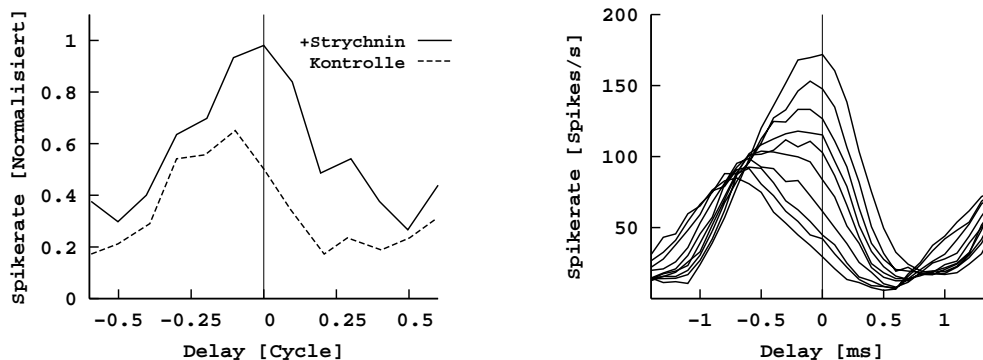


Abbildung 4.5.: Empirische und Modelldaten. **Links:** Effekt des Glycin-Antagonisten Strychnin auf das Antwortverhalten delay-sensitiver MSO-Neurone von *M. unguiculatus* nach Daten von Brand et al. [BBM⁺02]. Die Applikation von Strychnin hebt den Shift zur Präferenz contralateraler Delays auf (Daten von Zellen unterschiedlicher Best-Frequenz wurden auf Phasen normiert und gemittelt). **Rechts:** Antwortverhalten des Dendritenmodells bei Steigerung der Inhibition von $1e^{-5} \mu S$ auf $2e^{-4} \mu S$ (bei CF=450 Hz).

excitatorischen Eingänge auf den Dendriten ergeben sich komplexe Filtereffekte und deutliche Kontrastverbesserung (Abbildung 4.4).

So kann durch nicht-linearen Abfall entlang des Dendriten die Unterdrückung neuronalen Ansprechverhaltens auf intensive aber monoaurale Stimuli erklärt werden. Der synaptische Stromfluss ist insgesamt geringer, wenn die Synapsen sich lokal auf einem Dendriten konzentrieren. Dieser nicht-lineare Effekt wird verstärkt durch die Wirkung des zweiten Dendriten als Stromsenke: Für eine definierte Änderung des somatischen Membranpotentials muss aufgrund dieser Senkenwirkung mehr axialer Strom durch den Dendriten fließen.

Vergleichen wir den empirisch beobachteten Shift der Delay-Sensitivität nach Applikation des Glycin-Antagonisten Strychnin (Abbildung 4.5 Links) mit Modelldaten des Compartmental Modells (Abbildung 4.5 Rechts) so sehen wir eine qualitative Übereinstimmung zwischen den Daten. Durch die zusätzliche Dendritenkomponente wird der *empirische* Kurvenverlauf deutlicher reproduziert: Während das rekonstruierte Point Neuron mit dem Shift eine relativ starke Abnahme der Spikerate zeigt, reproduziert das Multicompartmental-Modell sowohl den Shift, erhält aber auch den Kontrast zwischen minimaler und maximaler Spikeantwort.

Bei hohen Frequenzen sollen sich die nicht-linearen Effekte durch die Dendriten nach Agmon-Snir allerdings auch kontraproduktiv für die Koinzidenzdetektion auswirken: Jitter kann nun verstärkt werden und zu Fehldetektionen führen [ASCR98]. Das System balanciert dieses Phänomen durch morphologische Anpassungen aus: Die Dendritenlänge ist negativ mit der Best-Frequenz der Bipolar-Zelle korreliert, diese Korrelation findet sich im *N. laminaris* des Huhns deutlich ausgeprägt wieder [SR79].

Der Trend zur Abstimmung zwischen Best-Frequenz und Dendritenlänge ist für Säuger weit weniger ausgeprägt. In Abbildung 4.6 Links können wir sehen, dass die zusätzliche Inhibition einen Low-Pass Filter für EPSPs bildet: Der Kontrast zwischen Minima und Maxima wird effektiv für hohe Frequen-

4. Resultate der Simulationsstudien der MSO-Modelle

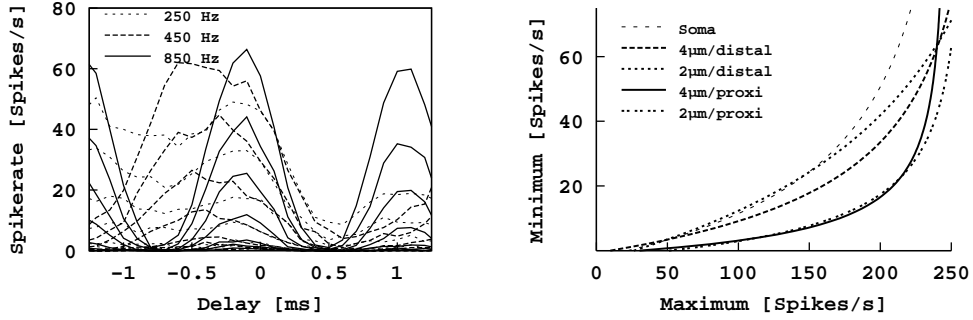


Abbildung 4.6.: Links: Filterung durch den Dendritenmodell mit $d_c = 4 \mu\text{m}$ bei Stimuli mit unterschiedlicher Best-Frequenz (250, 450, 850 Hz). Der Dendrit zeigt maximalen Kontrast für 850 Hz und wirkt damit als Low-Pass Filter. Rechts: Vergleich der Feuerraten mit variiertem Dendritendurchmesser für das EI/E-Modell, sowie der Effekt der Distanz von Inhibition zum Soma für das EI/E-Modell. Inhibitorische Synapsen befinden sich links und rechts in 0.15λ Distanz zum Soma, rechts zusätzlich nach 0.5λ verschoben ($\lambda_{4\mu\text{m}} = 345\mu\text{m}$, $\lambda_{2\mu\text{m}} = 245\mu\text{m}$). Die Daten wurden mit dem Polynom: $y = a * (1.0 - (1.0 + b * \frac{x}{2})^{-2}) + c$ gefittet.

zen durch diesen Filter verstärkt, dies zeigt der Vergleich zwischen den Antwortkurven in Abbildung 4.6 Links für 850 und 250 Hz.

Das in dieser Arbeit vorgestellte EI/E-Modell zeigt mit unterschiedlichen Dendritendurchmessern stabilen Kontrast, der dickere Dendrit (entspricht den morphologischen Daten von Scheibel und Scheibel [SS74]) weist einen geringfügig besseren Kontrast auf (Abbildung 4.6 Rechts). Das EI/E-Modell reagiert robust auf Änderungen des Durchmessers: Als wesentlich für die Dynamik des Modells stellt sich hier die Lagebeziehung zwischen erregenden und hemmenden Synapsen heraus. So wird ein effektiver Kontrast nur mit relativ proximaler Inhibition bei distaler Excitation realisiert, bei distaler Inhibition ist die Kontrastverstärkung durch den Dendriten gering.

Als wesentliche Elemente für alternative Modelle für die Codierung von ITDs lassen sich somit folgende Parameter gewinnen:

- Inhibitorischer Input der MSO-Bipolar-Zellen aus dem MNTB, der durch relative Intensität und zeitliche Beziehung zur contralateralen Excitation das Tuning der MSO-Neurone zur Präferenzierung contralateraler Delays verschiebt.
- Die Reproduktion dieses Prozesses in den Frequenzbändern ausserhalb der Best-Frequenz und damit die Möglichkeit eines Samplings über die tonotop organisierten Frequenzbänder der MSO. Auf der Basis kurzer Onsetphasen können so (mit wenigen Spikes pro Kanal) Detektionsleistungen erbracht werden.
- Die ausgeprägten Dendriten der Bipolar-Zellen realisieren eine Verstärkung der Differenz zwischen minimaler und maximaler Feuerrate auf ITDs. Dieser Effekt basiert auf der räumlichen Organisation excitatorischer und inhibitorischer Synapsen und wird verstärkt durch Wechselwirkung von Systemtopographie und temporalem Muster des Inputs.

5. Diskussion

Sowohl die tatsächlich vorhandene Anzahl der Bipolar-Zellen in der MSO [Wei99], als auch die neuronalen Tuningeigenschaften dieser Zellen [MG03] lassen sich schwer mit der im Jeffress-Modell postulierten lokalen Codierung von ITDs durch geordnete Koinzidenzdetektoren vereinbaren. Als Alternative zu lokalem *Single Unit Coding* könnten Zeitunterschiede in der MSO durch einen Ensemblecode aus überlagerten Antworten einer Population von Bipolar-Zellen dargestellt werden. Mit der übereinstimmenden Signaldarstellung in unterschiedlichen Frequenzbändern (Abbildung 4.3) ergibt sich die Möglichkeit, homogene Informationen in mehreren Kanälen auszuwerten. Eine zusätzliche Redundanz des Systems wurde bereits beschrieben: Innerhalb einer isotopen Schicht finden sich nach Grothe und McAlpine für kleine Säuger keine ausgeprägten topographischen Variationen oder gar Space Maps der ITDs, sondern die generelle Präferenz der Bipolar-Zellen für ITDs einer Phasenbeziehung von 45° [BBM⁺02, MP01].

Markiert sind damit zunächst nur die Kritikpunkte am ursprünglichen Jeffress-Modell. McAlpine und Grothe erwecken allerdings in ihrer Argumentation mitunter den Eindruck, als verweise der graphische Verlauf von Antwortmustern bereits direkt auf die Codierung von ITDs entlang dieses Graphenverlaufs. In Abbildung 4.3 würde die Detektion von ITDs folglich durch einen Ratencode entlang der Flanke des Antwortmusters im physiologisch relevanten Bereich realisiert ¹.

Eincodiert wird der Ratencode jedoch in diskrete Spikeevents (Abbildung 5.1 Links). Es ist damit zu bestimmen, wie Ratencodes in Spike Trains umgesetzt und von nachgeschalteten Zellen ausgelesen werden. Die Betrachtung der Interspike Intervalle zeigt übereinstimmend mit der Hypothese eines Ratencodes die deutliche Abnahme kurzer Intervalle entlang der Antwortflanke (Abbildung 5.1 Rechts). Die Verteilungsfunktion der Intervalle wird mit Entfernung zum Best-Delay immer breiter. Allerdings wird die physiologisch relevante Zeitskala nicht die in Abbildung 5.1 Rechts dargestellte Intervall-Skala ausschöpfen können: Bei Betrachtung physiologisch plausibler Reaktionszeiten können zumindest pro Neuron nur wenige Spikes zur Codierung beitragen ².

Die dichotome Einteilung von strikten Ratencodes gegenüber einer präzisen zeitlichen Codierung von Einzelevents kann bei Betrachtung der Prozesse unseres Systems auf der Ebene des Spike Trains nicht durchgehalten werden:

¹Vereinfacht kann nach diesem Codierungskonzept jeder Rate nach einem *Codebuch* der entsprechende Stimulus zugeordnet werden.

²Auch für das Decoding des postulierten Ensemblecodes stellt sich die Frage nach der Rückübersetzung der Feuerrate aus relativ wenigen Spikeevents.

5. Diskussion

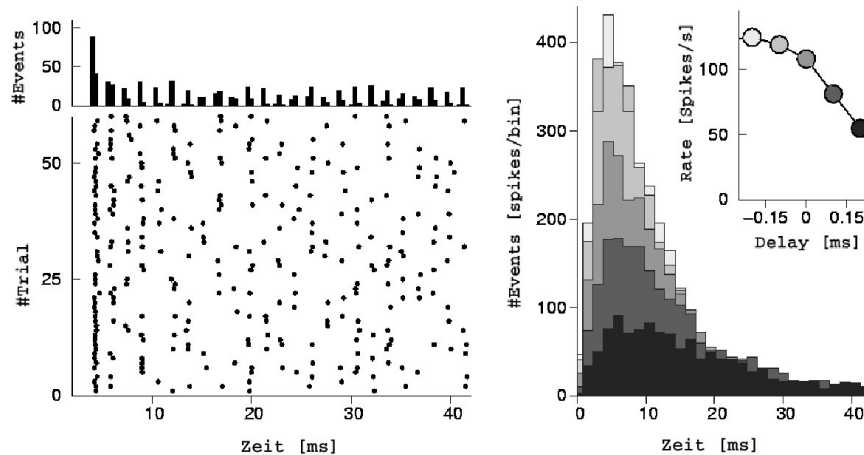


Abbildung 5.1.: Links: Rasterplot und PSTH einer MSO-Zelle (CF = 650 Hz) nach einem Stimulus bei Best Frequency und Delay. PSTH über 150 Trials (60 im Rasterplot dargestellt), Bin-size sind 0.4 ms. Rechts: Interspike-Intervalle auf den Stimulus Links bei variiertem Delay. Das Inlay zeigt die Spikerate der Zelle auf die unterschiedlichen Delays (Zuordnung zwischen ISI und Feuerrate erfolgt über gleiche Grauwerte). ISI Binsize = 1.5 ms, Stimulusdauer für das ISI = 200 ms.

Während sich etwa für den Sacculus des Goldfischs die Detektion von Stimuli allein durch den Parameter Spikerate darstellen lässt [FC83], zeigt sich in den Intervallhistogrammen naheliegenderweise eine Modulation der Intervallverteilung durch Phase Locking, also eine Komponente temporaler Codierung. Soll der Term Ratencodierung gehalten werden, ist dies im Sinne einer Unabhängigkeitshypothese von Einzelevents möglich. Die für die Auftrittswahrscheinlichkeit eines Einzelspikes wesentliche Größe ist der letzte zurückliegende Spike, nicht die gesamte Eventgeschichte des Spike Trains. Die Klassifikation des Codierungstyps lässt sich vor diesem Hintergrund reformulieren nach der Frage, ob der Spike Train als Produkt eines (inhomogenen) Poissonprozesses beschrieben werden kann³.

In Abbildung 5.2 Links sehen wir die Standardabweichung (σ) innerhalb eines Spike Trains aufgetragen gegenüber der gemittelten Spikeanzahl des Spike Trains (μ) für ein Intervall von 200 ms nach dem Onset. Die hohen Mean Spike Counts entsprechen Delays nahe dem Best-Delay, niedrigere Spikeanzahlen nicht-präferierten Delays. Das für ein Poissonmodell geltende Verhältnis $\sigma^2 = \mu$ gilt nur für niedrige Spike Counts – für Delays nahe dem Best-Delay geht der Code innerhalb des Trains zu höherer Regularität über.

In Abbildung 5.2 Rechts versuchen wir diese Regularität im Spike Train des Zell-Modells näher einzugrenzen. Basis der Analyse sind Rasterplotdaten entsprechend Abbildung 5.1 Links für einen Bereich von Delays. Verglichen mit dem Spike Train in der Peripherie zeigt das MSO-Neuron höhere Regularität in seinem Spike Train (Abbildung 5.2 Rechts Unten). Betrachten wir die Spike Reliability (*Ereignis-Verlässlichkeit*) für Spikes im ersten, zweiten und dritten

³In einem nicht ganz trivialen Sinn schränkt die Refraktärzeit eines Neurons dessen Eigenschaften als Ratencodierer ein, kritische Intervallgrößen unterhalb der Refraktärzeit können nicht im Interspike-Intervallhistogramm auftreten.

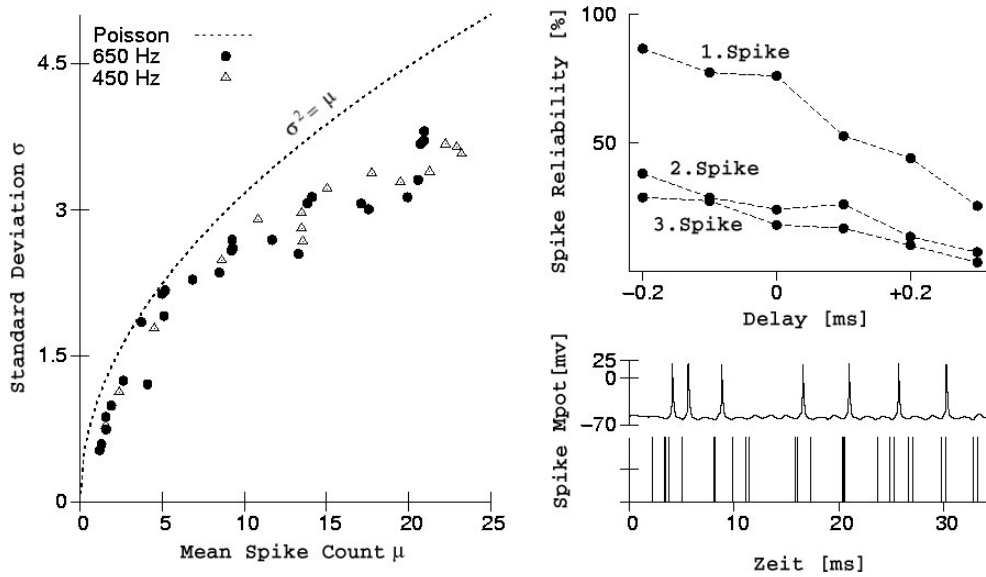


Abbildung 5.2.: Links: Vergleich des Feuerverhaltens eines Modell-Neurons mit CF = 650 Hz für unterschiedliche Spikeanzahlen einem 200 ms Intervall (Standardabweichung σ versus mittlerer Spikeanzahl μ) gegenüber idealem Poissonverhalten ($\sigma^2 = \mu$). Das Feuerverhalten des Neurons weicht bei 650 (=CF) und 450 Hz Stimuli bei höherer Spikeanzahl deutlich vom Poissonverhalten ab (Intensität des Stimulus = 70 dB/SPL). **Rechts Oben:** Reproduzierbarkeit (prozentual) des 1., 2. und 3. Spikes nach dem Signalonset für Delays zwischen -0.2 und 0.2 ms. **Rechts Unten:** Membranpotential des Neuronen-Modells für den Setup mit Dendriten $d_{4\mu m}$ aus Abbildung 4.4. In der unteren Hälfte sind Spikes aus 8 contralateralen excitatorischen Eingängen dargestellt. Übereinstimmend mit der Abweichung des Feuerverhaltens vom Poissonverhalten, zeigt der Spike Train des integrierenden MSO-Modells höhere Regularität.

Zyklus (Abbildung 5.2 Rechts Oben), so sehen wir, dass diese besonders für Spikes im ersten Zyklus variiert⁴. Hier nimmt die Spike Reliability kontinuierlich von 86% auf 25% ab. Der Trend zeigt sich auch für Spikes im zweiten und dritten Zyklus, allerdings sinken die Werte hier geringer (38% auf 7%, bzw. 29% auf 3%).

Diese Betrachtung des Spike Trains ist sicher an einigen Punkten zu hinterfragen. Das Poissonmodell wurde schliesslich explizit in das Modell eingeführt (Seite 16). Wir zeigen mit unserem Modell, dass durch die von uns diskutierten Zelleigenschaften – Zeitmuster und Topographie von Excitation und Inhibition (Kapitel 4), sowie die Integrationseigenschaften der Bipolar-Zelle (Low-Threshold K^+ -Kanal, Abschnitt 3.2) – Regularitäten aus dem präsynaptischen Spike Train extrahiert (Koinziddenzdetektion) und in wenige Spikes encodiert werden können (Abbildung 5.2).

Der Spike Train des Bipolar-Zellmodells sollte allerdings nicht überinterpretiert werden. Die in den Abbildungen 5.1 und 5.2 vorgestellten Analysen sind vielmehr als Hinweis darauf zu verstehen, dass auf der Ebene neuronaler Verarbeitung zu präzisieren ist, wie Ratencodierung innerhalb plausibler Zeitfen-

⁴Wir konzentrieren uns in dieser Darstellung auf die ersten Zyklen. Insbesondere für tiefe Frequenzen würde die Berücksichtigung weiterer Zyklen zu organismisch unplausiblen Latenzen für die Lokalisationsleistung führen

5. Diskussion

ster vom Organismus geleistet wird. Hierzu ist der weitere Abgleich von Modellierung und Experimentaldaten notwendig.

Wir wollen mit dieser Arbeit auch dazu beitragen, die im Diskurs um neuronale Modelle häufig zu beobachtende Gegenüberstellung der Modellierung von Einzelzellen durch Compartmental Modeling und von Neuronengruppen durch analytisch-zugänglichere Point Neurons in Frage zu stellen⁵.

Es ist unser Anliegen mit dieser Arbeit einen Beitrag zum Wissensfeld der Theoretischen Biologie zu leisten. Diese ist aufgrund ihres besonderen Gegenstands – dem Organismus – nicht reduzierbar auf die Betrachtungsweise der Theoretischen Physik, gleichwohl diese der Biologie viele analytische Konzepte zur Verfügung stellt.

Unser Anspruch ist es, verwendete Konzepte immer wieder an eine organismische Perspektive anzugleichen – so sind Codes in Leistungen auf der Basis von (mitunter wenigen) Einzelspikes zu übersetzen, sind morphologische Strukturen als Constraints dieser organismischen Leistungen in ihrer Komplexität zu berücksichtigen und ist schliesslich die analytische Trennung von Funktion und Struktur zu überwinden in der synthetisierenden Betrachtung der funktionellen Architektur des Organismus.

⁵In einer sehr anregenden Arbeit zeigt M. London, dass durch integrierte Betrachtung der postsynaptischen Signaldarstellung und der Entropie im Spike Train neue analytische Ansätze für die Signalverarbeitung in Nervenzellen gewonnen werden [LSH⁺02]. Charakteristisch für diese neueren Entwicklungen innerhalb der Computational Neuroscience ist die fortschreitende Bildung von Hybrid-Systemen aus Modellierung und *in vitro* Ableitungen (Dynamic Clamp, [SOAM93]).

A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung

A.1. Background und Implementierungsdetails

Implementiert wurden alle in dieser Arbeit vorgestellten Modelle in Java. Diese Sprache konnte sich im Bereich technisch-wissenschaftliche Programmierung bislang noch nicht gegenüber den *Klassikern* C/C++ und FORTRAN etablieren. Gründe dafür liegen neben der engen Verbindung zwischen Unix und C¹ in der hohen Anzahl der für diese Sprachen verfügbaren wissenschaftlichen Libraries und Spracherweiterungen [PTVF97], vorhandenen optimierenden Compilern sowie weitentwickelten Konzepten für parallele Programmierung (OpenMP, HPF, MPI), die die effektive Nutzung von Höchstleistungsrechnern ermöglichen² [Rab01].

Die verbreiteten Tools für neuronale Simulation, NEURON und Genesis [HC01, BB98a] wurden vor diesem Hintergrund entwickelt. So verwendet Neuron als numerischen Kernel das in C geschriebene numerische Solver-Package CVO-DE [CH84]³. Für beide Tools stehen zudem Parallelversionen für Simulationen grosser Neuronenverbände auf der Basis der *Message-Passing Library* PVM zur Verfügung [GH98].

Meine Entscheidung für Java als Programmiersprache geht zurück auf einen Forschungsaufenthalt am Institute for Adaptive Neural Computation in der Gruppe von N. Goddard. Goddard hatte gemeinsam mit G. Hood Neuron und Genesis auf die T3E portiert, sein Interesse hat sich aber inzwischen von der Entwicklung monolithischer Simulatoren weg hin zu kooperativer Modellie-

¹Der Unix Kernel – ursprünglich in Assembler verfasst – wurde als erstes Betriebssystem in C neu geschrieben [KP84].

²Die sogenannten Höchstleistungsrechner-Architekturen lassen sich grob in drei Gruppen gliedern: Parallele Vektor Prozessoren (NEC SX-5/4), Massiv Parallele Systeme (Cray T3E) und hierarchische Cluster aus SMP-Knoten (Hitachi SR8000). Diese Plattformen unterscheiden sich von den zunehmend verbreiteten Hochleistungs-Clustern auf der Basis von Standard-Workstations durch die Fähigkeit eine Operation nicht nur auf einzelne Operanden, sondern auf Felder von Operanden auszuführen (Vektorrechnen): Rechenintensive Aufgaben wie die Lösung grosser Differentialgleichungssysteme können so wesentlich schneller gelöst werden. Voraussetzung dafür sind hardwareseitige Funktionseinheiten im Rechenwerk (Pipelines) und vektorisierende Compiler. Die Entwicklung vektorisierender Compiler für Java steht zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Arbeit noch in ihren Anfängen, zudem steht Java auf etlichen Höchstleistungsrechnern nicht zur Verfügung (T3E).

³Neuron ist praktisch einer Interpreter für erweiterten Hoc-Code. Hoc wurde zunächst als Interpretersprache für arithmetische Operationen von Kernighan und Pike konstruiert, um die Leistungsfähigkeit der Kombination C/Unix (einschließlich `make`, `lex` und `yacc`) bei der Entwicklung komplexer Programme zu demonstrieren [KP84].

A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung

rung auf der Basis von austauschbaren Simulationskomponenten entwickelt [GHH⁺01b, GHH⁺01a]. Hier arbeitet er eng mit R. Cannon zusammen, der versucht, diese Konzepte in seinem Simulator Catacomb umzusetzen.

Catacomb ist in Java geschrieben und verfügt über eine *Plugin-Struktur*, Elemente wie z.B. Ionenkanäle (Kapitel 3.1) können aus anderen Simulatoren nach Umwandlung der Modelldaten in ein XML-basiertes Austauschformat im- oder exportiert werden (NeuroML, [GHH⁺01b]). Catacomb nutzt die Stärken von Java im Bezug auf die XML-Unterstützung, sowie im Bereich der 2D-Grafik – allerdings ist seine Numerik insbesondere im Vergleich zu Neuron nicht besonders ausgefeilt (es benutzte einfache explizite Euler-Verfahren zur Bildung finiter Differenzen, Anhang A.2). Die Grundlagen der in dieser Arbeit vorgestellten Zell-Modelle entwickelten sich aus der Idee, für Catacomb zusätzliche numerische Plugins zu entwickeln, die die effiziente parallele Simulation auf Midrange Parallelsystemen ermöglichen sollten.

Eine Reihe von Faktoren begünstigte dieses Projekt: Mein Gastaufenthalt in Goddards Lab wurde durch das TRACSS Programm der Europäischen Union finanziert. Im Rahmen dieses Programms gab es am Edinburgh Parallel Computation Centre (EPCC) die Möglichkeit zur Beratung in spezifischen Fragen wissenschaftlicher Programmierung. L. Smith, meine Ansprechpartnerin am EPCC, arbeitete mit M. Bull an der Weiterentwicklung von Java für wissenschaftlich-technisches Computing (*Java Grande*). Bull hatte einen Java-Prototyp für das Thread-Parallelisierungsmodell OpenMP – JOMP – entwickelt [BWK00b]. Die damit vorhandenen technischen Tools für *High Performance Computing* wollte ich für die Weiterentwicklung meines biowissenschaftlichen Interessengebietes nutzen: Der Analyse der funktionellen Architektur biologischer Systeme. Darunter verstehe ich die Frage danach, welche morphologischen Eigenschaften als *Constraints* [Gou70] in den Modellierungsprozess einzubeziehen sind, um organismische Leistungen auf der Basis ihrer morphologischen Struktur zu verstehen.

Da gerade in der Debatte um das Jeffress-Paradigma auffiel, dass die wenigsten Modelle die komplexe Dendritenmorphologie berücksichtigten, beschloss ich, als Anwendungsfall für die Numerik-Module an der Parallelisierung eines detaillierten MSO-Modells zu arbeiten.

Da die Lösung der Differentialgleichungen für die einzelnen Verzweigungen des Dendriten einen hohen Aufwand von Kommunikation innerhalb der Simulation bedeutete, schien mir ein Ansatz auf der Basis von Message-Passing aus Performance-Gründen nicht geeignet – hier hätte V_m jeweils als Message zwischen den einzelnen Prozessoren eingepackt, gesendet, empfangen und wieder ausgepackt werden müssen. Auf *Shared-Memory* Plattformen dagegen existiert globaler Zugriff für alle Prozessoren auf Variablen wie V_m . Ein Handicap dieser Architektur, ihr schlechtes Skalierungsverhalten für viele Prozessoren, erscheint nicht kritisch aufgrund der begrenzten Problemgröße: Ein Neuron mit maximal mehreren hundert Kompartimenten kann effektiv durch Verteilung des Rechenprozesses auf 4-8 Prozessoren simuliert werden.

Entwickelt und adaptiert wurden zunächst einige Decompositionsverfahren für Dendriten (Anhang A.2), diese wurden dann unter Verwendung der JOMP API implementiert. Allerdings zeigte sich ein Performance-Gewinn nur für ei-

ne hohe Anzahl von Kompartimenten (Abbildung A.2). Die Zahl ist geringer als die Anzahl der Kompartimente bei der Simulation von Pyramidalzellen [Sch98], aber wesentlich höher als für das in dieser Studie vorgestellte Bipolar-Zellmodell. Das Projekt wurde bis zur Veröffentlichung quantitativer Daten des Parallelmodells entwickelt [Wei03], diese werden in Anhang A.2 betrachtet. Gerade neuere Experimentiertechniken wie die Verschränkung von komplexen Zell-Modellen und Dynamic-Clamp Verfahren (*Hybrid-Modeling*) erfordern nach wie vor optimale Simulations-Performance [SOAM93]. Die Entwicklung paralleler Algorithmen für neuronale Simulationen hat für dieses Wissensfeld aufgrund der Notwendigkeit von Echtzeit-Simulation eine Schlüsselfunktion.

A.2. Numerik und Parallele Berechnung

Wir betrachten im Folgenden die numerischen Grundlagen der in Abschnitt 3.3 eingeführten Multicompartmental-Modelle. Wie bereits ausgeführt, basiert Compartmental Modeling auf der analytischen Gliederung der kontinuierlichen Dynamik des Membranpotentials (V_m) in Teildynamiken ($V'_m, V''_m \dots$) in einzelnen Modellabschnitten. Gleichung 3.20 modelliert die Änderung von V_m entlang des Core Conductors als Folge von Änderungen der Potentiale in diskreten Kompartimenten (Abbildung 3.5 Rechts). Jedes dieser Kompartimente erweitert die in Abschnitt 3.1 dargestellten Isokompartimente um Stromflüsse aus benachbarten Kompartimenten (Abbildung 3.5 Links).

Mit der Umformung von Gleichung 3.20 zu Gleichung 3.24 gewinnen wir die die Kompartimentierung bestimmenden Größen, die Zeitkonstante τ_m und die Längskonstante λ (Gleichung 3.25) ⁴.

Wir reduzieren unser Modell aus Gleichung 3.24 für eine übersichtlichere Darstellung zunächst auf seine linearen Eigenschaften, d.h. wir entfernen die Terme I_{Ion} und I_{syn} und erhalten nach Umformung:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = \frac{V''_m - 2V_m + V'_m}{R_a} - g_m \cdot (V_m - E_R). \quad (A.1)$$

Gleichung A.1 entspricht nur einer partiellen numerischen Lösung unseres Modells, da zwar räumliche Differenzen formuliert sind ⁵, aber noch kein Differenzenquotient für dt entwickelt wurde.

⁴Die Kompartimentierung eines Modells erfordert die Berücksichtigung der Wechselwirkung beider Komponenten. Der Erfahrungswert entspricht 20 Kompartimenten für die Rekonstruktion der Prozesse entlang einer Länge im Grössenbereich von λ . Diese Zahl fixiert aber bei sehr schnellen Transienten die Dynamik des Systems nicht adäquat und muss entsprechend der Kinetiken der Komponenten – bestimmend für τ_m – erhöht werden [Maj01].

⁵Wir können Gleichung A.1 mit expliziter Nennung der Kompartimentlänge l_c reformulieren (Rücktransformation $R_a \rightarrow R_A$ nach Gleichung 3.23):

$$C_M \frac{dV_m}{dt} = \frac{d_c}{4 \cdot R_A} \frac{V''_m - 2V_m + V'_m}{l_c^2} - g_M \cdot (V_m - E_R). \quad (A.2)$$

Der rechte Term um V_m löst nun das partielle Differential für die räumliche Spannungsausbreitung $\frac{\partial^2 V_M(x,t)}{\partial x^2}$ nach x [Ral77], l_c entspricht der finiten Differenz Δx .

A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung

Für die Darstellung der räumlichen und zeitlichen Intervalle Δt und Δx führen wir unter Annahme konstanter Kompartimentlänge und konstantem Timestep folgende Notation ein:

$$V_x^t = V_m(x \cdot \Delta x, t \cdot \Delta t) \quad (\text{A.3})$$

$$x \in \{0, 1, 2, \dots, N\}; \quad t = 0, 1, 2, \dots$$

Wir führen nun die zeitliche Diskretisierung von Gleichung A.2 durch:

$$V_x^{t+1} = \psi V_{x+1}^t + \left(1 - 2\psi - \frac{\Delta t}{\tau_m}\right) \cdot V_x^t + \psi V_{x-1}^t - \Delta t \frac{E_R}{\tau_m}, \quad (\text{A.4})$$

mit $\psi = \frac{\Delta t}{R_a \cdot C_m}$.

In Gleichung A.4 wird V_x^{t+1} durch die Potentialwerte zu Beginn des Zeitschritts formuliert ($V_{x\dots}^t$). Die Methode entspricht der direkten Approximation durch Differenzen-Quotienten und wird als explizites Euler-Verfahren bezeichnet [Mas91]. Der Nachteil des Verfahrens ist die starke Einschränkung in der Skalierung des räumlichen und zeitlichen Gitters: Nur bei relativ kleinem Δt gegenüber l_c und τ_m bleibt das System numerisch stabil.

Für die hier vorgestellten Simulationen wurden zwei Verfahren gewählt, die diese Restriktion des expliziten Euler-Verfahrens überwinden. So kann eine provisorische Lösung V_x^p auf der Basis von Gleichung A.4 berechnet werden, die nach der folgenden Gleichung korrigiert wird ⁶:

$$V_x^{t+1} = V_x^t + \frac{\psi}{2} (V_{x+1}^p + V_{x+1}^t) - \frac{2\psi + \frac{\Delta t}{\tau_m}}{2} \cdot (V_x^p + V_x^t) + \frac{\psi}{2} (V_{x-1}^p + V_{x-1}^t). \quad (\text{A.5})$$

Gleichung A.5 stellt durch ihren zweistufigen Lösungsprozess ein einfaches Prädiktor-Korrektor Verfahren dar [Sch97]. Maximale Stabilität für unterschiedliche Skalierungen des räumlichen und des zeitlichen Gitters bietet das implizite Euler-Verfahren:

$$V_x^t = -\psi V_{x+1}^{t+1} + \Psi V_x^{t+1} - \psi V_{x-1}^{t+1}, \quad (\text{A.6})$$

mit $\Psi = 1 + 2\psi + \frac{\Delta t}{\tau_m}$.

Falls Verzweigungen des Dendriten nicht modelliert werden (wie in Abschnitt 4.1), kann Gleichung A.6 als tridiagonale Matrix dargestellt werden:

$$\begin{pmatrix} V_0^t \\ V_1^t \\ \vdots \\ V_{N-1}^t \\ V_N^t \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Psi & -2\psi & & & \\ -\psi & \Psi & -\psi & & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -\psi & \Psi & -\psi \\ & & & -2\psi & \Psi \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} V_0^{t+1} \\ V_1^{t+1} \\ \vdots \\ V_{N-1}^{t+1} \\ V_N^{t+1} \end{pmatrix} \quad (\text{A.7})$$

⁶Für eine übersichtlichere Darstellung normieren wir $E_R = 0$, der letzte Term aus Gleichung A.4 muss daher nicht mehr aufgeführt werden.

Wir sehen in der Matrix die gewählten Randbedingungen für V_0^{t+1} und V_N^{t+1} , diese entsprechen *dichten* Endsegmenten (*Scaled-End Boundary Conditions*), die wir in der Form $-2\psi \mathbf{V}_{0/N}^{t+1} + \Psi V_{0/N}^{t+1}$ implementieren [NN91].

Für die Lösung solcher Tridiagonal-Systeme existiert eine Reihe von ausgereiften numerischen Algorithmen [PTVF97, Sch97]. Wir zeigen im Folgenden ein Verfahren, das uns eine effektive Berechnung des Systems auf einer Dualprozessor-Maschine ermöglicht ⁷ [dV87].

Wir faktorisieren die Koeffizienten-Matrix aus Gleichung A.7 als Produkt zweier Matrizen \mathbf{R} , \mathbf{Q} . Je zwei Untermatrizen vom M_1 und M_2 sind bidiagonal:

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} 1 & & & & & \\ r_1 & 1 & & & & \\ & & \ddots & & & \\ & & & \ddots & & \\ & & & & 1 & r_{N-1} \\ & & & & & 1 \end{pmatrix}, \mathbf{Q} = \begin{pmatrix} Q_0 & -\psi & & & & \\ & Q_1 & -\psi & & & \\ & & \ddots & & & \\ & & & \ddots & & \\ & & & & -\psi & Q_{N-1} \\ & & & & & -\psi & Q_N \end{pmatrix} \quad (\text{A.8})$$

Die Faktorisierung kann für $N = 2 * n$, $n \in \{\mathbb{N}\}$ dargestellt werden durch:

$$\begin{aligned} Q_0 &= \Psi_0 & (\text{A.9}) \\ \text{für } i &= 1, 2, 3, \dots, n : \\ r_i &= \frac{-\psi}{Q_{i-1}} \\ Q_i &= \Psi_i + \psi r_i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Q_N &= \Psi_N & (\text{A.10}) \\ \text{für } i &= N-1, N-2, \dots, n+1 \\ r_{i+1} &= \frac{-\psi}{Q_{i+1}} \\ Q_i &= \Psi_i + \psi r_{i+1} \\ r_{n+1} &= \frac{-\psi}{Q_{n+1}} \end{aligned}$$

$$Q_n = Q_n + \psi r_{n+1} \quad (\text{A.11})$$

Die Berechnung der Systeme A.9 und A.10 führen wir parallel auf je einem Prozessor unseres Dualprozessor-Systems durch. In Gleichung A.11 werden Q_n aus System A.9 und r_{n+1} aus System A.10 zusammengeführt. Der Rechenaufwand der \mathbf{RQ} -Zerlegung entspricht mit je $N - 1$ Divisionen, Multiplikationen und Additionen dem der klassischen \mathbf{LR} -Zerlegung für tridiagonale

⁷Eine SunBlade 2000 mit 2 Prozessoren wurde uns im Rahmen des *European Academic Grant* Programms von Sun Microsystems für die Entwicklung neuronaler Simulationen mit Java zur Verfügung gestellt.

A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung

Matrizen [Sch97].

Die Lösung ergibt sich aus den beiden sukzessive zu lösenden Systemen:

$$\mathbf{R} \cdot y = \vec{V}^t, \quad \mathbf{Q} \cdot \vec{V}^{t+1} = -y. \quad (\text{A.12})$$

Hier entspricht $\vec{V}^{t/t+1} = V_0^{t/t+1}, V_1^{t/t+1} \dots V_N^{t/t+1}$.

Je ein Teil der Komponenten von y kann nun durch Rückwärts- und Vorwärts einsetzen gelöst werden:

$$\begin{aligned} y_0 &= -V_0^t & y_N &= -V_N^t & (\text{A.13}) \\ \text{für } i &= 1, 2, 3, \dots, n-1 : & \text{für } k &= N-1, N-2, \dots, n+1 : \\ y_i &= -V_i^t - r_i y_{i-1} & y_k &= -V_k^t - r_{i+k} y_{k+1} \end{aligned}$$

Aus der n -ten Gleichung

$$r_n y_{n-1} + y_n + r_{n+1} y_{n+1} + V_n^t = 0 \quad (\text{A.14})$$

ergibt sich schließlich:

$$y_n = -V_n^t - r_n y_{n-1} - r_{n+1} y_{n+1} \quad (\text{A.15})$$

Die Lösung ergibt sich nun durch Rückwärts- und Vorwärtseinsetzen für die Unbekannten V_i^{t+1} , sobald V_n^{t+1} als Startwert der Gleichung vorliegt:

$$V_n^{t+1} = \frac{-y_n}{q_n}. \quad (\text{A.16})$$

Die Lösung des Systems erfolgt wiederum durch zwei parallele Prozesse:

$$\begin{aligned} \text{für } i &= n-1, n-2, \dots, 0 : & \text{für } i &= n+1, n+2, \dots, N : & (\text{A.17}) \\ V_i^{t+1} &= -\frac{y_i - \psi V_{i+1}^{t+1}}{Q_i} & V_i^{t+1} &= -\frac{y_i - \psi V_{i-1}^{t+1}}{Q_i} \end{aligned}$$

Der Rechenaufwand entspricht mit N Divisionen und je $2N - 2$ Multiplikationen und Additionen dem des Standardverfahrens [Sch97] – es entsteht also durch die an die Parallelisierung angepasste Zerlegung kein Mehraufwand.

Verzweigungen von Dendriten

In der vorliegenden Arbeit wurde das komplexe dendritische Verzweigungsmuster (*Branching Pattern*) der Bipolar-Zellen [SS74] auf eine unverzweigte Struktur reduziert. Die Diskussion der Topographie von Excitation und Inhibition erfolgt vergleichend zu den Modellen von Agmon-Snir, McAlpine und Grothe [ASCR98, BBM⁺02]. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit diesen Modellvorschlägen wurde vermieden, das Branching Pattern als zusätzliche Modell-Komponente einzuführen. Für morphologisch detaillierte Modellierungen ist jedoch – unter Einbeziehung zusätzlicher Strukturdaten – die Berücksichtigung des Verzweigungsmusters und der sich aus ihm ergebenden

Effekte auf die neuronale Verarbeitung zu leisten.

Wir diskutieren folgend die Erweiterungen von Gleichung A.6 zur Simulation des Branching Patterns und stellen ein Verfahren für die effektive parallele Berechnung dieser Struktur vor [Wei03]. Nach Gleichung 3.20 ergänzen wir die Wirkung des Potentials von vorausgehendem und folgendem Kompartiment um einen zusätzlichen Term $-\psi V_{Br}^{t+1}$ zur Modellierung der Potentialdynamik an einem Branch Point:

$$V_x^t = -\psi V_{x+1}^{t+1} + \left(1 + 3\psi + \frac{\Delta t}{\tau}\right) V_x^{t+1} - \psi V_{x-1}^{t+1} - \psi V_{Br}^{t+1} \quad (\text{A.18})$$

Hier entspricht b dem Index eines Branchs. Wir erhalten als Matrix keine tridiagonale Struktur mehr – unser Lösungsverfahren nach Gleichungen A.12 - A.17 kann nicht mehr angewandt werden, da die Matrix nun entsprechend den Verzweigungen Offdiagonal-Elemente enthält:

$$\begin{pmatrix} V_0^t \\ V_1^t \\ \vdots \\ \vdots \\ V_{N-1}^t \\ V_N^t \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Psi & -2\psi & & & \\ -\psi & \Psi & \dots & -\psi & \\ & \ddots & \ddots & \ddots & \\ & & -\psi & -\psi & \Phi & -\psi \\ & & & & -2\psi & \Psi \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} V_0^{t+1} \\ V_1^{t+1} \\ \vdots \\ \vdots \\ V_{N-1}^{t+1} \\ V_N^{t+1} \end{pmatrix} \quad (\text{A.19})$$

In der Matrix gilt $\Psi = 1 + 2\psi + \frac{dt}{\tau}$ und $\Phi = 1 + 3\psi + \frac{dt}{\tau}$.

Der Versuch der direkten Lösung einer solchen schwach besetzten Matrix mit direkten Standardverfahren für vollbesetzte Matrizen, führt im Verlauf der Lösung zum *Fill-In* der Matrix. Es entstehen abseits der Diagonalen neue, nicht-verschwindende Einträge, die nun mit zusätzlichem Rechenaufwand eliminiert werden müssen [GO96].

Im Diskurs um neuronale Simulation werden zwei Verfahren diskutiert, um die spezifische Struktur dieser Matrizen auszunutzen und das Problem des Fill-in zu vermeiden [MS98]:

- Nach einem auf Hines [Hin84] zurückgehenden Algorithmus wird die Konnektivmatrix durch ein bestimmtes Schema so numeriert, dass sich das Eliminationsverfahren auf den Rechenaufwand der Lösung eines tridiagonalen Systems reduziert.
- Durch Domain Decomposition wird die Matrix in mehrere tridiagonale Systeme aufgespalten, diese werden separat gelöst und dann superponiert [Mas91].

Hines Ansatz berücksichtigt, dass die Anzahl der Matrix-Elemente nur $3N - 2$ Elemente, beträgt – entsprechend dem tridiagonalen Fall, allerdings nun mit Offdiagonal-Elementen. Um eine derartige Matrix nun so effektiv wie das entsprechende tridiagonale System zu lösen, muss die Matrix einer bestimmten Struktur genügen, diese Form wird nach ihrem Entwickler als Hines-Matrix bezeichnet [Koc99]. Für eine Matrix A in Hines-Form gilt:

A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung

1. Die Diagonalelemente A_{ii} sind ungleich 0.
2. $A_{ij} \neq 0$, wenn $A_{ji} \neq 0$.
3. Für jedes $A_{ij} \neq 0$ mit $i < j$ existiert kein h , so dass $h > j$ und $A_{ih} \neq 0$.

Bedingung 2 fordert strukturelle (gegenüber numerischer) Symmetrie für A , Bedingung 3 erfordert für die Struktur von A maximal ein Element $\neq 0$ in jeder Reihe rechts der Diagonale und nicht mehr als ein Element $\neq 0$ in jeder Spalte unterhalb der Diagonale.

Um eine Matrix dieser Struktur zu erhalten, wird zunächst ein Branch als Startpunkt des Nummerierungsschemas ausgewählt (etwa der in maximaler Distanz zum Soma gelegene Abschnitt), er erhält den höchsten Index N einer Folge von Branches $i = 1, 2, \dots, N$. Die benachbarten Branches werden nun nummeriert, wobei diejenigen mit der geringsten Anzahl nachfolgender Verzweigungen höhere Indices gegenüber Verzweigten erhalten. Die einzelnen Segmente werden innerhalb des Branches ausgehend vom Branch Point in Richtung des Startpunktes nummeriert. Diese Numerierung erfolgt rekursiv für jeden Branch.

Die Vorwärtselimination kann für die Segmente innerhalb eines Branches entsprechend dem unverzweigten Fall durchgeführt werden, nur am jeweils letzten Branchsegment werden Offdiagonal-Elemente eliminiert. Der Reduktion auf tridiagonale Systeme erfolgt von niedrigen zu hohen Indices, so dass die Elimination in Verzweigungen höherer Ordnung vor ihren Ursprungsbranches durchgeführt wird. Die Rückwärtssubstitution erfolgt nach dem Standardschema, vor den Verzweigungen höherer Ordnung müssen nun deren *Parents* berechnet werden.

Kritik kann an diesem Verfahren in zwei wesentlichen Punkten erhoben werden:

- Der Algorithmus entspricht nach den diskutierten Transformationen dem gaußschen Eliminationsverfahren und dem damit verbundenen Aufwand für Parallelisierung und Vektorisierung.
- Die wesentliche Einschränkung des Hines-Verfahrens ist der Ausschluss von Loops im Verzweigungsmuster. Für Modelle von Einzelzellen bedeutet dies zunächst keine starke Restriktion, aber für die Modellierung dendro-dendritischer Kontakte⁸.

Mascagni schlägt ein Verfahren basierend auf Domain Decomposition (*EDD*) vor [LPMJN95]. *EDD* ersetzt das lineare Gleichungssystem der verzweigten Struktur durch mehrere tridiagonale Systeme. Jedes dieser Systeme entspricht einem Branch und stellt damit eine Subdomäne des Gleichungssystems dar, das durch Superposition dieser Subdomänen gelöst wird.

⁸Die elektrische Koppelung der Branchsegmente kann durch die Positionierung von Widerständen zwischen Prä- und Postsynapse modelliert werden – wie der Kontakt zwischen Nachbarsegmenten innerhalb eines Dendriten.

Wir betrachten ein einfaches System bestehend aus einer \vee -förmigen Struktur mit 2 Branches und einem Branch Point N_{Br} (Abbildung A.1). Die Randbedingungen vereinfachen wir für die folgenden Ausführungen zu $V_0^{t/t+1}, V_N^{t/t+1} = 0$ [Mas91].

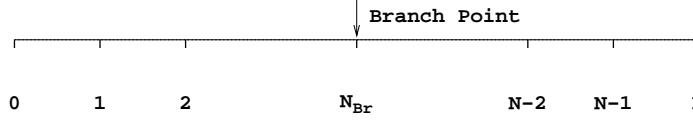


Abbildung A.1.: Nummerierungsschema für eine einfache \vee -förmige Struktur mit dem Branch Point N_{Br} .

Wir betrachten nun das Tridiagonal-System von V_0^{t+1} bis $V_{N_{Br}}^{t+1}$ mit der Randbedingung $V_{0_{N_{Br}}}^{t+1} = 0$. Indem wir das Membranpotential am Branch Point auf 0 setzen, dekomponieren wir das System in Subdomänen aus linkem und rechtem Branch:

$$V_i^t = -\psi V_{0_{t+1}}^{t+i} + \left(1 + 2\psi + \frac{dt}{\tau}\right) V_{0_i}^{t+1} - \psi V_{0_{i+1}}^{t+1} \quad (\text{A.20})$$

Sollte die Annahme $V_{0_{N_{Br}}}^{k+1} = 0$ zutreffen, dann erhalten wir über A.20 die numerische Lösung für den linken Branch. Generell wird dies nicht der Fall sein, wir formulieren daher das zweite lineare System, wobei wir diesmal die rechte Seite des Gleichungssystem $= 0$ setzen und nehmen $V_{1_{N_{Br}}}^{t+1} = 1$ an. Für $V_{1_{N_{Br}-1}}^{t+1}$ gilt:

$$\psi = \left(1 + 2\psi + \frac{dt}{\tau}\right) V_{1_{Br-1}}^{t+1} - \psi V_{1_{N_{Br}-1}}^{t+1} \quad (\text{A.21})$$

Unabhängig vom aktuellen Wert von $V_{N_{Br}}^{t+1}$ können wir die Lösung des Gleichungssystem für den Branch formulieren nach:

$$V_i^{t+1} = V_{0_i}^{t+1} + V_{N_{Br}}^{t+1} V_{1_i}^{t+1}, i = 0, \dots, N_{Br-1} \quad (\text{A.22})$$

Ebenso formulieren wir den rechten Branch ($i = N_{Br+1}, \dots, N - 1$) als Linearkombination zweier Systeme:

- Ein tridiagonales System setzt die Spannung am Brach Point $= 0$, die rechte Seite des Gleichungssystem bleibt unverändert.
- In einem weiteren System wird die rechte Seite $= 0$ gesetzt, der Betrag von $V_{1_{N_{Br}}}^{t+1}$ auf 1.

Es erfolgt nun die Substitution von Gleichung mit der Gleichung für den rechten Branch in die N_{Br} te Gleichung:

$$-\psi \left[V_{0_{N_{Br+1}}}^{t+1} + V_{N_{Br}}^{t+1} V_{1_{N_{Br+1}}}^{t+1} \right] + \Psi V_{N_{Br}}^{t+1} - \psi \left[V_{0_{N_{Br}-1}}^{t+1} + V_{N_{Br}}^{t+1} V_{1_{N_{Br}-1}}^{t+1} \right] = V_{N_{Br}}^t, \quad (\text{A.23})$$

A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung

Gleichung A.23 können wir nach der verbleibenden Unbekannten – $V_{N_{Br}}^{t+1}$ – lösen.

Das Verfahren wird durch Einführung eines weiteren tridiagonalen Systems auf komplexere Branching Patterns erweitert. Für die Branches, die an beiden Enden mit Branch Points verbunden sind, wird ein weiterer Term eingeführt:

$$V_i^{t+1} = V_{0_i}^{t+1} + V_{N_{Br_1}}^{t+1} V_{1_i}^{t+1} + V_{N_{Br_2}}^{t+1} V_{2_i}^{t+1}, i = 0, \dots, N. \quad (\text{A.24})$$

Damit müssen für die Linearkombination komplexerer Systeme zwei oder drei tridiagonale Systeme in den Subdomänen gelöst werden. Da $V_{1_i}^{t+1}$ und $V_{2_i}^{t+1}$ sich nicht mit den Zeitschritten ändern können sie nach der Initialisierung gespeichert werden.

Abbildung A.2 zeigt die Simulation eines Multicompartmental MSO-Modells mit unterschiedlich ausgeprägtem Branching Pattern. Die Modelle bestehen aus 794 dendritischen Kompartimenten, die als bipolare Dendriten auf ein aktives Soma konvergieren. Kalkuliert wird die Dynamik von V_m im Soma und in den Dendriten nach der Injektion eines 100 pA starken Pulses proximal in den Dendriten. Verglichen wird die Beschleunigung des Rechenprozesses mit zunehmender Anzahl eingesetzter Prozessoren (Speedup⁹) für unterschiedlich komplexe Verzweigungsmuster und die unterschiedliche Verteilung spannungsabhängiger Kanäle (passiver oder aktiver Dendrit).

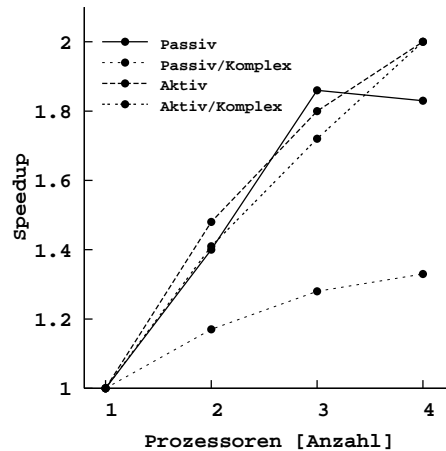


Abbildung A.2.: Speedups bei der Kalkulation von Spannungszuständen verschiedener Compartmental Modells auf einem Multiprozessorsystem (Sun Enterprise 10000). Eingesetzt werden für jeden Modelltyp 1-4 Prozessoren des E10000-Systems.

Als komplexes Branching Pattern betrachten wir ein bipolares Verzweigungs-

⁹Die wesentliche Größe zur Analyse der Leistungssteigerung ist die erzielte Beschleunigung bei Einsatz zusätzlicher Prozessoren. Definiert wird diese Beschleunigung als Speedup S_n nach:

$$S_n = \frac{T_{seq}}{T_n} \quad (\text{A.25})$$

Hier stellt T_{seq} die Laufzeit auf einem Prozessor eines Parallelrechners dar, T_{par} entspricht der Laufzeit auf dem System unter Einsatz von n Prozessoren.

muster 4. Ordnung, gegenüber einem geometrisch weniger komplexes Verzweigungsmuster 2. Ordnung [SS74, Sch77].

Die Gleichungen, die die Änderung des Spannungsverlaufs repräsentieren, wurden auf der Basis des Backward-Euler Verfahrens implementiert (Gleichung A.18). Für das Soma und aktive dendritische Strukturen treten zusätzliche, nicht-lineare Terme für spannungsabhängige Kanäle (Gleichung 3.15) auf. Die Implementierung der Modelle erfolgt mit der OpenMP-API für Java, JOMP [BWKO00a].

Durchgängig zeigen alle Modelle einen Speedup > 1 und belegen damit, dass Mascagnis Verfahren erfolgreich zur Parallelisierung ausgedehnter dendritischer Strukturen herangezogen werden kann. Für die passive Kabelgleichung erweist sich das EDD-Verfahren für eine Ratio $n \frac{\text{Anzahl}_{\text{BranchPoints}}}{\text{Anzahl}_{\text{Kompartimente}}} < 0.008$ als effizient.

Diese Effizienz ist geringer, wenn das System im Fall passiv-komplexer Dendriten dichter wird und n 0.037 beträgt. Aktive dendritische Strukturen können sehr effektiv parallelisiert werden, auch für die maximale Anzahl eingesetzter Prozessoren zeigt sich weder für das einfache, noch das komplexe Verzweigungsmuster ein Sättigungseffekt des Speedups auf der 4-Prozessor Maschine.

Im Unterschied zu passiven Gleichungstypen – Synchronisationseffekte bewirken hier eine Saturierung der Speedupwerte – sorgen die zusätzlichen Terme, die die spannungsabhängigen Kanäle modellieren, für hinreichende Auslastung der Prozessoren und damit für effektives Parallelrechnen. Die geringe Differenz der Speedup-Graphen aktiver Dendriten zwischen den beiden unterschiedlich komplexen Verzweigungsmustern (Ratios n entsprechen dem passiven Dendriten) legt nahe, dass ein wesentlicher Teil des Speedup-Gewinns auf der parallelen Kalkulation der aufwendigen aktiven Spannungskomponenten beruht.

A. Grundlagen der Dendriten-Modellierung

Literaturverzeichnis

- [ABC82] P. Adams, D. Brown, and A. Constanti. M-currents and other potassium currents in bullfrog sympathetic neurons. *J Physiol*, 330:537–572, 1982.
- [AN88] P. Ascher and L. Nowak. The role of divalent cations in the n-methyl-d-aspartate responses of mouse central neurons in culture. *J Physiol*, 399:247–266, 1988.
- [ASCR98] H. Agmon-Snir, C.E. Carr, and J. Rinzel. The role of dendrites in auditory coincidence detection. *Nature*, 393:268–272, 1998.
- [Bar53] H. Barlow. Summation and inhibition in the frog’s retina. *Journal Physiology*, 119:69–88, 1953.
- [BB98a] J.M. Bower and D. Beeman, editors. *The Book of Genesis*. Springer New York, 2 edition, 1998.
- [BB98b] J.M. Bower and D. Beeman. *Compartmental Modeling*, pages 7–16. In [BB98a], 2 edition, 1998.
- [BBM⁺02] A. Brand, O. Behrend, T. Marquardt, D. McAlpine, and B. Grothe. Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding. *Nature*, 417:543–547, 2002.
- [BH88] P. Baldi and W. Heiligenberg. How sensory maps could enhance resolution through ordered arrangements of broadly tuned receivers. *Biological Cybernetics*, 59:313–318, 1988.
- [BSCC96] A. Brughera, E. Stutman, L. Carney, and S. Colburn. A model with excitation and inhibition for cells in the medial superior olive. *Auditory Neuroscience*, 2:219–233, 1996.
- [BWKO00a] J. Bull, M. Westhead, M. Kambites, and J. Obdrzalek. *Towards OpenMP for Java*. Proceedings of Second European Workshop on OpenMP, Edinburgh, 2000.
- [BWKO00b] M. Bull, M. Westhead, M. Kambites, and J. Obdrzalek. *Towards openmp for java*. *Proceedings of the second European Workshop on OpenMP*, 2000.
- [Car93] L. Carney. A model for the responses of low-frequency auditory-nerve fibers in cat. *JASA*, 93:401–417, 1993.

Literaturverzeichnis

- [Car96] S. Carlile. *Virtual Auditory Space: Generation and Applications*. Springer, Heidelberg, 1996.
- [CB94] A.M. Correa and F. Bezanilla. Gating of the squid sodium channel at positive potentials: II. single channels reveal two open states. *Biophys Journal*, 66:1864–1878, 1994.
- [CH84] S. Cohen and A. Hindmarsh. *CVODE User Guide*. Lawrence Livermore National Lab Report UCRL-MA-11861, 1984.
- [CK88] C.E. Carr and M. Konishi. Axonal delay lines for time measurement in the owl's brainstem. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:8311–8315, 1988.
- [CK90] C.E. Carr and M. Konishi. A circuit for detection of interaural time differences in the brainstem of the barn owl. *J. Neurosci*, 10:3227–3246, 1990.
- [CM79] N.B. Cant and D.K. Morest. The bushy cells in the anteroventral cochlear nucleus of the cat: a study with the electron microscope. *Neuroscience*, 4:1924–1945, 1979.
- [Dal85] P. Dallos. Response characteristics of mammalian cochlear hair cells. *Journal Neuroscience*, 5:1591–1608, 1985.
- [Dal96] P. Dallos. *Overview: Cochlea Neurobiology*, pages 1–43. In [DPR96], 1996.
- [dN81] R. Lorente de Nó. *The Primary Acoustic Nuclei*. Raven, New York, 1981.
- [DPR96] P. Dallos, A.N. Popper, and R.R. Fay. *The Cochlea*. Springer New-York, 1996.
- [dS01] E. de Schutter, editor. *Computational Neuroscience. Realistic Modeling for Experimentalists*. CRC Press Boca Raton, 2001.
- [dV87] H. A. Van der Vorst. Analysis of a parallel solution method for tridiagonal linear systems. *Parallel Computing*, 5:303–311, 1987.
- [FC83] R.R. Fay and S. Coombs. Neural mechanisms in sound detection and temporal summation. *Hearing Research*, 10:69–92, 1983.
- [FH64] B. Frankenhauser and A.F. Huxley. The action potential in the myelinated nerve fiber of *Xenopus laevis* as computed on the basis of voltage clamp data. *J Physiol*, 171:302–315, 1964.
- [GB69] J.M. Goldberg and P.B. Brown. Response of binaural neurons of dog superior olivary complex to dichotic tonal stimuli: Some physiological mechanisms of sound localization. *J. Neurophysiol*, 32:613–636, 1969.

- [GH98] N. Goddard and G. Hood. Large-scale simulations using parallel genesis. [BB98a], pages 349–380.
- [GHH⁺01a] N. Goddard, F. Hood, F. Howell, M.L. Hines, and E. Deschutter. Neosim: Portable plug and play neuronal modeling. *Neurocomputing*, 38:1657–1661, 2001.
- [GHH⁺01b] N.H. Goddard, M. Hucka, F. Howell, H. Cornelis, K. Shankar, and D. Beeman. Towards neuroml: Model description methods for collaborative modeling in neuroscience. *Philos Trans R Soc Lond*, 356:1209–1228, 2001.
- [GO96] G. Golub and J. Ortega. *Scientific Computing*. B. G. Teubner Stuttgart, 1996.
- [Gou70] S.J. Gould. Evolutionary paleontology and the science of form. *Earth Science Review*, 6:77–119, 1970.
- [Gro03] B. Grothe. New roles for synaptic inhibition in sound localization. *Nature Reviews Neuroscience*, 4:540–550, 2003.
- [HC01] M.L. Hines and N.T. Carnevale. Neuron: a tool for neuroscientists. *Neuroscientist*, 7:123–135, 2001.
- [HCC99] M.G. Heinz, H.S. Colburn, and L.H. Carney. Monoaural crossfrequency coincidence detection as a mechanism for decoding perceptual cues provided by the cochlear amplifier. *JASA*, 105:1023, 1999.
- [Hei87] W. Heiligenberg. Central processing of sensory information in electric fish. *J Comp Physiol, A* 161:621–631, 1987.
- [HH52a] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, 117:500–544, 1952.
- [HH52b] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology*, 116:449–472, 1952.
- [HHK49] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, and B. Katz. Ionic currents underlying activity of the giant axon of the squid. *Arch Sci physiol*, 3:129–150, 1949.
- [Hil92] B. Hille. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates Sunderland, 2 edition, 1992.
- [Hin84] M.L. Hines. Efficient computation of branched nerve equations. *J. Bio-Medical Computing*, 15:69–76, 1984.
- [HM91] M. Hewitt and Ray Meddis. An evaluation of eight computer models of mammalian inner hair-cell function. *JASA*, 90:904–917, 1991.

Literaturverzeichnis

- [HM94] J. Huguenhard and D.A. McCormick. *Electrophysiology of the Neuron*. Oxford University Press, 1994.
- [Jef48] L. A. Jeffress. A place theory of sound localization. *J Comp Physiol Psychol*, 41:35–39, 1948.
- [JHK03] P.L. Jorgensen, K.O. Hakansson, and S.J. Karlsh. Structure and mechanism of na,k-atpase: Functional sites and their interactions. *Annu Rev Physiol*, 65:817–849, 2003.
- [JNT75] J.J. Jack, D. Noble, and R.W. Tsien. *Electric Current Flow in Excitable Cells*. Oxford University Press, 1975.
- [JR95] J. Jack and S. Redman. *Introduction: Cable Properties of Neurons with Complex Dendritic Trees*, pages 27–32. In Segev et al. [SRS95], 1995.
- [JSY88] P.X. Joris, P.H. Smith, and T.C. Yin. Coincidence detection in the auditory system: 50 years after jeffress. *Neuron*, 21:1235–1238, 1988.
- [JW97] D. Johnston and S.M. Wu. *Foundations of Cellular Neurophysiology*. MIT Press Cambridge, 3 edition, 1997.
- [Kat95] J.M. Kates. Two-tone suppression in a cochlear model. *IEEE Transactions on Speech and Audio Processing*, 3:396–406, 1995.
- [KN74] W. Keidel and W. Neff, editors. *Handbook of Sensory Physiology: Auditory System*. Springer Berlin, 1974.
- [Koc99] C. Koch. *Biophysics of computation*. Oxford University Press, 1999.
- [Koh93] T. Kohonen. Physiological interpretation of the self-organizing map algorithm. *Neural Networks*, 6:895–905, 1993.
- [KP84] B.W. Kernighan and R. Pike. *The Unix Programming Environment*. Prentice Hall, 1984.
- [KS98] C. Koch and I. Segev. *Methods in Neuronal Modeling*. Cambridge MIT Press, 2 edition, 1998.
- [Lib91] M. Liberman. Central projections of auditory-nerve fibers of differing spontaneous rates. i. anteroventral cochlear nucleus neurons. *J. Comp. Neurol.*, 313:240–258, 1991.
- [LK78] M.C. Liberman and N.Y. Kiang. Acoustic trauma in cats. *Acta Otolaryngol.*, 358:1–63, 1978.
- [LKS⁺97] M.D. Levin, M.F. Kubke, M. Schneider, R. Wenthold, and C.E. Carr. Localization of ampa-selective glutamate receptors in the auditory brainstem of the barn owl. *J Comp Neurol*, 378:239–253, 1997.

- [LPMJN95] J. Larriba-Pey, M. Mascagni, A. Jorba, and J. Navarro. An analysis of the parallel computation of arbitrarily branched cable neuron models. *Proceedings of the Seventh SIAM Conference on Parallel Processing for Scientific Computing*, pages 373–378., 1995.
- [LS01] M. London and I. Segev. Synaptic scaling in vitro and in vivo. *Nature Neuroscience*, 4:853–855, 2001.
- [LSH⁺02] M. London, A. Schreibman, M. Häusser, M.E. Larkum, and I. Segev. The information efficacy of a synapse. *Nature Neuroscience*, 5:332–340, 2002.
- [Lyo82] R. Lyon. A computational model of filtering, detection and compression in the cochlea. *Proc IEEE intl conf Acoustics, Speech and Signal Processing*, pages 1282–1285, 1982.
- [Maj01] G. Major. *Passive Cable Modeling – A Practical Introduction*, pages 210–232. In de Schutter [dS01], 2001.
- [Mas91] M. Mascagni. A parallelizing algorithm for computing solutions to arbitrarily branched cable neuron models. *Journal of Neuroscience Methods*, 36:105–114, 1991.
- [MG83] B.C. Moore and B.R. Glasberg. Suggested formulae for calculating auditory-filter bandwidths and excitation patterns. *JASA*, 74:750–753, 1983.
- [MG03] D. McAlpine and Benedikt Grothe. Sound localization and delay lines - do mammals fit the model ? *TRENDS in Neurosci*, 26:347–350, 2003.
- [MM91] P.B. Manis and S.O. Marx. Outward currents in isolated cochlear nucleus neurons. *J. Neuroscience*, 11:2865–2880, 1991.
- [Moo86] B.C. Moore. *Frequency Selectivity in Hearing*. Academic Press London, 1986.
- [MP01] D. McAlpine and A. Palmer. A neural code for low-frequency sound localization in mammals. *Nature Neuroscience*, 4:396–401, 2001.
- [MS96] Z.F. Mainen and T.J. Sejnowski. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature*, 382:363–366, 1996.
- [MS98] M. Mascagni and A. Sherman. *Numerical Methods for Neuronal Modeling*, pages 569–606. In Bower and Beeman [BB98a], 2 edition, 1998.
- [MS02] C. Meunier and I. Segev. Playing the devil’s advocate: is the hodgkin-huxley model useful ? *TRENDS in Neuroscience*, 25:558–563, 2002.

Literaturverzeichnis

- [NN91] E. Niebur and D. Niebur. Numerical implementation of sealed-end boundary conditions in cable theory. *IEEE Transactions of Biomedical Engineering*, 38:1266–1271, 1991.
- [PAF⁺01] D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, L.C. Katz, A.S. LaMantia, J.O. McNamara, and S.M. Williams, editors. *Neuroscience*. Sinauer Sunderland, 2001.
- [Pat86] R.D. Patterson. *Auditory Filters and Excitation Patterns as Representations of Frequency Resolution*, pages 123–177. In [Moo86], 1986.
- [PTVF97] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery. *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, 2 edition, 97.
- [Rab01] R. Rabenseifner. Parallel programming workshop. Technical report, RUS, 2001.
- [Ral59] W. Rall. Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. *Exptl. Neurol.*, 1:491–527, 1959.
- [Ral67] W. Rall. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic inputs. *J. Neurophysiology*, 30:1138–1168, 1967.
- [Ral77] W. Rall. Core conductor theory and cable properties of neurons. *Handbook of Physiology. The Nervous System.*, 1:39–97, 1977.
- [Ral95] W. Rall. *Distinguishing Theoretical Synaptic Potentials Computed for Different Soma-Dendritic Distributions of Synaptic Input*, pages 215–245. In Segev et al. [SRS95], 1995.
- [RAS98] W. Rall and H. Agmon-Snir. Cable theory for dendritic neurons. *Methods in Neuronal Modeling*, pages 27–92, 1998.
- [RC96] W.S. Rhode and N.P. Cooper. Nonlinear mechanics in the apical turn of the chinchilla. *Auditory Neuroscience*, 3:101–120, 1996.
- [Rei64] R.F. Reiss, editor. *Neural Theory and Modeling*. Stanford University Press, 1964.
- [RHAB71] J. Rose, J. Hind, D. Anderson, and J. Brugge. Some effects of stimulus intensity on response of auditory nerve fibers in the squirrel monkey. *J. Neurophysiology*, 34:685–699, 1971.
- [RRR⁺97] M.A. Ruggero, N.C. Rich, A. Recio, S.S. Narayan, and L. Robles. Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea. *JASA*, 101:2151–2163, 1997.
- [RS78] I. Russel and P. Sellick. Intracellular studies of hair cells in mammalian cochlea. *J. Physiol.*, 284:261–290, 1978.

- [RWdRvSB96] F. Rieke, D. Warland, R. de Ruyter van Steveninck, and W. Bialek. *Spikes. Exploring the Neural Code*. MIT Press . Cambridge, 1996.
- [RYM93] J. Rothman, E. Young, and P. Manis. Convergence of auditory nerve fibers onto bushy cells in the ventral cochlear nucleus: Implications of a computational model. *J. Neurophysiol.*, 70:2562–2581, 1993.
- [SB01] J.R. Stiles and T.M. Bartol. *Monte Carlo Methods for Simulating Realistic Synaptic Microphysiology Using MCell*, pages 87–127. In de Schutter [dS01], 2001.
- [SBZ90] G. Spirou, W. Brownell, and M. Zidanic. Recordings from cat trapezoid body and hrp labeling of globular bushy cell axons. *J. Neurophysiol.*, 63:1169–1190, 1990.
- [Sch77] I. Schwartz. Dendritic arrangements in the cat medial superior olive. *Neuroscience*, 2:81–101, 1977.
- [Sch91] I.R. Schwartz. *The Superior Olive and Lateral Lemniscus*, pages 117–167. In Webster et al. [WPF91], 1991.
- [Sch97] H. R. Schwarz. *Numerische Mathematik*. B. G. Teubner Stuttgart, 4 edition, 1997.
- [Sch98] E. De Schutter. Dendritic voltage and calcium-gated channels amplify the variability of postsynaptic responses in a purkinje cell model. *Journal of Neurophysiology*, 80:504–519, 1998.
- [Seg98a] I. Segev. Sound grounds for computing dendrites. *Nature*, 393:207–208, 1998.
- [Seg98b] I. Segev. *Temporal Interactions Between Postsynaptic Potentials*, pages 79–96. In Bower and Beeman [BB98a], 2 edition, 1998.
- [Sha74] E.A. Shaw. *The External Ear*, pages 455–471. In Keidel and Neff [KN74], 1974.
- [SJCY91] P.H. Smith, P.X. Joris, L.H. Carney, and T.C. Yin. Projections of physiologically characterized globular bushy cell axons from the cochlear nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 304:387–407, 1991.
- [SK68] M.B. Sachs and N.Y. Kiang. Two-tone inhibition in auditory-nerve fibers. *JASA*, 43:1120–1128, 1968.
- [SOAM93] A.A. Sharp, M.B. O’Neil, L.F. Abbott, and E. Marder. Dynamic clamp: Computer-generated conductances in real neurons. *J Neurophysiol*, 69:992–995, 1993.

Literaturverzeichnis

- [SR79] Z.D. Smith and E.W. Rubel. Organization and development of brain stem auditory nuclei of the chicken: Dendritic gradients in nucleus laminaris. *J Comp Neurol*, 186:213–239, 1979.
- [SR87] P. Smith and W. Rhode. Characterization of hrp-labeled globular bushy cells in the cat anteroventral cochlear nucleus. *J. Comp. Neurol.*, 266:360–375, 1987.
- [SRS95] I. Segev, J. Rinzel, and G.M. Shepherd, editors. *The Theoretical Foundation of Dendritic Function*. MIT Press Cambridge, 1995.
- [SS74] M. Scheibel and A. Scheibel. Neuropil organization in the superior olive of the cat. *Exp Neurol*, 43:339–348, 1974.
- [Str07] Strutt. On our perception of sound direction. *Philos. Mag.*, 113:214–232, 1907.
- [Wei97] Claus Weiland. *Funktions- und Strukturmodelle für Auditorische Nuclei*. Diploma thesis, Johann Wolfgang Goethe-University, 1997.
- [Wei99] C. Weiland. A network model for the functional architecture of the mammalian medial superior olivary nucleus. *ACUSTICA - acta acoustica*, 85:39, 1999.
- [Wei03] C. Weiland. A multi-threaded solver for auditory computations in the mso. *Proceedings of the First Congress of Alps Adria Acoustics Association*, 1:607–610, 2003.
- [WO84] S.H. Wu and D. Oertel. Intracellular injection with horseradish peroxidase of physiologically characterized stellate and bushy cells in slices of mouse anteroventral cochlear nucleus. *Journal Neuroscience*, 4:1577–1588, 1984.
- [WPF91] D.B. Webster, A.N. Popper, and R.R. Fay, editors. *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*. Springer New York, 1991.
- [WRP98] C. Weiland, H.P. Rangol, and W. Plassmann. A neuronal network model for processing interaural time differences in the avian central auditory system. *Society for Neuroscience Abstracts*, 24, 1998.
- [WRP99] C. Weiland, H.P. Rangol, and W. Plassman. A neuronal network for processing itd's. *Proceedings of the 1st Göttingen Conference of the German Neuroscience Society*, 2:888, 1999.
- [WS84] L. Westerman and R. Smith. Rapid and short-term adaption in auditory nerve responses. *Hearing Research*, 15:249–260, 1984.
- [WS85] L. Westerman and R. Smith. Rapid adaption depends on the characteristic frequency of auditory-nerve fibers. *Hearing Research*, 17:197–198, 1985.

- [WS88] L. Westerman and R. Smith. A diffusion model of the transient response of the cochlear inner hair cell synapse. *JASA*, 83:2266–2276, 1988.
- [WT92] H. Wagner and T. Takahashi. The influence of temporal cues on acoustic motion-direction sensitivity of auditory neurons in the owl. *J Neurophysiol*, 68:2063–2076, 1992.
- [YC90] T. Yin and J. Chan. Interaural time sensitivity in medial superior olive of cat. *J. Neurophysiol.*, 64:465–488, 1990.
- [ZHBC01] X. Zhang, M. Heinz, I. Bruce, and L. Carney. A phenomenological model for the responses of auditory-nerve fibers: I. nonlinear tuning with compression and suppression. *JASA*, 109:648–670, 2001.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Modellierung der neuronalen Prozesse, die auditorischen Lokalisationsleistungen zugrunde liegen. Viele der hierzu aktuell diskutierten Modellvorstellungen lassen sich auf ein von L. Jeffress bereits in der Mitte des letzten Jahrhunderts vorgeschlagenes Netzwerkmodell zurückführen: Nach Jeffress werden interaurale Laufzeitunterschiede (ITDs) zwischen beiden auditorischen Pfaden in einem Netzwerk von Detektorneuronen (Koinzidenzdetektoren) ausgewertet. Systematische Laufzeitunterschiede resultieren aus der Architektur des Netzwerks, die sogenannte Delay-Lines realisieren soll.

Trotz einer Reihe von Evidenzen für das im auditorischen Diskurs inzwischen als Paradigma geltende Modell, findet Kritik am Jeffress-Modell in jüngerer Zeit zunehmend Beachtung und Interesse. So argumentieren B. Grothe und D. McAlpine gegen die Übertragung des Delay-Line Modells auf die Verhältnisse bei Säugern. Zentrales Moment ihrer Kritik ist eine Afferenz der MSO aus einem weiteren Teilgebiet der Olive (MNTB). Wesentlicher Effekt der von der Projektion gebildeten inhibitorischen Synapse ist eine relative Verschiebung der Best-Delays der MSO-Zellen zur Präferenz contralateraler Delays. Damit besteht nicht nur zu der nach dem Jeffress-Modell notwendigen Aufteilung der Best-Delays ein Widerspruch, die ITDs liegen bei tiefen Frequenzen für kleine Säuger aufgrund deren geringer Kopfgröße außerhalb des Bereichs physiologisch auftretender Delays.

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse von Grothe und McAlpine durch Compartmental Modeling analysiert. Gegenüber einer Simulationsstudie aus den Gruppen von Grothe und McAlpine werden von uns durch explizite Modellierung der Dendriten zusätzliche Effekte der Inhibition beschrieben. Wir stellen dar, wie die Topographie von Inhibition und Excitation die Verarbeitungsprozesse in Bipolar-Zellen durch dendritische Low-Pass Filterung und Kontrastverstärkung zwischen minimaler und maximaler Spikerate unterstützt. Unsere Ergebnisse können die empirisch nachgewiesene Verteilung excitatorischer (distaler) und inhibitorische (proximaler) Synapsen erklären. In der abschließenden Analyse der von den Bipolar-Zellen generierten Spike Trains wird das von Grothe und McAlpine entworfene alternative ITD-Codierungsmodell auf der Basis von Ratencodes problematisiert: Bislang erklärt ihr Vorschlag nicht, wie organismische Lokalisationsleistungen auf der Basis weniger Spikes realisiert werden können.

Danksagung

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung durch eine ganze Reihe von Personen. Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Wolfgang Plassmann für inzwischen langjährige Betreuung und Zusammenarbeit, besonders da ohne seinen Einsatz in Diskussion und Kritik diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Diskussionsfreudigkeit bezüglich der theoretischen Grundlagen unseres Fachgebiets und die Bereitschaft, diese auch in etlichen Seminaren zu vermitteln, zeichnete unseren Arbeitskreis NRP (später CNB) nach meinem Empfinden aus – dafür bedanke ich mich bei den vielen Ehemaligen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. C. Winter, dessen wissenschaftlicher Assistent ich einige Jahre war und bei Hans-Peter Rangol (†), ohne dessen Hilfe und Beratung ich sicher keinen Einstieg in die Modellierung neuronaler Systeme gefunden hätte.

Einer Reihe von WissenschaftlerInnen bin ich weiter zu Dank verpflichtet für Rat und Unterstützung: Nigel Goddard ermöglichte mir einen Gastaufenthalt in seiner Arbeitsgruppe in Edinburgh, sowie die Benutzung der Rechner des Institute for Adaptive and Neural Computation. Michael Hines und Robert Cannon verdanke ich wichtige Hinweise zum Verständnis von Neuron und Catacomb. Lorna Smith und Marc Bull vom EPCC erleichterten mir den Einstieg in die parallele Programmierung mit Java. Stefan Glückert (CSC) und Rolf Rabenseifner (HLRS) halfen mir mit Accounts für ihre jeweiligen Rechenzentren.

Andreas Elepfandt (HU-Berlin) und Manfred Kössl (Frankfurt) waren in bio-wissenschaftlichen Fragen Diskussions- und Ansprechpartner und – nicht weniger wichtig – halfen mir für eine Zeit bei der materiellen Grundsicherung durch Assistentenstellen.

Das gibt mir das Stichwort, nach einer finanziell mitunter sehr schwierigen Zeit einigen Menschen für die Bereitstellung von Wohnraum zu danken: Helga, Werner, Petra, Suse und Henning.

Für ihre Unterstützung während der Zeit meines Studiums danke ich meinen Eltern Doris (†) und Benno Weiland.

Für Ermutigung und Freundschaft danke ich besonders Heike Strohmann.

Versicherung

Diese Arbeit wurde unter Betreuung durch Wolfgang Plassmann in der Arbeitsgruppe CNB des Zoologischen Instituts der Johann Wolfgang Goethe-Universität angefertigt.

Ich versichere, dass ich die Arbeit selbstständig angefertigt und mich anderer Hilfsmittel als der in ihr angegebenen nicht bedient habe, insbesondere, dass aus Schriften Entlehnungen, soweit sie in der Dissertation nicht ausdrücklich als solche mit Angabe der betreffenden Schrift bezeichnet sind, nicht stattgefunden haben.

Frankfurt, 27. Juni 2004

Claus Weiland

Lebenslauf

Lebenslauf

Persönliche Daten

Claus Weiland
Sudetenstr. 4
63110 Rodgau

Geb. am 05. 01. 1969 in Offenbach a.M.
deutsch

Schulbildung

- | | |
|-----------|---|
| 1975–1981 | Grundschule und Förderstufe in Rodgau Nieder-Roden. |
| 1981-1985 | Additive Gesamtschule in Rodgau Jügesheim. |
| 1985-1988 | Gymnasiale Oberstufe in Rodgau Dudenhofen (Leistungskurse Biologie und Gemeinschaftskunde). |
| 1988 | Abitur |

Zivildienst

September 1988 – April 1990 Integrierte Schwerstbehindertenbetreuung (ISB) beim Club Behinderter und ihrer Freunde (CeBeef) Dreieich und bei der Lebenshilfe Dieburg.

Wissenschaftliche Qualifikation

- | | |
|---------------|---|
| 1990-1997 | Studium der Biologie und Philosophie an der JWG-Universität Frankfurt. |
| 1997 | Diplomarbeit mit dem Thema: <i>Funktions- und Strukturmodelle für auditorische Nuclei</i> unter Betreuung von Dr. W. Plassmann. Prüfungsfächer: Zoologie (Hauptfach), Philosophie and Botanik. Diplom-Gesamtnote: <i>sehr gut</i> . |
| 1998 | Beginn der Promotion im Arbeitskreis von W.Plassmann und Prof. Dr. C. Winter. |
| November 1998 | Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse beim 28. Treffen der Society for Neuroscience in Los Angeles, USA [WRP98]. |
| März 1999 | Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse beim Kongress der Acoustical Society of America in Berlin [Wei99]. |

- May 1999 Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse auf der 27. Göttingen Neurobiology Conference [WRP99].
- August 2000 Workshop am San Diego Supercomputer Center (UCSD) "The NEURON Simulation Environment" bei Prof. Dr. N. Carnevale und Dr. M. Hines.
- April-Juni 2001 TRACS Visitor am Edinburgh Parallel Computing Center und Gastwissenschaftler in der Gruppe von Prof. Dr. N. Goddard und Prof. Dr. D. Willshaw am Artificial and Neural Computation Lab (Edinburgh).
- April 2002-April 2004 Stipendium der Graduiertenförderung des Landes Hessen.
- August-September 2002 Teilnahme am EU Advanced Course on Computational Neuroscience in Obidos, Portugal.
- September 2003 Präsentation wissenschaftlicher Resultate auf dem 1. Treffen der Alps-Adria Acoustics Association [Wei03].

Wissenschaftliche Positionen

- Februar 1998 - Juni 2000 Wissenschaftlicher Angestellter am Zoologischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität. Betreuung innerhalb des tierphysiologischen Kurses (Teil Neurophysiologie) und von Großpraktika des Arbeitskreises Neuro- und Rezeptorphysiologie (NRP).
- Juli 2000 - April 2001 Wissenschaftlicher Angestellter in der Arbeitsgruppe Sinnesbiologie (Prof. Dr. A. Elepfandt) an der Humboldt-Universität zu Berlin. Betreuung neuro- und sinnesphysiologischer Praktika.