
Manchmal muss es 3D sein

Entwicklung, Implementierung, Anwendung und
Vergleich voll- sowie reduziert-dimensionaler Modelle
zur Simulation neuronaler Prozesse

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Informatik und Mathematik
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von

Markus BREIT

aus Seeheim-Jugenheim

Frankfurt am Main, 2019

(D 30)

Vom Fachbereich Informatik und Mathematik der
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Lars Hedrich

Gutachter: Prof. Dr. Gillian Queißer, Prof. Dr. Gabriel Wittum

Datum der Disputation: 03. September 2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Biologische Grundlagen	11
2.1	Anatomie der Nervenzelle	11
2.2	Physiologie der Nervenzelle	13
2.2.1	Elektrische Funktion	15
2.2.2	Calcium-Dynamik	17
3	Modelle für die elektrische Funktion	21
3.1	Die Poisson-Nernst-Planck-Gleichungen	23
3.1.1	Herleitung des Modells	23
3.1.2	Startbedingung	26
3.2	Die 3D-Kabelgleichung	27
3.2.1	Herleitung des Modells	27
3.2.2	Transmembranströme	35
3.2.3	Diskretisierung	37
3.3	Die 1D-Kabelgleichung	38
3.3.1	Herleitung des Modells	38
3.3.2	Diskretisierung	41
3.3.3	Eine simple Schrittweitensteuerung	44
3.3.4	Löser	47
3.4	Die 1D-Poisson-Nernst-Planck-Gleichung	48
3.4.1	Herleitung des Modells	48
3.4.2	Diskretisierung und Löser	53
4	Simulation der elektrischen Funktion	55
4.1	Modellproblem 1: Reizweiterleitung im Zylinder-Axon	55
4.1.1	Innenraumpotential	57
4.1.2	Außenraumpotential	59
4.2	Modellproblem 2a: Elliptisches Zylinder-Axon	62
4.3	Modellproblem 2b: Dendrit mit Verzweigungen	64
4.4	Modellproblem 2c: Axon mit ER	66
4.5	Modellproblem 3: Nervenfasern	68

4.6	Modellproblem 4: Dendritischer Spine	71
4.7	Fazit	74
4.8	Konvergenzanalyse	76
4.8.1	1D-Kabelgleichung	76
4.8.2	1D-Poisson-Nernst-Planck-Modell	77
4.8.3	3D-Kabelgleichung	79
4.8.4	3D-PNP-Modell	81
4.9	Parameter-Werte	85
5	Modellierung der Calcium-Dynamik	87
5.1	Transmembranströme	88
5.1.1	Calcium-Transport über die ER-Membran	88
5.1.2	Calcium-Transport über die Plasmamembran	90
5.1.3	Integration in ein Diffusions-Reaktionsmodell	92
6	Simulation der Calcium-Dynamik	97
6.1	Calcium-Wellen in Modell-Dendriten	97
6.1.1	Überprüfung des 1D-Modells	99
6.1.2	Stabile und abbrechende Wellen	102
6.1.3	Geschwindigkeit von Calcium-Wellen	104
6.1.4	Stabilitätsschwellwert für Calcium-Wellen	105
6.1.5	Diskrete Modellierung der RyR-Kanäle	110
6.2	Dendritische Calcium-Dynamik in einem Netzwerk	112
7	Implementierung	119
7.1	Transmembranmechanismen	120
7.1.1	Behandlung von Markov-Zuständen	123
7.2	Geometrieerzeugung	124
7.2.1	Einsatz von Projektoren	124
7.2.2	Anisotropie	129
7.3	Aufteilung des Gitters	130
7.4	NeuroBox	139
8	Zusammenfassung	143
	Literatur	145

1 Einleitung

Die Funktionsweise des menschlichen Gehirns zu verstehen, gehört zu den größten wissenschaftlichen Herausforderungen unserer Zeit. Fragen nach dem Ursprung des Bewusstseins, nach den Prinzipien, die kognitiven Prozessen wie dem Lernen, dem Denken, dem Planen, auch dem Sprechen zugrunde liegen, sind vermutlich so alt wie die Menschheit selbst und über Theorien zu deren Beantwortung wird ebenso lange gerungen. Dabei ist die Geschichte der Neurowissenschaft in großen Teilen eine Geschichte der Entwicklung von Apparaturen und Methoden, die es erlauben, zunächst die Anatomie der beteiligten Strukturen sichtbar zu machen und schließlich funktionelle Prozesse zu vermessen.

Was etwa stand den Wissenschaftlern und Philosophen der Antike zur Verfügung, um ihre Gedankengebäude zu errichten? Nebst ihrem scharfen Verstand waren das zuvorderst die Sektion und visuelle Inspektion (zumeist von Tieren) aber auch Beobachtungen am lebenden Organismus. So begründete etwa der bis über das Mittelalter hinaus in der Medizin einflussreiche Galenos von Pergamon, der im zweiten Jahrhundert unserer Zeitrechnung in Rom wirkte, seine Ablehnung der Ansicht Aristoteles', das Herz sei der Sitz des Geistes und Zentrum der Verarbeitung von Sinneseindrücken, gestützt auf anatomische Befunde aus Tierpräparationen: Er hatte erkannt, dass Nervenbahnen von den Sinnesorganen direkt ins Gehirn verlaufen und vom Gehirn in den gesamten Körper. Er vermutete bereits, dass Gehirn, Rückenmark und Nerven eine funktionelle Einheit bilden, während ihm das Wirkprinzip der Leitung in Ermangelung eines Konzepts der Elektrizität verborgen blieb. Galenos betont in seinen Arbeiten dabei besonders das Zusammenspiel von Form und Funktion – ein Gedanke, der auch heute wieder Aktualität besitzt.

Erst in der Neuzeit, mit der Verfügbarkeit von Lichtmikroskopen, kam es zu nennenswertem weiteren Fortschritt beim anatomischen Verständnis der Nerven. Mit den mikroskopiebasierten Arbeiten von van Leeuwenhoek und Fontana im 17. und 18. Jahrhundert konnten die einzelnen Axone (»Nervenfasern«), die in Nerven gebündelt sind, identifiziert werden. Erst allerdings mit der Entwicklung achromatischer Mikroskope Anfang des 19. Jahrhunderts, welche durch chromatische Aberration entstehende Artefakte verringerten, konnte die Natur der Axone als Fortsätze von Nervenzellen vermutet und schließlich bestätigt werden. Diese Mikroskope nämlich

ermöglichten es den frühen Anwendern Ehrenberg und Purkyně, die ersten Zellkörper (Somata) von Nervenzellen sichtbar zu machen, die in Anerkennung dieser Leistung heute Purkinje-Zellen genannt werden. Der eigentliche Durchbruch bei der Visualisierung von Nervenzellen dürften allerdings erst die Methoden des Stainings, also der Färbung der Präparate, gewesen sein, die es folgenden Wissenschaftlern wie Golgi, Ramón y Cajal und Ranvier in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erlaubten, Neuronen in bis dahin unerreichtem Detail sichtbar zu machen. Für die Entwicklung dieser Methoden erhielten Golgi und Ramón y Cajal im Jahre 1906 den Nobelpreis für Medizin/Physiologie.

Ebenfalls etwa ab der Mitte des 19. Jahrhunderts wurden substantielle Fortschritte bei der Erforschung der Funktion der Nerven erzielt. Dem vorausgegangen war die Entwicklung des Verständnisses der Elektrizität und damit einhergehend von Gerätschaften, die Experimente mit Elektrizität erlaubten [19]: Dazu gehören etwa elektrostatische Generatoren (um 1700) zur Erzeugung von Ladungen, die Leidener Flasche (1745) – ein früher Kondensator – zur Speicherung dieser Ladungen, die voltasche Säule (1800) – eine Batterie, die einen kontinuierlichen Gleichstrom liefern konnte – und Galvanometer (frühes 19. Jahrhundert), die es erlaubten, Ströme zu messen. Ein Galvanometer nutzte einer der Pioniere der Elektrophysiologie, Carlo Matteucci, in Experimenten an Froschschenkeln, in denen er insbesondere die Existenz eines Stroms zwischen dem Inneren von quer durchschnittenen Muskelfasern (Muskelzellen, verhalten sich elektrisch sehr ähnlich wie Neuronen) und deren Äußeren nachwies [48]. Bevor dieser Strom als Konsequenz des Ruhepotentials der Zellen im Rahmen von Bernsteins Membrantheorie verstanden wurde, mussten noch einige Jahrzehnte vergehen.

Nachdem es Helmholtz gelungen war, die Geschwindigkeit der Signale in Nervenzellen zu messen [36], und sich dabei gezeigt hatte, dass die Nervensignale erheblich langsamer waren als die elektrische Übermittlung mittels der zu diesem Zeitpunkt bereits etablierten Telegraphietechnik, wurde nach einem passenden Leitungsmechanismus gesucht. Diesen schlug Bernstein in Form seiner Membrantheorie in einer wegweisenden Arbeit vor, in welcher er Konzepte von Hermann zur Reizleitung und von Nernst zur elektrischen Spannung in Elektrolyten über semipermeablen Membranen kombinierte [10]. Die Theorie, die heute im Kern allgemein akzeptiert ist, erklärt die bereits von Matteucci beobachteten Muskelströme als Folge einer im Ruhezustand der Zelle aufgebauten Potentialdifferenz zwischen Innen- und Außenraum, die durch ein Ungleichgewicht der Ionen auf beiden Seiten der Membran entsteht. Durch Anregung wird die Membran lokal durchlässig für bestimmte Ionen, die dazu führen, dass umgebende Partien der Membran angeregt werden, wodurch eine sich fortsetzende Welle in Gang gesetzt wird. Mithilfe verfeinerter Messtechnik (dem sog. Kapillarelektrometer) konnte Bernstein seine Theorie mit Experimenten unterstützen.

Die Entdeckung, dass die so in Nerven geleiteten Signale in ein und derselben Nervenfasern (Axon) immer die gleiche Stärke haben (Alles-oder-nichts-Prinzip) und die Nachrichten, die in den Nervenbahnen versandt werden, also nur aus einer Art von gleichförmigen Klopfschritten besteht, die in Frequenz und Anzahl variieren [1, 3], brachte Edgar Douglas Adrian 1932 den Nobelpreis ein. In seiner Rede anlässlich der Verleihung betonte er, dass ein entscheidender Faktor für die Durchführung seiner Experimente die vorangegangene Entwicklung von Verstärkern in Form von Elektronenröhren war [2]. Die letztendliche Bestätigung für die Bernsteinsche Membrantheorie lieferten Hodgkin und Huxley, die die Entstehung des Nervenimpulses (Aktionspotential) durch Transmembranströme nachweisen und detailliert beschreiben konnten [40]. Auch diese Leistung wurde durch einen Nobelpreis gewürdigt. In diesem Fall allerdings war keine technische Neuerung oder Verfeinerung der Messtechnik ausschlaggebend für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn, in gewisser Weise ist sogar das Gegenteil der Fall: Entscheidend war die Vergrößerung des Forschungsgegenstands, indem nämlich das kurz zuvor wiederentdeckte, mit einem Durchmesser von bis zu einem Millimeter vergleichsweise riesige Axon der Tintenfischart *Loligo forbesi* für Experimente verwendet wurde.

Auf weitergehende Ausführungen zur Bedeutung des Fortschritts der experimentellen Methoden auf neurowissenschaftliche Einsichten, besonders der jüngeren Geschichte (etwa durch funktionelle Magnetresonanztomographie, Kryoelektronenmikroskopie, Immunhistologie), soll an dieser Stelle verzichtet sein. Über die historische Entwicklung bis zu diesem Punkt bietet das Werk *The human brain and spinal cord – A historical study illustrated by writings from antiquity to the twentieth century* von Clarke und O'Malley [22], auf dem dieser kurze Abriss zu großen Teilen basiert, einen exzellenten Einblick.

Die Veröffentlichung der Arbeiten von Hodgkin und Huxley indes war die Geburtsstunde der rechnergestützten Neurowissenschaft. Denn die beiden Forscher beschrieben ihre Resultate in einem einfachen mathematischen Modell mithilfe von Differentialgleichungen, die schon wenig später die Grundlage für eine Behandlung mit numerischen Methoden bildeten, so etwa in [23] oder in der allgemein als Pionierwerk der numerischen Neurowissenschaft angesehenen Arbeit von Rall [54].

Seitdem ist eine Fülle von Modellen und Diskretisierungsmöglichkeiten für neuronale Aktivität beschrieben worden. Dabei werden bei Weitem nicht nur elektrische Signale behandelt, sondern auch einzelne Ionen-Dynamiken (K^+ , Cl^- , Ca^{2+}) innerhalb und außerhalb der Zelle sowie beim Austausch mit verschiedenen Zellorganellen wie dem endoplasmatischen Reticulum oder Mitochondrien. Die Ansätze reichen von simplistischen Punktneuronmodellen (ohne räumliche Auflösung oder »0D«) über Kabelmodelle (die bei Symmetrieanahmen die neuronale Struktur auf einen Baum mit einer axialen Koordinate reduzieren, also 1D-Beschreibungen darstellen) – die

derzeit vermutlich am weitesten verbreitete Methode zur Simulation der elektrischen Signalverarbeitung in Neuronen – bis neuerdings hin zu räumlich aufgelösten 3D-Modellen, da die alte Idee des Galenos vom Zusammenspiel von Form und Funktion wieder in den Fokus zu rücken beginnt [18, 67] und gleichzeitig mehr und mehr Austausch zwischen den Disziplinen der Mathematik und Informatik auf der einen Seite und der Biologie, Biochemie und Medizin auf der anderen Seite stattfindet. Während nämlich niederdimensionale Modelle typischerweise von sehr überschaubarer mathematischer Komplexität sind und aus ihnen Rechenprobleme hervorgehen, die meist mit sehr geringem Aufwand gelöst werden können, sind dafür in räumlich voll aufgelösten Beschreibungen oft ein umfassenderes numerisches Verständnis und ungleich größerer Rechenaufwand vonnöten.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, durch die Entwicklung, Beschreibung, Untersuchung und Implementierung besonders voll räumlich aufgelöster Modelle mitsamt der Software zur Erzeugung und parallelen Handhabung der neuronalen Rechengitter sowie geeigneter Lösungsverfahren einen Beitrag zur beständigen Weiterentwicklung der Methodik der Neurowissenschaften zu leisten und so neben eigenen Forschungsbeiträgen den Weg für zukünftigen Erkenntnisgewinn wenn nicht (wie die Entwicklung der Mikroskopie oder der Batterie) zu ebnen, so doch zumindest ein wenig leichter gangbar zu machen.

Gleichzeitig soll untersucht werden, inwieweit vereinfachende niederdimensionale Modelle, die bislang aufgrund ihrer einfachen Handhabung (und nicht aufgrund einer etwaig nachgewiesenen Überlegenheit über voll räumlich aufgelöste) hauptsächlich in Verwendung sind, eine adäquate Wahl sein können und in welchen Situationen dagegen eine volle räumliche Auflösung sinnvoll und notwendig ist, um korrekte Ergebnisse zu erzielen.

Dabei werden besonders zwei Problemstellungen untersucht, die beide sehr wesentliche Gebiete der rechnergestützten Neurowissenschaften repräsentieren: Simulationen der primären, elektrischen Signale und der für sekundäre Prozesse wichtigen Calcium-Dynamik in Neuronen. Diese sind allerdings nicht strikt voneinander zu trennen, sondern spielen funktionell zusammen und so wird in dieser Arbeit beispielhaft auch eine Problemstellung behandelt, die beide miteinander verbindet.

2 Biologische Grundlagen

2.1 Anatomie der Nervenzelle

Neuronen, die Nervenzellen, sind zumeist komplex geformte Zellen, bei denen grob drei Teile unterschieden werden. Der Zellkörper, das Soma, enthält den Zellkern. Aus ihm erwachsen astartige, sich verzweigende Strukturen, die Dendriten, und das sich ebenso verzweigende Axon, dessen Enden Kontaktstellen mit den Dendriten anderer Zellen herstellen, die Synapsen (s. Abb. 2.1). Die Struktur der Morphologie erklärt sich aus der Funktion: Die Dendriten sind in erster Linie Empfänger von elektrischen Signalen von mit ihnen verbundenen Neuronen. Die Tatsache, dass sie oft viele Synapsen mit etlichen Zellen aus unterschiedlichen Hirnregionen ausbilden, macht die baumartige Struktur verständlich. Die empfangenen elektrischen Signale werden bis zum Soma weitergeleitet, wo sich die Anregungen von etlichen mehr oder weniger gleichzeitig empfangenen Eingangssignalen summieren und zur Auslösung eines Ausgangssignals am Soma führen können, welches entlang des Axons und schließlich wiederum über Synapsen an weitere Neuronen weitergeleitet wird.

Die Zelle wird begrenzt durch die Plasmamembran, eine Doppellipidschicht, in die zahlreiche Proteine eingebunden sind, die unter anderem als Kanäle oder Pumpen zu einem Transport von Ionen über die Membran beitragen. Die Plasmamembran trennt den zellulären Außenraum vom Innenraum, dem Cytosol, ab. Dieses enthält eine wässrige Lösung verschiedener Salze, außerdem verschiedene Zellorganellen. Darunter ist das endoplasmatische Reticulum (ER), ein durch eine weitere Membran abgetrenntes Volumen innerhalb der Zelle, das sich am Soma schwammartig, in den Dendriten und im Axon in filamentöser Form durch die komplette Zelle zieht. Auch in der Membran des ER finden sich verschiedene Proteine, die einen Ionenaustausch zwischen dem Inneren des ER und dem Cytosol ermöglichen. Ferner enthält das Cytosol die Mitochondrien, welche den Energiehaushalt der Zellen kontrollieren.

Die Plasmamembran des Axons wird – abhängig von der genauen Lokalisierung im (adulten) Nervensystem – in den meisten Zellen von einer fettigen Schicht (Myelin) isoliert, die in großen Abständen kleine Unterbrechungen, die ranvierschen Schnürringe oder Ranvier-Knoten, aufweist, an denen die Membran direkten Kontakt zum

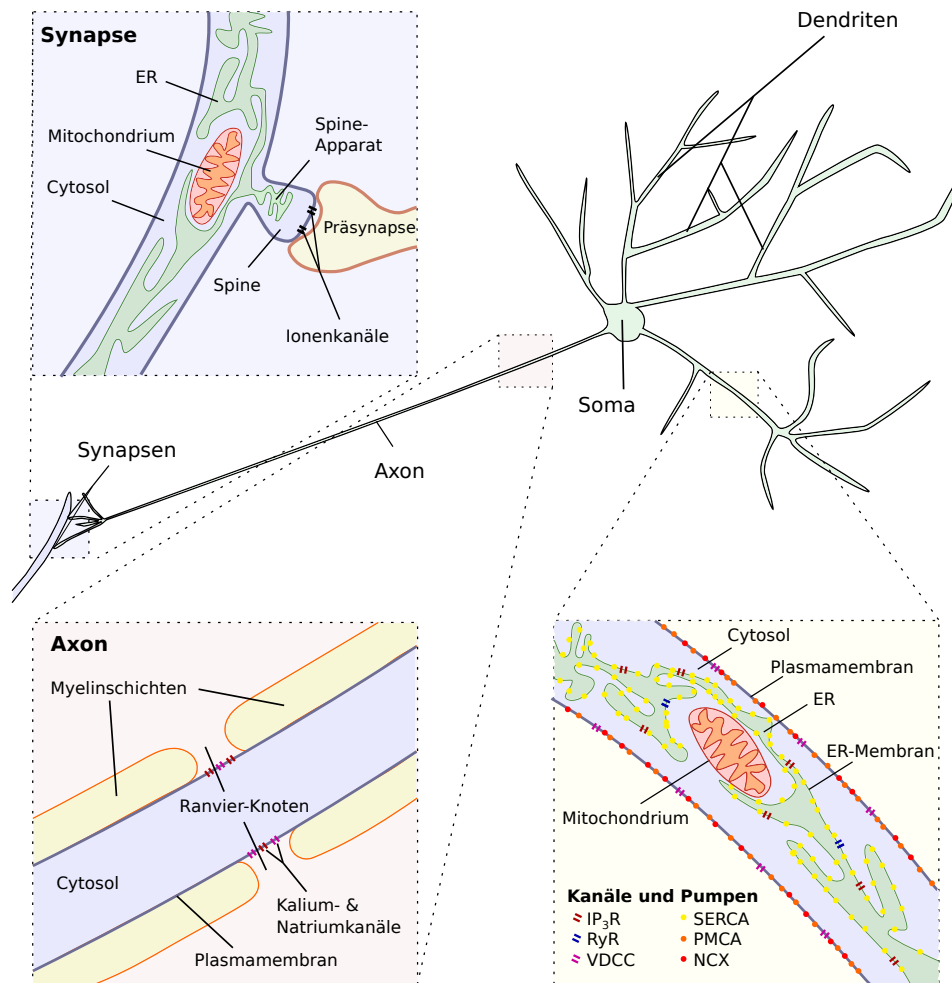


Abbildung 2.1: Struktureller Aufbau eines typischen Neurons. Feinstruktur der für die vorliegende Arbeit bedeutenden Teile der Neuron-Anatomie. (Abbildung modifiziert übernommen aus [15].)

umgebenden Medium hat. An diesen Stellen ist die axonale Plasmamembran mit Kanälen gespickt, die für die Reizweiterleitung bedeutend sind.

Synapsen werden unterteilt in die Prä- und die Postsynapse, also den axonalen Teil der signalgebenden und den dendritischen Teil der empfangenden Zelle. Beide Teile kommen derart zusammen, dass sich zwischen ihnen ein kleiner Spalt bildet, durch den bei elektrischer Aktivität der Präsynapse Transmittermoleküle wandern, die an Rezeptoren in der Plasmamembran der Postsynapse binden und dadurch zu einem Ioneneinstrom in die Postsynapse führen. Die dem synaptischen Spalt zugewandte Partie der Plasmamembran der Postsynapse ist so dicht mit verschiedensten Pro-

teinen durchsetzt, dass sie auf Mikroskopieaufnahmen als sogenannte *post-synaptic density* (PSD) typischerweise deutlich zu erkennen ist. Der postsynaptische Teil der Synapse tritt zudem häufig dornartig aus dem Dendriten hervor, in sogenannten dendritischen Spines, die die Synapsen auf der postsynaptischen Seite kompartimentalisieren. In vielen Spines befinden sich auch Strukturen des ER, oft auch in stapelartigen Formationen, dem sogenannten Spine-Apparat.

2.2 Physiologie der Nervenzelle

Wesentliche Prozesse, die die Funktion der Zelle ausmachen, finden an Membranen statt – sei es die Plasmamembran, die ER-Membran oder die Doppelmembran der Mitochondrien. Erst durch den Austausch von Ionen über Membranen können rasche und erhebliche Änderungen des beiderseitigen Potentials oder der anliegenden Konzentrationen hervorgerufen werden. Verschiedenste Austauschprozesse tragen zum Transmembranstrom bei. Diese erfolgen, grob unterteilt, durch zwei Arten von Transportmechanismen: durch Ionenkanäle und Ionenpumpen. Erstere kann man sich in etwa als Löcher in der Membran vorstellen, die sich in Abhängigkeit von Faktoren wie dem Membranpotential oder den anliegenden Ionenkonzentrationen öffnen und schließen können. Durch sie findet nur ein passiver Durchfluss statt, das heißt, Ionen bewegen sich (netto) nur in Richtung des abfallenden elektrochemischen Gradienten, der durch ein Nernst-Potential (diejenige Membranspannung, bei welcher sich diffusiver und elektrischer Strom durch die Membran gerade neutralisieren) charakterisiert wird. Ionen-Pumpen dagegen transportieren Ladungsträger entgegen dem elektrochemischen Gradienten und benötigen dafür Energie, die direkt aus der Dephosphorylierung von Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen werden kann oder durch den gleichzeitigen Transport einer anderen Ionensorte entlang des Gradienten geliefert wird (Ionentauscher). Ionenpumpen sind im Allgemeinen langsam und dienen daher oft der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung eines Ruhezustands. Kanäle, die typischerweise deutlich höhere Transportraten aufweisen, sind dagegen maßgebend bei der aktiven Signalauslösung und -weiterleitung.

Der Strom durch Kanäle wird im Allgemeinen sowohl von diffusiven als auch elektrischen Prozessen getrieben. Für die diffusive Komponente sind die auf beiden Seiten des Kanals vorherrschenden Ionenkonzentrationen maßgebend, für die elektrische Komponente das an den Enden anliegende elektrische Potential. Diesen Zusammenhang beschreibt die für die Ionenstromdichte j im Innern des Kanals formulierte Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung [29]

$$j = -D \left(\frac{dc}{dx} - \frac{zF}{RT} cE \right), \quad (2.1)$$

in der c für die Konzentration der strömenden Ionensorte steht, D für deren Diffusionskoeffizienten und z für ihre Valenz. Mit E wird das elektrische Feld bezeichnet, mit x die von innen nach außen gerichtete Längskoordinate des Kanals. F , R , und T sind Konstanten, nämlich die Faraday-Konstante, die universelle Gaskonstante, bzw. die Temperatur. Hierbei handelt es sich um nichts Anderes als die rechte Seite einer eindimensionalen Nernst-Planck-Gleichung (die in Abschnitt 3.1.1 vorgestellt wird).

Mit gegebenen Randbedingungen (den Konzentrationen und elektrischen Potentialen an beiden Enden des Kanals) sowie der Annahme, dass Stromdichte und elektrisches Feld im Innern des Kanals konstant sind, lässt sich diese gewöhnliche Differentialgleichung in der Konzentration lösen und man erhält

$$j = \frac{D}{d} \frac{zF}{RT} V_m \frac{c_o - c_i \exp\left(\frac{zF}{RT} V_m\right)}{1 - \exp\left(\frac{zF}{RT} V_m\right)}. \quad (2.2)$$

Hier steht d für die Länge des Kanals (die Dicke der Membran), V_m für die Differenz aus Innen- und Außenraumpotential (s. nächster Abschnitt), und c_i , bzw. c_o für die Ionenkonzentration im Innen-, bzw. im Außenraum. Man sieht leicht, dass die Ionenstromdichte die Richtung umkehrt bei einer Membranspannung von

$$V_{\text{eq}} = \frac{RT}{zF} \log\left(\frac{c_o}{c_i}\right), \quad (2.3)$$

dem sogenannten Gleichgewichts-, Umkehr- oder Nernst-Potential. Die Ionenstromdichte ist eine insbesondere in der Umgebung um das Nernst-Potential nichtlineare Funktion. Tatsächlich aber verhalten sich Kanäle oft dennoch in der Umgebung des Umkehrpotentials relativ linear (hinsichtlich der Membranspannung), weshalb häufig eine ohmsche Stromdichte

$$j = g(V_m - V_{\text{eq}}) \quad (2.4)$$

mit einem Leitwert g als Modell angesetzt wird.

Zur Beschreibung der Öffnungswahrscheinlichkeit von Ionenkanälen werden derweil zumeist Markov-Modelle verwendet. Diese bestehen aus einer Menge von Zuständen Z_i , von denen einer oder mehrere üblicherweise einen geöffneten Zustand repräsentieren. Definierte Übergangsraten $\alpha_{i \rightarrow j}$ zwischen diesen Zuständen, die von Größen wie der Membranspannung oder Ionenkonzentrationen abhängen können (etwa, wenn der Kanal für eine Zustandsänderung eine chemische Verbindung mit einem Ion eingeht) führen zu einem System von linearen gewöhnlichen Differentialgleichungen

$$\frac{\partial z_i}{\partial t} = \sum_j \alpha_{j \rightarrow i} z_j - \sum_j \alpha_{i \rightarrow j} z_i, \quad (2.5)$$

in dem z_i für die Wahrscheinlichkeit steht, dass der Kanal sich in Zustand Z_i befindet. Stellt sich ein Gleichgewicht zwischen den Zuständen rasch genug ein, kann die stationäre Lösung dieses Systems bestimmt werden, um die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals als zeitunabhängige Größe in eine Modellierung eingehen zu lassen. Ein Beispiel für ein Markov-Modell ist in Abb. 2.2 dargestellt. Es handelt sich um eine Markov-Modell-Formulierung des Kaliumkanals aus dem Modell von Hodgkin und Huxley.



Abbildung 2.2: Markov-Modell für den Kaliumkanal des Hodgkin-Huxley-Modells. Hier steht O für den geöffneten Zustand, jedes Cx steht für den geschlossenen Zustand, in dem x Gates geschlossen sind. Wählt man als Startwerte für die Zustände $o_0 = n_0^4$ und $c_0^i = \binom{4}{i} n_0^{4-i} (1 - n_0)^i$, so ist $o = n^4$, wobei n die Gleichung $\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$ zum Startwert n_0 erfüllt, wobei α_n und β_n Übergangsraten sind. Da man im speziellen Fall üblicherweise nicht an den geschlossenen Zuständen interessiert ist, löst man selbstverständlich nur diese Gleichung und nicht die Gleichung mit 5 Unbekannten, die sich aus dem abgebildeten Markov-Modell ergibt (vgl. Abschnitt 3.2.2).

2.2.1 Elektrische Funktion

Die primäre Funktion von Nervenzellen ist die Aufnahme, Verarbeitung und Weiterleitung von elektrischen Signalen. Diese beruhen darauf, dass die Zellmembran Außen- und Innenraum der Zelle wie ein Kondensator elektrisch voneinander trennt, wodurch eine Spannung, das sogenannte Membranpotential, über die Membran anliegen kann. Eine im Wesentlichen durch Ionenpumpen aufrecht erhaltene Ruhepotential macht schnelle und deutliche elektrische Signale möglich. Diese bestehen in einer zeitlichen und räumlichen Auslenkung des Membranpotentials aus der Ruhelage und werden Aktionspotentiale (AP) genannt. Dabei handelt es sich um schnelle De- und Repolarisierungen der Membran, die durch ein starkes Ungleichgewicht zweier Kationensorten im Innen- und Außenraum sowie spannungsabhängige Ionenkanäle in der Membran ermöglicht werden: Im Außenraum ist die Konzentration an Natriumionen wesentlich größer als im Innenraum, während das Verhältnis für Kaliumionen genau umgekehrt ist. Daher kann es durch die Öffnung von spezifischen Natriumkanälen zu einem schnellen Einstrom positiver Ladungen und durch die Öffnung spezifischer Kaliumkanäle zu einem Ausstrom solcher Ladungen kommen, welche beide zu einer raschen (und gegenläufigen) Veränderung der Membranspannung führen. Der typische Verlauf eines solchen Aktionspotentials und die zugrundeliegenden Kanal-Mechanismen sind in Abb. 2.3 dargestellt und erläutert.

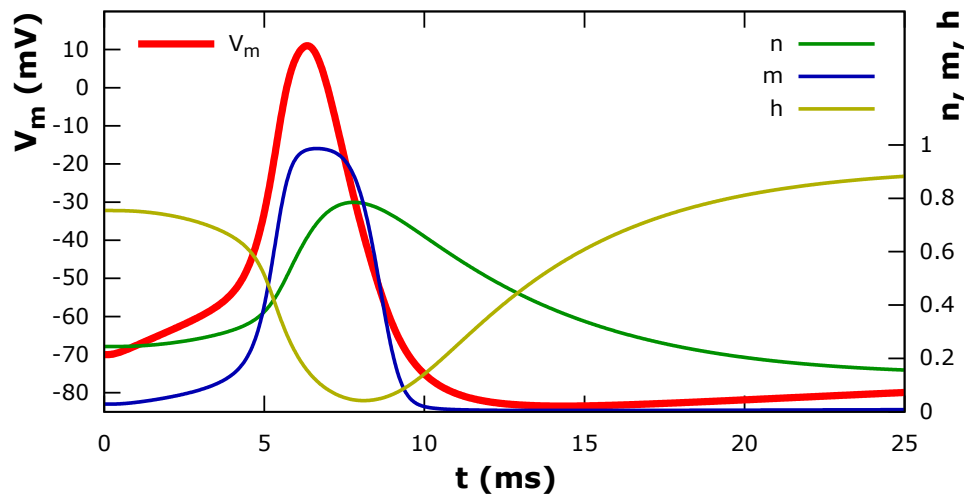


Abbildung 2.3: Verlauf eines typischen Aktionspotentials. Während einer Aktivierungsphase (hier etwa zwischen 0 und 4 ms) wird das Membranpotential V_m , rot, durch externe Stimulation oder Ionenströme aus dem benachbarten Zellinnenraum aus dem Ruhezustand über einen Schwellwert angehoben, der zu einem starken Natrium-Einstrom (steiler Anstieg des m -Gatingparameters, blau, zwischen 4 und 6 ms) führt. Dadurch wird die Membran schnell depolarisiert, die Polarität wird sogar meist umgekehrt. Dies führt zur Öffnung der Kaliumkanäle (ab etwa 6 ms, grün), durch die wieder Ladung nach außen abgeführt wird, ferner schließen sich die h -Gates der Natriumkanäle, orange, was gemeinsam das Membranpotential wieder abfallen lässt. Da die Dynamik der Kaliumkanäle etwas langsamer als die der Natriumkanäle ist, kommt es dabei zu einer Hyperpolarisation der Membran (etwa ab 9 ms), aus der das Membranpotential nur langsam wieder in den Ruhezustand zurückkehrt. Während dieser Zeit kann auch durch starke Stimulation kein neues Aktionspotential ausgebildet werden (Refraktärphase).

Wesentlich für die Ausbildung eines Aktionspotentials ist die Spannungsabhängigkeit der Natrium- und Kaliumkanäle. Man kann sich einen solchen Ionenkanal als ein großes, in die Membran eingelassenes Protein vorstellen, das aus mehreren Untereinheiten zusammengesetzt ist. Die sogenannten »Gates« sind solche Teile des Proteins, die bei einer Spannungsänderung ihre räumliche Lage und damit die Gesamtkonformation des Kanals so verändern, dass eine Öffnung in der Membran entsteht oder verschwindet. Im Modell von Hodgkin und Huxley [40], auf das in Abschnitt 3.2.2 noch genauer eingegangen wird, verfügt der Kaliumkanal über vier identische solcher Gates (deren Öffnungswahrscheinlichkeit mit n bezeichnet wird und die alle gleichzeitig in einem bestimmten Zustand sein müssen, damit der Kanal geöffnet ist. Der Natriumkanal verfügt darin über ebenfalls vier Gates, von denen drei identisch sind (deren Öffnungswahrscheinlichkeit wird mit m , die des übrigen Gates mit h bezeichnet) und die ebenfalls alle gleichzeitig geöffnet sein müssen, um den Kanal durchlässig zu machen. Im Verlauf eines Aktionspotentials öffnen zunächst die m -Gates des Natriumkanals und ermöglichen den Einstrom von Natrium aus dem

Außenraum. Dadurch wird die Membran depolarisiert, was zur Schließung der h -Gates und damit einem Versiegen des Natriumeinstroms führt, gleichzeitig zum Öffnen der n -Gates des Kaliumkanals, was die Membran durch Kaliumausstrom wieder repolarisiert.

2.2.2 Calcium-Dynamik

Calcium ist ein wichtiger zellulärer Botenstoff, der in Neuronen an verschiedenen, im Vergleich zur unmittelbaren elektrischen Signalverarbeitung eher längerfristigen Prozessen beteiligt ist. Dazu gehören neuronale Wachstums- und Plastizitätsprozesse (die mit der Bildung von Erinnerungen und Lernen in Verbindung gebracht werden) [46, 59], aber auch grundlegendere Funktionen, die das Überleben der Neuronen betreffen [33, 71]. Störungen im Calcium-Haushalt der Neuronen spielen bei Alterungsprozessen, die mit dem langsamen Verlust der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen, eine Rolle [28] und werden auch mit pathologischeren neurodegenerativen Störungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson in Verbindung gebracht [20, 26, 49]. Daher ist die Calcium-Dynamik ein wichtiger Ansatzpunkt zur Entwicklung neuer Behandlungs- und Therapie- oder sogar Heilungsmethoden im Zusammenhang mit diesen Krankheiten und die Erforschung von deren Wirkmechanismen auf die Calcium-Signale (oder umgekehrt) kann von der Modellierung und Simulation dieser Prozesse profitieren. Welche physiologischen Vorgänge bei der Signalgebung durch Calcium von Bedeutung sind, soll an dieser Stelle ausgeführt werden.

Calcium gelangt über zwei wesentliche Prozesse aus dem Außenraum der Zelle, wo es in Konzentrationen um 1 mM vorliegt, in den Innenraum, wo es im Ruhezustand im zweistelligen nanomolaren Bereich und damit erheblich niedriger konzentriert ist:

- über an (Post-) Synapsen lokalisierte Kanäle wie den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR) oder den α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptor (AMPA) – beide sind Teil glutamaterger Synapsen, d.h., sie werden vom Neurotransmitter Glutamat aktiviert, der an der Präsynapse freigesetzt wird und nach Diffusion durch den synaptischen Spalt an die Rezeptoren in der postsynaptischen Membran bindet und so die Kanäle öffnet;
- außerdem über spannungsabhängige Calcium-Kanäle (VDCC), die in verschiedenen Typen vorkommen und ebenfalls in der Plasmamembran lokalisiert sind, wobei ihr Öffnungsverhalten wesentlich von der über die Membran anliegenden Spannung abhängt, indem die Kanäle üblicherweise bei Ruhespannung geschlossen und nur bei genügender Depolarisation vorübergehend geöffnet sind.

Im Cytosol kann sich Calcium diffusiv frei bewegen, wird aber von verschiedenen Puffern gebunden, insb. von den miteinander verwandten Calcium bindenden Proteinen Calmodulin und Calbindin. Ein Großteil des in die Zelle einströmenden Calciums wird dadurch direkt abgepuffert und erst, wenn die Konzentration von freien Calciumionen wieder abnimmt, geben auch die Puffer allmählich das an sie gebundene Calcium wieder frei, sodass große Spitzen in der Calcium-Konzentration zeitlich nur sehr eingeschränkt auftreten können.

Typische experimentelle Methoden zur Bestimmung der lokalen Calcium-Konzentration verwenden Stoffe, die Calcium binden können und dabei fluoreszent werden (oder ihr Fluoreszenzverhalten ändern). Auch dabei handelt es sich also um Calcium-Puffer und diese Tatsache ist bei der Interpretation von auf diesem Wege bestimmten Calcium-Konzentrationen zu berücksichtigen. Mitunter können die zum Nachweis genutzten Farbstoffe das Verhalten der gesamten Dynamik stark beeinflussen. Die Reaktionseigenschaften dieser Stoffe sind aber aus diesem Grund üblicherweise bekannt, sodass Simulationen der Experimente sogar die Möglichkeit bieten, den Grad der Beeinflussung zu bestimmen.

Während es sich sowohl bei den Farbstoffen als auch bei Calmodulin und Calbindin um mobile Puffer handelt, die also selbst durch die Zellen diffundieren können, existieren in den Zellen auch immobile Puffer, die Calcium schnell aufnehmen können. Zu nennen sind besonders die Mitochondrien, die durch schnelle Ionenkanäle, die mitochondrialen Calcium-Uniporter (MCU), Calcium aufnehmen können. Diese Kanäle transportieren Calcium abhängig von den Konzentrationen im Cytosol und im Mitochondrium sowie von der Spannung über die Mitochondrienmembranen (das Potential im Innenraum der Mitochondrien ist gewöhnlich noch niedriger als im Cytosol). Der deutlich langsamere Rücktransport erfolgt durch Natrium-Calcium-Tauscher (MNCX), die Calcium aus den Mitochondrien ins Cytosol pumpen, und gleichzeitig Natrium aus dem Cytosol in die Mitochondrien aufnehmen.

Für die intrazelluläre Calcium-Dynamik noch bedeutender ist das endoplasmatische Reticulum. Dieses dient als Calcium-Speicher und kann in dieser Funktion bedeutende Mengen von Calcium vorhalten (endoplasmatische Konzentrationen liegen im dreistelligen mikromolaren oder gar niedrigen millimolaren Bereich). Durch zwei bedeutende Mechanismen kann das im ER gespeicherte Calcium ins Cytosol abgegeben werden: Ryanodin-Rezeptor-Kanäle (RyR) und Inositoltrisphosphat-Rezeptor-Kanäle (IP₃R). Beide Kanäle realisieren einen sogenannten CICR-Mechanismus (calcium-induced calcium release): Ihre Öffnungswahrscheinlichkeit hängt entscheidend von der im Cytosol anliegenden Calcium-Konzentration ab. Steigt diese über die Gleichgewichtskonzentration, steigt auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kanäle. Steigt die Konzentration im Cytosol (etwa durch den Calcium-Einstrom durch synaptische Kanäle oder VDCCs) weit genug an, ist die Öffnungswahrscheinlichkeit

der Kanäle in der ER-Membran so groß, dass genügend Calcium aus dem ER ausströmt, dass es durch Diffusion auch in der Umgebung die Konzentration so weit anhebt, dass umliegende RyR- oder IP₃-Kanäle öffnen und weiteres Calcium aus dem ER ins Cytosol entlassen. Dieser selbstverstärkende Prozess kann zu bedeutenden Änderungen der Calcium-Konzentration im Cytosol und gar zu einer Wellenfront führen, die sich entlang der ER-Membran weiter ausbreitet, als es das an Synapsen einströmende Calcium durch reine Diffusion (und stark gepuffert) vermag. Eine im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung dieses in Abb. 2.4 dargestellten Mechanismus wird in Kapitel 6 behandelt.

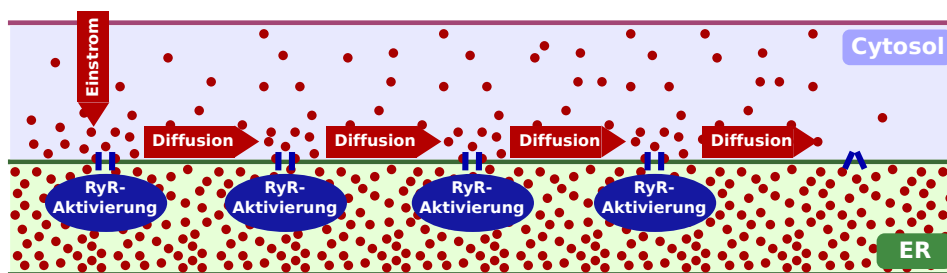


Abbildung 2.4: Auslösung einer Calcium-Welle entlang der ER-Membran durch den CICR-Mechanismus. Initial durch Synapsen oder spannungsabhängige Calcium-Kanäle in die Zelle gelangte Calciumionen erhöhen die Konzentration lokal stark genug, dass IP₃R- oder RyR-Kanäle öffnen und mehr Calcium aus dem ER ausströmen lassen. Dieses diffundiert entlang der ER-Membran bis zu weiteren Kanälen, die bei genügend starker Ausschüttung ebenfalls öffnen und diesen Prozess fortsetzen, sodass eine Calcium-Wellenfront sich entlang des ERs ausbreitet.

Während die Abgabe von Calcium aus dem ER ins Cytosol durch die Kanäle also sehr schnell erfolgt, ist die Wiederaufnahme ins ER (entgegen dem Konzentrationsgradienten) ein deutlich langsamerer Prozess. Dieser wird von speziellen Pumpen, den sarco-/endoplasmatischen Calcium-ATPasen (SERCA) unter Energieverbrauch bewerkstelligt.

Ähnliche Pumpen, die Plasmamembran-Calcium-ATPasen (PMCA) sorgen auch über die Plasmamembran für einen Rücktransport von Calcium aus dem Cytosol in den Außenraum. Auch Natrium-Calcium-Tauscher (NCX), ähnlich denen in Mitochondrien, besorgen in der Plasmamembran diesen Rücktransport.

3 Modelle für die elektrische Funktion

Die primäre Funktion von Neuronen ist die Verarbeitung und Weiterleitung von elektrischen Signalen. Diese entstehen durch Ionenbewegungen durch die Membran wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben und breiten sich über Diffusion und elektrische Kräfte aus (wobei die Diffusion im Wesentlichen nur über kleine Distanzen eine Rolle spielt).

Schon seit Jahrzehnten wird die elektrische Dynamik von Nervenzellen nicht nur instrumentell vermessen, sondern auch simuliert. Eine weit verbreitete, weil früh formulierte und einfache modellhafte Beschreibung dieser Dynamik ist die sogenannte Kabelgleichung, bei der das Neuron zu einer zusammenhängenden Menge von rotationssymmetrischen Kabeln reduziert wird, auf denen das elektrische Potential nur in axialer Richtung variiert (also de facto eindimensional ist). Unter der Annahme, dass das Außenraumpotential jederzeit und überall konstant (null) ist, lässt sich das Innenraumpotential mit dem Membranpotential, also der Spannung über die Membran, welche die eigentliche biologische Signalgröße darstellt, identifizieren. Einzelne Ionensorten werden nicht berücksichtigt, sondern als unspezifische Ladungen betrachtet. Die Membran, die Ladungen im Innen- und Außenraum voneinander trennt, wird als idealer Kondensator aufgefasst und Diffusion vernachlässigt. So lässt sich die zeitliche und räumliche Entwicklung des Membranpotentials mit nur einer einzigen partiellen Differentialgleichung beschreiben, zu der sich gegebenenfalls noch weitere, üblicherweise gewöhnliche Differentialgleichungen gesellen, die das oft komplexe Verhalten der Transportmechanismen zum Ionenaustausch in der Membran beschreiben.

Dieses einfache Modell der Kabelgleichung wird hauptsächlich zur Simulation des elektrischen Verhaltens von einzelnen ganzen Neuronen genutzt und stellt gegenwärtig eine Standardmethode der rechnergestützten Neurowissenschaft dar. Derzeit sind auch andere, genauere, räumlich aufgelöste Modelle in Verwendung. Der stark simplifizierenden Kabelgleichung steht etwa das vollständig räumlich aufgelöste, auf physikalischen Grundprinzipien beruhende Poisson-Nernst-Planck-Modell gegenüber, das die einzelnen an der Entstehung des Membranpotentials beteiligten Ionenkonzentrationen als Unbekannte berücksichtigt und auch ihre diffusiven Eigenschaften im Lösungsmedium inkorporiert. Diese Modell ist geeignet, auf komplexen,

dreidimensionalen, womöglich aus Elektronenmikroskopie rekonstruierten Realmorphologien angewendet zu werden, kann aber freilich ebenso auf den dreidimensionalen Äquivalenten der für die Kabelgleichung benutzen eindimensionalen Strukturen verwendet werden.

Zwischen den beiden Komplexitätsextremen angesiedelt finden sich weitere Modellansätze, etwa eine dreidimensionale Variante der Kabelgleichung, bei der das Potential voll räumlich aufgelöst wird, aber wie in der einfachen Kabelgleichung nur von den Bewegungen von unspezifischen Ladungen abhängt. Umgekehrt ist im Rahmen dieser Arbeit auch eine 1D-Variante des Poisson-Nernst-Planck-Modells entstanden, das einzelne Ionensorten unterscheidet, aber wie die einfache Kabelgleichung nur Variationen in axialer Richtung auf Kabelmorphologien zulässt.

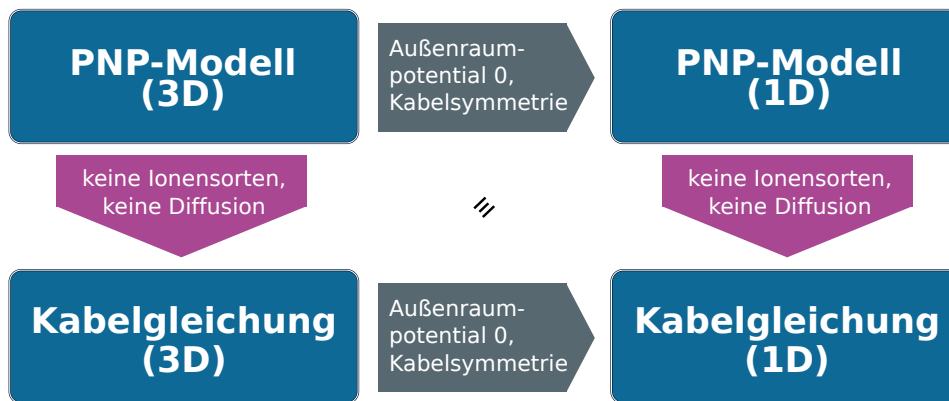


Abbildung 3.1: Beziehungen zwischen den vier untersuchten Modellen zur Beschreibung der elektrischen Signale von Neuronen. Das detaillierteste und physikalisch korrekteste Modell der Poisson-Nernst-Planck-Gleichungen (Elektrodiffusion) im Raum, das neben dem elektrischen Potential auch die einzelnen Ionensorten erfasst, kann durch Zusammenfassen der Ionensorten zu einer unspezifischen Ladung und unter Vernachlässigung der Diffusion zur 3D-Kabelgleichung spezialisiert werden. Auf kabelartigen (rotationssymmetrischen) Morphologien kann das Modell mithilfe eines konstanten Außenraumpotentials zu einer effektiv eindimensionalen Gleichung vereinfacht werden. Vollzieht man dieselbe Vereinfachung am Modell der 3D-Kabelgleichung, ergibt sich die allbekannte, weil sehr einfache, (1D-) Kabelgleichung.

Ein Hauptanliegen dieser Arbeit ist es, einerseits die Zusammenhänge der vier genannten Modelle aufzuzeigen und andererseits zu ergründen, welchen Limitationen sie unterliegen, um als eine Art Kompass dienlich zu sein, der mit besonderem Blick auf die räumliche Auflösung anzeigt, für welchen Forschungsgegenstand welche Modellierung ausreichend oder notwendig ist. In diesem Kapitel soll zunächst das erste Anliegen behandelt werden, indem erst das PNP-Modell hergeleitet und aus diesem dann durch schrittweise vereinfachende Annahmen die anderen Modelle abgeleitet werden. Abb. 3.1 stellt das wesentliche Vorgehen dazu dar. Im darauffolgenden Ka-

pitel wird das zweite Anliegen behandelt, indem die Modelle in verschiedenen Simulationsszenarien miteinander verglichen werden.

3.1 Die Poisson-Nernst-Planck-Gleichungen

Die Poisson-Nernst-Planck-Gleichungen beschreiben die elektrodifusive Bewegung geladener Teilchen in einem Lösungsmedium und das elektrische Potential, das daraus resultiert. Sie stellen eine vollständige und auf grundlegenden Naturgesetzen fußende Beschreibung der elektrischen Dynamik in Neuronen und deren Außenmedium dar – insofern nämlich, als sie sowohl das elektrische Potential, über das die primären Nervensignale codiert sind, als auch die Ionenverteilungen und -bewegungen, die zu Veränderungen des Potentials führen, erfassen.

3.1.1 Herleitung des Modells

Die grundlegende Struktur eines Neurons, wie sie zur Simulation von elektrischen Signalen betrachtet wird, ist in Abb. 3.2A schematisch (und nur zweidimensional) dargestellt. Das reale Gebiet $\Omega = \Omega_i \cup \Omega_o \cup \Omega_m$ besteht aus dem Innenraum Ω_i , der ihn umgebenden Membran Ω_m und dem Außenraum Ω_o . Alle drei Teilgebiete sind selbst offene, beschränkte und zusammenhängende Mengen. Innenraum und Membran werden durch die Grenzschicht $\Gamma_i = \bar{\Omega}_i \cap \bar{\Omega}_m = \partial\Omega_i$ getrennt, Außenraum und Membran von der Grenzschicht $\Gamma_o = \bar{\Omega}_o \cap \bar{\Omega}_m$.

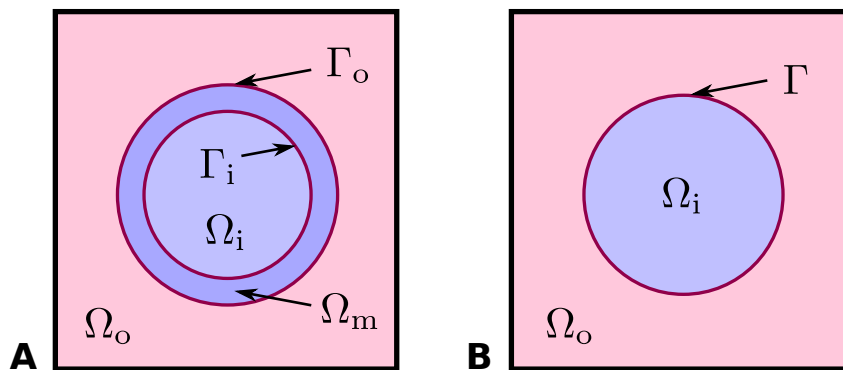


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung des Gebiets für dreidimensionale Simulationen der elektrischen Signale in Neuronen. **A** Schema und Bezeichnungen für die reale neuronale Struktur, die eine dünne, aber ausgedehnte Membran enthält. **B** Schema und Bezeichnungen für das im Modell der dreidimensionalen Kabelgleichung (s. Abschnitt 3.2) genutzte vereinfachte Simulationsgebiet, in welchem die Membran durch eine Mannigfaltigkeit (ohne dreidimensionale Ausdehnung) dargestellt ist.

Das Modell der Elektrodifusion geht von zwei grundlegenden Gesetzmäßigkeiten aus, die für Elektrostatik und Ionendynamik gelten und hier jeweils in integraler Schreibweise für ein beliebiges hinreichend reguläres, beschränktes Volumen B formuliert sein sollen:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_B c_i \, d\mu = \int_{\partial B} -\mathbf{j}_i \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu \quad \text{Massen-/Ladungserhaltung,} \quad (3.1)$$

$$\int_B \rho \, d\mu = \int_{\partial B} \mathbf{D} \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu \quad \text{Gauß-Gesetz in Dielektrika.} \quad (3.2)$$

Das Gauß-Gesetz (3.2) beschreibt die Raumladungsdichte ρ als die Quelle des elektrischen Flussdichtefeldes \mathbf{D} . Die Kontinuitätsgleichung (3.1) konstatiert, dass sich die Gesamtmenge der im Volumen B befindlichen Ionen (gegeben als Ionenkonzentrationen c_i , deren Sorte durch den Index i gekennzeichnet ist) nur durch eine Flussdichte \mathbf{j}_i über dessen Rand ändern kann.

Zwei weitere Annahmen über die Eigenschaften des Lösungsmediums und die Dynamik des Systems werden getroffen:

$$\mathbf{D} = \varepsilon_r \varepsilon_0 \mathbf{E} \quad \text{lineares isotropes Dielektrikum,} \quad (3.3)$$

$$\mathbf{E} = -\nabla\Phi \quad \text{keine veränderlichen Magnetfelder.} \quad (3.4)$$

Gleichung (3.3) charakterisiert den intra- und extrazellulären Raum sowie die Membran als (homogene) lineare isotrope Dielektrika, d.h., die Polarisierung des Mediums, welche das elektrische Feld \mathbf{E} abschwächt, erfolgt immer parallel zum elektrischen Feld und in der Stärke proportional zur elektrischen Feldstärke. Die elektrische Flussdichte ist dann das mit der Vakuumpermittivität ε_0 und der relativen Materialpermittivität ε_r skalierte elektrische Feld. Die Annahme der Nichtexistenz veränderlicher Magnetfelder hat zur Folge, dass das elektrische Feld wirbelfrei ist und also in (3.4) als Gradientenfeld eines elektrischen Potentials Φ beschrieben werden kann.

Mithilfe der getroffenen Annahmen (3.3) und (3.4) lässt sich das Gauß-Gesetz mit dem elektrischen Potential ausdrücken:

$$\int_B \rho \, d\mu = \int_{\partial B} -\varepsilon_r \varepsilon_0 \nabla\Phi \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu. \quad (3.5)$$

Um die beschreibenden Gleichungen (3.5) und (3.1) für die Elektrostatik und die Ionendynamik in Verbindung zu bringen, werden die Flussdichte \mathbf{j}_i und die Ladungs-

dichte ρ genauer spezifiziert:

$$\mathbf{j}_i = \mathbf{j}_i^{\text{diff}} + \mathbf{j}_i^{\text{el}}, \quad (3.6)$$

$$\mathbf{j}_i^{\text{diff}} = -D_i \nabla c_i \quad \text{1. ficksches Gesetz,} \quad (3.7)$$

$$\mathbf{j}_i^{\text{el}} = -D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \nabla \Phi \quad \text{ohmsche Ströme,} \quad (3.8)$$

$$\rho = \rho_f + \sum_i z_i F c_i. \quad (3.9)$$

Dabei setzt sich die Ionenflussdichte \mathbf{j}_i aus einer diffusiven Komponente $\mathbf{j}_i^{\text{diff}}$, für welche die Gültigkeit des ersten fickschen Gesetzes (mit Diffusionskonstanten D_i) angenommen wird, und einer elektrischen Komponente \mathbf{j}_i^{el} zusammen, die ausdrückt, dass der Ladungsträgerstrom ohmscher Natur ist (also proportional und gleichgerichtet zum elektrischen Feld), wobei sich die jeweilige Leitfähigkeit des Mediums aus der Einstein-Relation ergibt. Dabei bezeichnen F , R und T die Faraday-Konstante, die universelle Gaskonstante und die Temperatur. Die Ladungsdichte ergibt sich aus den Konzentrationen der mobilen Ladungsträger sowie einer etwaigen – typischerweise an Oberflächen lokalisierten und so formal als Distribution definierten – fixierten Ladungsdichte ρ_f .

Üblicherweise wird man davon ausgehen, dass die Membran frei von Ladungen ist, und in diesem Fall reduziert sich das Gauß-Gesetz (3.5) in der Membran zu einer reinen Laplace-Gleichung und die Gleichungen für die Ladungsträger (3.1) fallen dort ganz weg. Auf den Rändern der Membran muss dann eine Flussbedingung für die einzelnen Ionensorten gesetzt werden. Wo keine Transportmechanismen in der Membran existieren, ist dies eine Neumann-0-Bedingung, im Allgemeinen kann eine Ionenstromdichte j_i^m verwendet werden, die den definierten Ionenströmen von Kanälen und Pumpen in der Membran entspricht. Es muss allerdings darauf geachtet werden, dass die definierten Stromdichten auf beiden Seiten der Membran (Γ_i und Γ_o) zueinander passen, sodass keine Ionen in der Membran entstehen oder vernichtet werden. Dies sicherzustellen hilft ggf. die räumliche Ausdehnung der Membran zu vernachlässigen und sie auf eine niederdimensionale Mannigfaltigkeit einschrumpfen zu lassen, wie es für die 3D-Kabelgleichung in Abschnitt 3.2 beschrieben ist, wodurch die beiden Randbedingungen gleichzeitig auf ebendieser Mannigfaltigkeit definiert werden können.

Ebenso sind Randbedingungen am Gebietsrand (Außenrand) zu definieren. Insbesondere ist für die Eindeutigkeit der Lösung für das elektrische Potential eine Dirichlet-Bedingung für das Potential vonnöten. Hier soll das Potential so gewählt sein, dass es im Unendlichen verschwindet. Dazu kann man, wenn der Außenrand weit genug von freien Ladungen entfernt ist, eine Dirichlet-0-Bedingungen auf dem gesamten Außenrand setzen. Auch die Ladungsträgerkonzentrationen können auf dem

kompletten Außenrand durch eine Dirichlet-Bedingung festgelegt werden. Schließlich muss für die Ionenkonzentrationen eine Anfangsbedingung vorgegeben werden. Genauer dazu findet sich im Abschnitt 3.1.2

Nimmt man nun die Gleichungen (3.1) bis (3.9) zusammen, ergibt sich das System der PNP-Gleichungen:

Poisson-Nernst-Planck-Modell		
$\frac{\partial}{\partial t} \int_B c_i \, d\mu = \int_{\partial B} \left(D_i \nabla c_i + D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \nabla \Phi \right) \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu$	auf $\Omega \setminus \bar{\Omega}_m$,	(3.10a)
$- \int_{\partial B} \varepsilon_r \varepsilon_0 \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu = \int_B \rho_f + \sum_i z_i F c_i \, d\mu$	auf Ω ,	(3.10b)
$j_i^m = - \left(D_i \nabla c_i + D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \nabla \Phi \right) \cdot \mathbf{n}_{i \rightarrow o}$	auf Γ_i ,	(3.10c)
$-j_i^m = - \left(D_i \nabla c_i + D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \nabla \Phi \right) \cdot \mathbf{n}_{o \rightarrow i}$	auf Γ_o ,	(3.10d)
$c_i = c_i^{o,b}$	auf $\partial\Omega$,	(3.10e)
$\Phi = 0$	auf $\partial\Omega$,	(3.10f)
$c_i = c_i^0$	für $t = 0$.	(3.10g)

3.1.2 Startbedingung

Die Startbedingungen sollten möglichst sicherstellen, dass sich das gesamte System zu Beginn einer Simulation in einem Ruhezustand (stationären Zustand) befindet, damit die Reaktionen des Systems auf definierte Anregungen nicht von Effekten überlagert werden, die nur aus der Anfangsbedingung resultieren. Da das PNP-System keinen trivialen Ruhezustand besitzt, wenn zwischen Innen- und Außenraum eine Spannung anliegt, muss die Startbedingung bereits berechnet werden. Hierzu wird die stationäre Version des Systems (3.10) gelöst. Dazu sind noch weitere Bedingungen notwendig, die Konzentrationen und Potential im Innenraum festlegen. Es kann auf einer membranfernen Menge des Innenraums eine Dirichlet-Bedingung vorgegeben werden, die dafür sorgt, dass das Potential im Innenraum im Wesentlichen dem Ruhepotential der Zelle entspricht. Auf der gleichen Menge können die Innenraumkonzentrationen auf biologisch realistische Werte eingestellt werden. Die nicht-trivialen Verläufe von Potential und Ionenkonzentrationen in der Nähe der Membran (innen wie außen) werden dann von der Lösung des stationären Systems bestimmt.

Das Auffinden der stationären Lösung – vor allem mit der Anwesenheit von auf der Membran fixierten Flächenladungen ρ_f – ist ein mitunter schwierig zu lösendes Problem. Die Nichtlinearität in den Gleichungen für die Ladungsträger muss behandelt werden. Dazu kann ein Newton-Verfahren verwendet werden. Es stellt sich in der Praxis heraus, dass man in ausreichender Nähe der stationären Lösung starten muss, damit dieses Newton-Verfahren zuverlässig konvergiert. Dazu ist es hilfreich, im Innen- und Außenraum konstante Startlösungen zu wählen, die auf den jeweiligen Rändern der Membran entsprechend dem Vorzeichen der Flächenladungsdichte ρ_f nach oben oder unten korrigiert werden. Dies hat für alle in dieser Arbeit vorgestellten Simulationen mithilfe des PNP-Modells ausgereicht, um Konvergenz in wenigen Schritten (≤ 6) zu erzielen. Falls die Newton-Iteration divergieren sollte, kann man ein anderes, in der Literatur oft verwendetes Verfahren benutzen, um eine bessere Startlösung zu ermitteln, die sogenannte Gummel-Iteration [32]. Zu einer gegebenen Startlösung für die Ladungsträgerkonzentrationen wird dabei zunächst die Potentialgleichung (3.10b) gelöst. Das so gefundene Potential wird wiederum genutzt, um die Ionengleichungen (3.10a) zu lösen. Dieser Prozess wird iteriert. Dabei werden jeweils ungekoppelte lineare Probleme für die einzelnen Unbekannten gelöst.

3.2 Die 3D-Kabelgleichung

Das elektrische Verhalten von Neuronen kann in reduzierter Form simuliert werden, indem auf die Betrachtung einzelner Ionensorten verzichtet und stattdessen nur eine unspezifische Ladungsdichte als Quelle des elektrischen Feldes benutzt wird. Lässt man zusätzlich den über größere Distanzen unwesentlichen diffusiven Anteil an der Flussdichte der Ladungsträger sowie fixierte Ladungen außen vor, kann man ein entsprechendes Modell direkt von den PNP-Gleichungen ableiten. Wie sich zeigen wird, kann sogar gänzlich auf die Ladungsdichte als Teil des beschreibenden Modells verzichtet werden, ohne dafür nennenswerte Einbußen in der Genauigkeit des Modells in Kauf nehmen zu müssen. Die Gleichung, die sich so für das elektrische Potential ergibt, ist eine Verallgemeinerung der im neurowissenschaftlichen Feld allbekanntesten Kabelgleichung auf einen dreidimensionalen Raum und wird aus diesem Grund hier, wie in [69, 70], als dreidimensionale Kabelgleichung bezeichnet.

3.2.1 Herleitung des Modells

Wie im Poisson-Nernst-Planck-Modell besteht das Simulationsgebiet für die dreidimensionale Kabelgleichung aus den drei Teilgebieten Innenraum, Außenraum, Membran, wie in Abb. 3.2A dargestellt. Aus Gründen der Praktikabilität wird das Gebiet

zur Simulation leicht modifiziert (Abb. 3.2B), indem die Membran zu einer niederdimensionalen Mannigfaltigkeit zusammengezogen wird. Hier bezeichnet wieder das Teilgebiet Ω_i den Innenraum und das Teilgebiet Ω_o den Außenraum, während die Membran $\Gamma = \bar{\Omega}_i \cap \bar{\Omega}_o = \partial\Omega_i$ die beiden Teilgebiete trennt.

Das Modell der dreidimensionalen Kabelgleichung geht von denselben Gesetzmäßigkeiten aus, die auch für die PNP-Gleichungen grundlegend sind, also dem Gauß-Gesetz (3.2) in Kombination mit (3.3) und (3.4) für das elektrische Potential und der Kontinuitätsgleichung (3.1) für die Ladungsträger. Gleichungen (3.6) bis (3.8) des PNP-Modells werden allerdings ersetzt durch eine diffusionsfreie ohmsche Flussdichte

$$\mathbf{j}_i = -D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \nabla \Phi. \quad (3.11)$$

Die Kontinuitätsgleichungen für alle Ionensorten können dann, skaliert mit dem Faktor $z_i F$, aufaddiert werden zu

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_B \sum_i z_i F c_i \, d\mu = \int_{\partial B} \left(\sum_i D_i \frac{z_i^2 F^2}{RT} c_i \right) \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu, \quad (3.12)$$

was mithilfe von

$$\rho = \sum_i z_i F c_i, \quad (3.13)$$

$$\sigma := \sum_i D_i \frac{z_i^2 F^2}{RT} c_i \quad (3.14)$$

die Erhaltungsgleichung

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_B \rho \, d\mu = \int_{\partial B} \sigma \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu \quad (3.15)$$

für die Ladungsdichte ergibt. Die Proportionalitätskonstante σ in dieser Gleichung wird Leitfähigkeit genannt und ist eine Materialkonstante der intra- und extrazellulären Elektrolyten.

Aufgrund der Behandlung der Membran als niederdimensionale Mannigfaltigkeit müssen darüber hinaus Bedingungen für die Stromdichte und das elektrische Feld in der Membran vorgegeben werden. Hierzu werden in naheliegender Weise die Gleichungen

$$\mathbf{j} = j_m \mathbf{n}_{i \rightarrow o} \quad \text{auf } \Omega_m \quad \text{transversaler Membranstrom,} \quad (3.16)$$

$$\mathbf{E} = \frac{1}{d} V_m \mathbf{n}_{i \rightarrow o} \quad \text{auf } \Omega_m \quad \text{Membran als idealer Kondensator} \quad (3.17)$$

verwendet. Vermittelt Gleichung (3.16) wird der Transmembranstrom immer in Richtung der äußeren Normalen auf der Membran $\mathbf{n}_{i \rightarrow o}$ angenommen, und zwar entlang dieser Normalen mit konstanter Stärke j_m , sodass sich keine freien Ladungen in der Membran ansammeln können. Die Einschränkung der Strömungsrichtung innerhalb der Membran spiegelt wider, dass der Transmembranstrom durch Kanäle in der Membran zustande kommt und Ionen sich nicht frei durch die Doppellipidschicht bewegen können. Die Membran wird insgesamt als idealer Kondensator aufgefasst, was sich in der Annahme von Gleichung (3.17) manifestiert, dass das elektrische Feld innerhalb der Membran konstant ist und senkrecht zur Membran steht. Daher kann es wegen (3.4) als Quotient aus der Potentialdifferenz zwischen Innen- und Außenraum (also der Membranspannung V_m) und der Dicke der Membran d ausgedrückt werden. Diese Annahme ist allerdings nur dann valide, wenn die Membran im Vergleich zum Radius des Cytosols sehr klein ist. Für myelinisierte Axone kann diese Annahme schlecht sein. In diesem Fall muss sie durch eine genauere Approximation des E-Feldes im Inneren der Membran ersetzt werden (s. Abschnitt 4.1).

Während die Plasmamembran in Wahrheit eine (verglichen mit typischen Durchmessern von Dendriten, Axonen und erst recht Somata: geringe) Dicke von etwa 10 nm besitzt, kann sie im Modell ohne einen wesentlichen Genauigkeitsverlust als zweidimensionale Mannigfaltigkeit behandelt werden. Dies bietet einen großen Vorteil bei der praktischen Umsetzung der Diskretisierung der aus (3.2) und (3.15)–(3.17) hervorgehenden Gleichungen. Wäre nämlich die Membran räumlich aufgelöst, müsste der Membranstrom mithilfe eines anisotropen Leitfähigkeitstensors realisiert werden, der überall in der Membran jeweils nur orthogonal zu deren Oberfläche stehende Ströme zulassen dürfte. Wird die Membran jedoch zu einer zweidimensionalen Mannigfaltigkeit kollabiert, liegen sich gegenüberstehende Punkte der Innen- und Außenseite der Membran in ein und demselben Punkt und die Transmembranströme können leicht durch Neumann-Randbedingungen mit entgegengesetztem Vorzeichen auf den beiden Seiten realisiert werden.

Zur nun folgenden Herleitung der Modellgleichungen wird jeweils nur der Innenraum Ω_i betrachtet (was durch Indices i in den Parametern gekennzeichnet wird), alle durchgeführten Schritte lassen sich analog genauso auch für den Außenraum durchführen.

Die Annahme ohmscher Ströme führt dazu, dass sich in Ω_i keine freien Ladungen befinden können. Zum Nachweis dieser Eigenschaft betrachte man einen beliebigen Punkt $\mathbf{x}_i \in \Omega_i$. Da Ω_i offen ist, lässt sich eine (beliebig kleine) Kugelumgebung B von \mathbf{x}_i mit $B \subset \Omega_i$ finden. Auf dieser gelten die Gleichungen (3.5) und (3.15), deren rechte Seiten bis auf Skalierung identisch sind, weswegen diese kombiniert werden

können, was zu einer gewöhnlichen Differentialgleichung in der Zeit führt:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_B \rho_i \, d\mu = -\frac{\sigma_i}{\varepsilon_i \varepsilon_0} \int_B \rho_i \, d\mu. \quad (3.18)$$

Diese wird gelöst durch

$$\int_B \rho_i(t) \, d\mu = \exp\left(-\frac{\sigma_i}{\varepsilon_i \varepsilon_0} t\right) \int_B \rho_i(0) \, d\mu, \quad (3.19)$$

was nichts anderes bedeutet, als dass sich der Innenraum kontinuierlich entlädt. Diese Entladung vollzieht sich sehr schnell – mit realistischen Werten für σ_i und ε_i ergibt sich eine Halbwertszeit von etwa 1 ns. Die typische Zeitskala der Nervenleitung liegt dagegen im Bereich von 0.1 ms und ist damit wesentlich größer. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der zelluläre Innenraum stets frei von Ladungen ist. Damit vereinfacht sich Gleichung (3.15) zu

$$\int_{\partial B} \sigma_i \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu = 0, \quad (3.20)$$

was, in differentielle Form überführt, eine einfache Laplace-Gleichung ist:

$$\operatorname{div} \sigma_i \nabla \Phi = 0 \quad \text{auf } \Omega_i. \quad (3.21)$$

Diese enthält als unbekanntes ausschließlich das Potential, für das man sich zur Bestimmung der Membranspannung recht eigentlich interessiert.

Alle Komplexität des Modells beschränkt sich damit – wie oft in der neurobiologischen Modellierung – auf die Übergangsbedingung, die sich auf der Membran ergibt. Um diese herzuleiten, ist es zunächst wichtig, zu verstehen, wo die Ladung liegt, die zu einer Veränderung des Membranpotentials führt. Es ist klar, dass dafür Ladung zwischen Innen- und Außenraum ausgetauscht werden muss. Wenn aber in Ω_i zu keinem Zeitpunkt freie Ladung existiert, muss diese sich an der Innenseite der Membran Γ_i befinden. Sie liegt also in Form einer Flächenladungsdichte ρ_i^f vor.

Formal stellt ρ_i deswegen keine Funktion auf Ω dar, sondern eine Distribution, also eine stetige Linearform auf $C_0^\infty(\Omega)$, mit der Wirkung

$$\langle \rho_i, \xi \rangle = \int_{\Gamma_i} \rho_i^f \xi|_{\Gamma_i} \, d\nu \quad (3.22)$$

auf eine Funktion $\xi \in C_0^\infty(\Omega)$. Integrale auf Volumina B über die Ladungsdichte müssen daher als Grenzwert von Wirkungen dieser Distribution auf eine Folge von

C_0^∞ -Funktionen verstanden werden, die punktweise gegen die Indikatorfunktion χ_B auf B konvergieren. Damit lässt sich ein solches Volumenintegral mit einem Integral über die Mannigfaltigkeit Γ_i identifizieren,

$$\int_B \rho_i \, d\mu = \int_{B \cap \Gamma_i} \rho_i^f \, d\nu, \quad (3.23)$$

was auch der physikalischen Intuition entspricht, da beide Integrale die Gesamtladung in B darstellen.

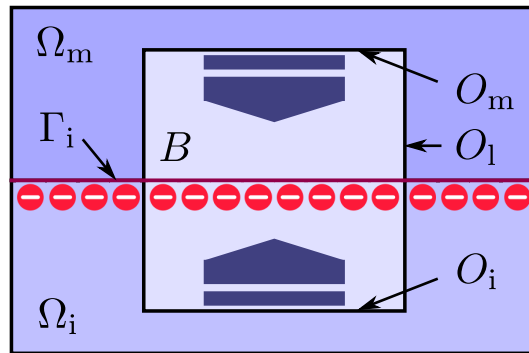


Abbildung 3.3: Schema zur Herleitung der Übergangsbedingungen an der Membran in der dreidimensionalen Kabelgleichung. Integriert wird über den Quader B , der die Innenseite Γ_i der Membran schneidet und sich immer weiter auf Γ_i zusammensieht.

Im Folgenden sollen quaderförmige Volumina B betrachtet werden, welche wie in Abb. 3.3 die Innenseite der Membran schneiden, also $B \subset \Omega_i \cup \Omega_m$, $B \cap \Omega_i \neq \emptyset$, $B \cap \Omega_m \neq \emptyset$. Bezeichnet man mit O_m die Fläche des Quaders, die vollständig in der Membran, mit O_i diejenige, die vollständig im Innenraum liegt, und mit O_1 alle lateralen Flächen, dann folgt aus dem Gauß-Gesetz (3.5) mit (3.17) und unter Berücksichtigung von (3.23)

$$\begin{aligned} \int_{B \cap \Gamma_i} \rho_i^f \, d\nu &= \int_{O_i} -\varepsilon_i \varepsilon_0 \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{O_i} \, d\nu + \int_{O_m} \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m \, d\nu \\ &+ \int_{O_1} -\varepsilon_r \varepsilon_0 \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{O_1} \, d\nu. \end{aligned} \quad (3.24)$$

Lässt man den Quader B immer schmaler werden, sodass die Seitenflächen zusammenschrumpfen und O_m sowie O_i im Grenzübergang auf $B \cap \Gamma_i$ zu liegen kommen, verschwindet der letzte Term. Schrumpft man den Quader dann auch entlang der Membran auf einen Punkt zusammen, ergibt sich die folgende Gleichung als

Randbedingung für das Innenraumpotential:

$$\rho_i^f = \varepsilon_i \varepsilon_0 \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{i \rightarrow o} + \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m \quad \text{auf } \Gamma_i. \quad (3.25)$$

Zu beachten ist, dass dies zwar eine Neumann-Randbedingung für das Innenraumpotential ist, darin jedoch die unbekannte Ladungsdichte ρ_i^f auftaucht, für die noch keine Gleichung vorliegt. Um zu einer solchen zu gelangen, kann man den soeben mithilfe des Gauß-Gesetzes vollzogenen Grenzübergangsprozess am Innenrand der Membran mit der Ladungserhaltung (3.15) wiederholen. Dabei ergibt sich

$$\frac{\partial \rho_i^f}{\partial t} = -\sigma_i \nabla \Phi \cdot \mathbf{n}_{i \rightarrow o} - j_m \quad \text{auf } \Gamma_i. \quad (3.26)$$

Kombiniert man die beiden so erhaltenen Gleichungen (3.25) und (3.26) auf Γ_i über den Potentialterm, erhält man eine gewöhnliche Differentialgleichung für die Ladungsdichte ρ_i^f ,

$$\frac{\partial \rho_i^f}{\partial t} = -\frac{\sigma_i}{\varepsilon_i \varepsilon_0} \rho_i^f + \frac{\sigma_i \varepsilon_m}{\varepsilon_i} \frac{V_m}{d} - j_m \quad \text{auf } \Gamma_i, \quad (3.27)$$

die allerdings über das Membranpotential an die Volumengleichungen für das Innen- und Außenraumpotential gekoppelt ist.

Es ist darauf hinzuweisen, dass beide Bedingungen, (3.25) und (3.26), in Verbindung mit der Bestimmungsgleichung (3.27) für die Ladungsdichte valide sind und das gleiche Problem beschreiben – der Unterschied liegt im Blickwinkel: Gleichung (3.25) beschreibt den Sprung der Flussdichte über die Membran, Gleichung (3.26) die Ladungserhaltung, die auch an der Membran gilt. Hinsichtlich der Implementierung dürfte die Wahl von (3.25) vorgezogen werden, da darin kein zusätzlicher Differentialoperator enthalten ist. Mit Blick auf eine noch zu erarbeitende Vereinfachung des Modells jedoch (s. (3.33)), soll hier im Folgenden (3.26) als Randbedingung auf der Membran genutzt werden.

Damit stehen Volumengleichungen für das Innenraumpotential Φ_i und analog für das Außenraumpotential Φ_o zur Verfügung sowie Neumann-Randbedingungen auf der Membran-Mannigfaltigkeit Γ . Die darin vorkommenden unbekanntenen Funktionen ρ_i^f und ρ_o^f werden durch eine gewöhnliche Differentialgleichung auf Γ bestimmt. Auf dem äußeren Rand $\partial\Omega$ wird das Potential durch eine Dirichlet-Bedingung auf 0 festgelegt.

Das Modell wird durch konstante Startwerte für Innen- und Außenraumpotential sowie für innere und äußere Membran-Flächenladungsdichte komplettiert. Üblicherweise wählt man die Startwerte so, dass sich das System in einem stationären Zustand befindet. Dazu ist gewöhnlich der von der Membranspannung abhängige

Transmembranstrom j_m so definiert, dass er im Gleichgewicht verschwindet. Wählt man dann die Ladungsdichten

$$\rho_i^f(0) = -\rho_o^f(0) = \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m, \quad (3.28)$$

so ist Stationarität auch für die Ladungen gewährleistet.

Zusammengefasst ergibt sich die folgende mathematische Beschreibung für die dreidimensionale Signalleitung in Neuronen:

$$-\operatorname{div} \sigma_o \nabla \Phi_o = 0 \quad \text{auf } \Omega_o, \quad (3.29a)$$

$$-\operatorname{div} \sigma_i \nabla \Phi_i = 0 \quad \text{auf } \Omega_i, \quad (3.29b)$$

$$\frac{\partial \rho_o^f}{\partial t} = -\frac{\sigma_o}{\varepsilon_o \varepsilon_0} \rho_o^f - \frac{\sigma_o \varepsilon_m}{\varepsilon_o} \frac{V_m}{d} + j_m \quad \text{auf } \Gamma, \quad (3.29c)$$

$$\frac{\partial \rho_i^f}{\partial t} = -\frac{\sigma_i}{\varepsilon_i \varepsilon_0} \rho_i^f + \frac{\sigma_i \varepsilon_m}{\varepsilon_i} \frac{V_m}{d} - j_m \quad \text{auf } \Gamma, \quad (3.29d)$$

$$-\sigma_o \nabla \Phi_o \cdot \mathbf{n}_{o \rightarrow i} = \frac{\partial \rho_o^f}{\partial t} - j_m \quad \text{auf } \Gamma, \quad (3.29e)$$

$$-\sigma_i \nabla \Phi_i \cdot \mathbf{n}_{i \rightarrow o} = \frac{\partial \rho_i^f}{\partial t} + j_m \quad \text{auf } \Gamma, \quad (3.29f)$$

$$\Phi_o = 0 \quad \text{auf } \partial\Omega, \quad (3.29g)$$

$$\Phi_o = 0 \quad \text{für } t = 0, \quad (3.29h)$$

$$\Phi_i = V_{\text{eq}} \quad \text{für } t = 0, \quad (3.29i)$$

$$\rho_o^f = -\frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_{\text{eq}} \quad \text{für } t = 0, \quad (3.29j)$$

$$\rho_i^f = \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_{\text{eq}} \quad \text{für } t = 0. \quad (3.29k)$$

Man beachte, dass Außenraumpotential Φ_o und Innenraumpotential Φ_i auf der trennenden Membran Γ durch (3.29c) – (3.29f) mittels $V_m = \Phi_i - \Phi_o$ gekoppelt werden.

Dieses Modell lässt verschiedene Vereinfachungen zu. Gilt $\sigma_i \varepsilon_o = \sigma_o \varepsilon_i$, etwa wenn man in Innen- und Außenraum die gleichen Materialeigenschaften annimmt, dann kann aus (3.29c) und (3.29d) geschlossen werden, dass sich die Membranladungsdichten innen und außen gegenseitig aufheben und also durch eine einzige Ladungsdichte $\rho^f := \rho_i^f = -\rho_o^f$ ersetzen lassen.

Mit einer Approximation kann sogar ganz auf die Ladungsdichten als Unbekannte verzichtet werden. Man stellt nämlich fest, dass die Ladungsdichte an der Membran im Wesentlichen proportional zum anliegenden Membranpotential ist – ganz wie in einem idealen Kondensator. Um dies einzusehen, nehme man in Gleichung (3.29d)

zunächst an, die zeitabhängigen Größen V_m und j_m seien konstant. Dann findet man direkt

$$\rho_i^f(t) = \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m - \frac{\varepsilon_i \varepsilon_0}{\sigma_i} j_m + \left(\rho_i^f(0) - \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m + \frac{\varepsilon_i \varepsilon_0}{\sigma_i} j_m \right) \exp\left(-\frac{\sigma_i}{\varepsilon_i \varepsilon_0} t\right) \quad (3.30)$$

und das Gleichgewicht wird, wie bereits zuvor festgestellt, aufgrund des großen Wertes $\frac{\sigma_i}{\varepsilon_i \varepsilon_0}$ innerhalb weniger Nanosekunden erreicht. Mit Blick auf die wesentlich längeren Zeitskalen, auf denen sich Änderungen von V_m und j_m vollziehen, kann man also davon ausgehen, dass die Annahme der Zeitunabhängigkeit der beiden Größen gerechtfertigt ist und zu jedem Zeitpunkt näherungsweise

$$\rho_i^f(t) \approx \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m - \frac{\varepsilon_i \varepsilon_0}{\sigma_i} j_m \quad (3.31)$$

gilt. Da aber der zweite Term auf der rechten Seite um Größenordnungen kleiner ist als der erste, kann man auch diesen weglassen und erhält durch Differentiation nach der Zeit die näherungsweise Identität

$$\frac{\partial \rho_i^f(t)}{\partial t} \approx \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{\partial V_m}{\partial t}, \quad (3.32)$$

welche benutzt werden kann, um den Ladungsdichteterm in der Randbedingung für das Innenraumpotential in (3.29f) zu ersetzen. Entsprechend kann man für das Außenraumpotential vorgehen. Damit ergibt sich ein vereinfachtes System, das ausschließlich das Potential als Unbekannte enthält:

3D-Kabelgleichung		
$-\operatorname{div} \sigma_o \nabla \Phi_o = 0$	auf Ω_o ,	(3.33a)
$-\operatorname{div} \sigma_i \nabla \Phi_i = 0$	auf Ω_i ,	(3.33b)
$-\sigma_o \nabla \Phi_o \cdot \mathbf{n}_{o \rightarrow i} = -\frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{\partial V_m}{\partial t} - j_m$	auf Γ ,	(3.33c)
$-\sigma_i \nabla \Phi_i \cdot \mathbf{n}_{i \rightarrow o} = \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{\partial V_m}{\partial t} + j_m$	auf Γ ,	(3.33d)
$\Phi_o = 0$	auf $\partial\Omega$,	(3.33e)
$\Phi_o = 0$	für $t = 0$,	(3.33f)
$\Phi_i = V_{\text{eq}}$	für $t = 0$.	(3.33g)

Anstatt eine Näherung für die Zeitableitung der Membranladungsdichte in Gleichung (3.26) kann man auch eine Näherung für die Membranladungsdichte in Gleichung (3.25) einsetzen. Dabei genügt jedoch nicht die zuvor genutzte Approximation, sondern es müssen aufgrund der deutlich kleineren Skalierung von (3.25) weitere

Terme berücksichtigt werden: Hierzu folgert man aus (3.27)

$$\frac{\partial \left(\rho_i^f - \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m \right)}{\partial t} = -\frac{\sigma_i}{\varepsilon_i \varepsilon_0} \left(\rho_i^f - \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m \right) - \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{\partial V_m}{\partial t} - j_m. \quad (3.34)$$

Wie zuvor erhält man daraus die Approximation

$$\rho_i^f - \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} V_m \approx -\frac{\varepsilon_i \varepsilon_0}{\sigma_i} \left(\frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{\partial V_m}{\partial t} + j_m \right), \quad (3.35)$$

was, eingesetzt in (3.25), dieselbe Randbedingung wie zuvor ergibt.

Abschließend soll darauf hingewiesen sein, dass der kapazitive Term

$$\frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (3.36)$$

in den Randbedingungen sich zwar wie ein Transmembranstrom gebärdet (indem er nämlich auf der einen Seite der Membran eine Ein- auf der anderen eine Ausstrombedingung darstellt), jedoch in Wahrheit die Membran nicht überquert. Der Strom entsteht durch Ladungen, die durch Influenz ihren Platz an der Membran verlassen oder einnehmen, wenn sich die Spannung über die Membran ändert. Der Quotient $\frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} =: c_m$ kann als die spezifische Kapazität der Membran angesehen werden. Diese kann genutzt werden, um die Parameter ε_m und d aus dem Gleichungssystem zu eliminieren.

3.2.2 Transmembranströme

Es existiert eine Vielzahl verschiedenster Kanäle und Pumpen, oft in mehreren Subtypen, die in unterschiedlichen Zelltypen und Teilen von Zellen in je unterschiedlicher Zahl vorliegen. Ein wichtiges Paar von Kanälen, das wesentlich für die axonale Reizweiterleitung verantwortlich ist und dessen Modellierung durch die Arbeiten von Hodgkin und Huxley [40] am Riesenaxon des Tintenfischs *Loligo forbesi* Berühmtheit erlangt hat und wie in vielen Arbeiten bis heute so auch in der vorliegenden eine wichtige Rolle spielt, ist ein Paar von Natrium- und Kaliumkanälen, wie es in Abschnitt 2.2.1 beschrieben ist. Für beide Kanäle wird im Modell von Hodgkin und Huxley eine ohmsche Stromdichte angenommen, d.h., die Grundgleichungen für die Stromdichten lauten

$$j_K = g_K (V_m - E_K), \quad (3.37)$$

$$j_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na}). \quad (3.38)$$

Dabei sind allerdings – und hierin liegt die Essenz des Kanalmodells – die Leitwerte g_K und g_{Na} je vom Membranpotential abhängig und zwar vermittelt der Öffnungswahrscheinlichkeiten n , bzw. m und h der Gates. In den Modellgleichungen wird dies durch

$$g_K = \bar{g}_K n^4, \quad (3.39)$$

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (3.40)$$

ausgedrückt. Konformationsänderungen eines Moleküls geschehen nicht instantan und deterministisch, beschrieben etwa durch eine Funktion des Membranpotentials. Vielmehr muss man sich solche Strukturwandlungen wie eine chemische Reaktion vorstellen, also jederzeit reversibel, wobei die Zustände statistisch verteilt sind und ein (von der anliegenden Membranspannung abhängiges) dynamisches Gleichgewicht in der Gesamtmenge der Kanäle sich erst über einen gewissen Zeitraum einstellt. Dies wird im Modell widerspiegelt durch die Tatsache, dass die Gating-Variablen n , m und h gewöhnlichen Differentialgleichungen der Form

$$\frac{\partial x}{\partial t} = \alpha_x(1 - x) - \beta_x x \quad (3.41)$$

genügen, wobei x für jedes der Gates n , m und h steht. Dabei geht die Abhängigkeit vom Membranpotential in den Übergangsraten α_x und β_x ein. Oft sieht man in der Literatur eine Umformulierung dieser Gleichungen durch die den Zeitverlauf der Gatingvariablen in offensichtlicherer Weise beschreibenden Größen

$$x_\infty := \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x}, \quad \tau_x := \frac{1}{\alpha_x + \beta_x} \quad (3.42)$$

zu der Form

$$\frac{\partial x}{\partial t} = \frac{x_\infty - x}{\tau_x}. \quad (3.43)$$

Der Vollständigkeit wegen sollen auch die von Hodgkin und Huxley ermittelten Gleichungen für die Übergangsraten angegeben werden:

$$\alpha_n = -\frac{V_m + 55 \text{ mV}}{100 \text{ mV ms} \left(\exp\left(-\frac{V_m + 55 \text{ mV}}{10 \text{ mV}}\right) - 1 \right)}, \quad (3.44a)$$

$$\beta_n = \frac{1}{8 \text{ ms}} \exp\left(-\frac{V_m + 65 \text{ mV}}{80 \text{ mV}}\right), \quad (3.44b)$$

$$\alpha_m = -\frac{V_m + 40 \text{ mV}}{10 \text{ mV ms} \left(\exp\left(-\frac{V_m + 40 \text{ mV}}{10 \text{ mV}}\right) - 1 \right)}, \quad (3.45a)$$

$$\beta_m = 4 \text{ ms}^{-1} \exp\left(-\frac{V_m + 65 \text{ mV}}{18 \text{ mV}}\right), \quad (3.45b)$$

$$\alpha_h = \frac{7}{100 \text{ ms}} \exp\left(-\frac{V_m + 65 \text{ mV}}{20 \text{ mV}}\right), \quad (3.46a)$$

$$\beta_h = \frac{1 \text{ ms}^{-1}}{\exp\left(-\frac{V_m + 35 \text{ mV}}{10 \text{ mV}}\right) + 1}. \quad (3.46b)$$

Das Membranstrommodell von Hodgkin und Huxley wird komplettiert durch einen unspezifischen Leckstrom, der alle übrigen Ströme zusammenfasst und ebenfalls als ohmscher Strom modelliert ist:

$$j_L = g_L(V_m - E_L). \quad (3.47)$$

3.2.3 Diskretisierung

Die räumliche Diskretisierung der dreidimensionalen Kabelgleichung kann mithilfe der Finite-Volumen-Methode erfolgen. Es ist darauf zu achten, dass sowohl die Ansatzfunktionen für das Außen- als auch die für das Innenraumpotential auf der Plasmamembran definiert sind. Dann nämlich kann das Membranpotential als deren Differenz völlig natürlich in die Diskretisierung aufgenommen werden:

Für das Innenraumpotential zum Beispiel lautet die Finite-Volumen-Diskretisierung von (3.33b)

$$\int_{\partial B} -\sigma_i \nabla \Phi_i \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu = 0 \quad (3.48)$$

für jedes Kontrollvolumen B im Innenraum. Für diejenigen Kontrollvolumina, deren Rand ein Stück der Membran enthält, kann man den Integranden mithilfe von (3.33d) substituieren und erhält

$$\int_{\partial B \setminus \Gamma} -\sigma_i \nabla \Phi_i \cdot \mathbf{n}_{\partial B} \, d\nu + \int_{\partial B \cap \Gamma} \left(c_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + j_m \right) d\nu = 0. \quad (3.49)$$

Man beachte, dass der zweite Term nur auf der Membran ausgewertet wird, wo sowohl Innen- als auch Außenraumpotential existieren. Eine Fortsetzung des Außenraumpotentials auf den Innenraum (oder umgekehrt), um das Membranpotential in eine Raumgröße zu verwandeln, wie etwa in [69, 70], ist nicht notwendig.

Für die Zeitdiskretisierung ist es angezeigt, die steifen Anteile, die aus der Diskretisierung des Laplace-Operators resultieren, implizit zu behandeln, als einfachstes

Verfahren hierfür bietet sich die implizite Euler-Methode an. Dagegen können die Transmembranströme in expliziter Weise ausgewertet werden. Diese Vorgehensweise bietet den Vorteil, dass die typischerweise nichtlinearen Abhängigkeiten der Transmembranströme vom Membranpotential nicht gesondert behandelt werden müssen. In jedem Zeitschritt kann so ein einziges Gleichungssystem gelöst werden, das darüber hinaus symmetrisch ist. Zur Lösung bietet sich also etwa das CG-Verfahren an, das mit einem Mehrgitterzyklus vorkonditioniert werden kann. Wird die Zeitschrittweite konstant gehalten, bleibt die Systemmatrix über die gesamte Simulationsdauer konstant und muss nur einmal assembliert werden. Dies ist insb. von Vorteil, wenn ein Mehrgitterverfahren als Vorkonditioner (oder als Löser) verwendet wird, da dabei etliche Matrizen zu assemblieren sind.

Für Transmembranströme können mitunter zusätzliche Unbekannte anfallen, für welche typischerweise gewöhnliche Differentialgleichungen zu lösen sind. Dies ist etwa für die Gating-Variablen der Kalium- und Natriumkanäle vom Hodgkin-Huxley-Typ erforderlich. Die bestimmenden Gleichungen vom Typ (3.43) sind für explizit gegebenes Membranpotential V_m in jedem Zeitschritt analytisch exakt lösbar. Entscheidend für die Genauigkeit der Gating-Parameter ist also nur die Schrittweite bei der Diskretisierung des Membranpotentials.

3.3 Die 1D-Kabelgleichung

Die (1D-)Kabelgleichung dürfte das mit Abstand bekannteste und meistgenutzte Modell in der rechnergestützten Neurowissenschaft sein. Ursprünglich von Ludimar Hermann [38] zur Beschreibung der longitudinalen Ausbreitung elektrischer Signale in Nervenfasern (Axonen) formuliert und in einer Pionierarbeit durch Wilfrid Rall [54] diskretisiert, bildet sie heute das Modellierungsrückgrat eines Großteils der numerischen Berechnungen zur Signalleitung auf ganzen Neuronen, Teilen oder Netzwerken von Neuronen. Dazu beigetragen hat die einfache Struktur der aus der Kabelgleichung hervorgehenden Gleichungssysteme sowie die Entwicklung von Software (etwa: [14, 17, 39]), die dem üblicherweise nicht im Umgang mit Numerik geschulten oder geübten Anwender aus der experimentellen Neurowissenschaft einen leichten Zugang zu Simulationen ermöglicht.

3.3.1 Herleitung des Modells

Die Kabelgleichung kann als Spezialfall aus der bereits vorgestellten 3D-Kabelgleichung gewonnen werden. Zusätzlich zu den dafür getroffenen Annahmen (3.1) bis

(3.4) sowie (3.11), (3.16) bis (3.17) und der Approximation (3.32), die zu den Gleichungen (3.33) führt, sollen die folgenden Eigenschaften gelten:

- Neuronen (sowohl Axone und Dendriten als auch Somata) werden als Vereinigung von rotationssymmetrischen »Kabeln« betrachtet. Ein solches Kabel der (Bogen-) Länge L kann mathematisch durch eine stetig differenzierbare Abbildung

$$\gamma: (0, L) \rightarrow \mathbb{R}^3 \quad \text{mit} \quad \|\gamma'(z)\| = 1 \quad \forall z \in (0, L) \quad (3.50)$$

in Kombination mit einer stetig differenzierbaren Radiusfunktion

$$a: (0, L) \rightarrow \mathbb{R}^+ \quad (3.51)$$

beschrieben werden, indem sein Volumen als

$$\{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3 \mid \exists z \in (0, L): (\mathbf{x} - \gamma(z)) \perp \gamma'(z) \wedge \|\mathbf{x} - \gamma(z)\| < a(z)\} \quad (3.52)$$

gegeben ist. Dabei definiert γ also die (im Allgemeinen gekrümmte) Achse, um die rotationssymmetrisch mit dem lokalen Radius a das Kabel positioniert ist. Zur Vereinfachung sei fürderhin verlangt, dass die Zuordnung $x \mapsto z$ in dieser Definition eindeutig ist, dass also geometrische Konfigurationen ausgeschlossen sind, in denen für $z_1, z_2 \in (0, L)$ infinitesimal dünne Scheiben vom Radius $a(z_1)$ um $\gamma(z_1)$ und vom Radius $a(z_2)$ um $\gamma(z_2)$ sich schneiden. (Wann es zu solchen Schnitten kommt, lässt sich in [51] nachlesen – »local self-intersections«.)

- Das Potential im Inneren der Kabel variiert nur in axialer Richtung nennenswert, d.h.:

$$\nabla \Phi_i(\mathbf{x}) \parallel \gamma'(z(\mathbf{x})) \quad \forall \mathbf{x} \in \Omega_i. \quad (3.53)$$

- Derweil wird das Außenraumpotential zu jeder Zeit äquipotential null gesetzt:

$$\Phi_o = 0 \quad \text{auf} \quad \Omega_o. \quad (3.54)$$

Berücksichtigt man diese Bedingungen im System der Gleichungen (3.33), das die vereinfachte 3D-Kabelgleichung beschreibt, fallen wegen (3.54) sofort alle Gleichungen für den Außenraum weg. Gleichzeitig kann das Innenraumpotential mit der Membranspannung identifiziert werden. Wegen der in (3.53) postulierten Rotationssymmetrie lässt sich das gesamte Problem auf eine Raumdimension reduzieren.

Dazu integriert man Gleichung (3.33b) für den Innenraum über einem (axial) infinitesimal dünnen Stück V des Kabels (dabei liegt die Mantelfläche dieses Stücks in der Plasmamembran Γ) und nutzt den Satz von Gauß sowie die Symmetrie:

$$0 = \int_V -\operatorname{div} \sigma_i \nabla \Phi_i \, d\mu \quad (3.55)$$

$$= \int_{\partial V \setminus \Gamma} -\sigma_i \nabla \Phi_i \cdot \mathbf{n}_{\partial V} \, d\nu + \int_{\partial V \cap \Gamma} -\sigma_i \nabla \Phi_i \cdot \mathbf{n}_{\partial V} \, d\nu \quad (3.56)$$

$$= -\pi \sigma_i \left(a^2 \frac{\partial V_m}{\partial z} \right) \Big|_z^{z+\Delta z} + \int_{\partial V \cap \Gamma} -\sigma_i \nabla \Phi_i \cdot \mathbf{n}_{\partial V} \, d\nu \quad (3.57)$$

Für den Membran-Term kann (3.33d) verwendet werden, um zusammen mit einer Zylinder-Approximation für die Membranfläche des dünnen Kabelsegments (eine solche ist zulässig, da die Kabelstückchen mit zunehmender Feinheit immer mehr die Form eines Torussegments haben und dessen Oberfläche der eines gleichlangen Zylinders entspricht) die Gleichung

$$\sigma_i \left(a^2 \frac{\partial V_m}{\partial z} \right) \Big|_z^{z+\Delta z} = 2a(z) \Delta z \left(\frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{\partial V_m}{\partial t} + j_m \right) \quad (3.58)$$

zu erhalten. Mit dem Grenzübergang $\Delta z \rightarrow 0$ und $c_m := \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d}$ ergibt sich daraus die Gleichung, die allgemein Kabelgleichung genannt wird und auf eindimensionalen Kabelmorphologien $\Omega_i = (0, L)$ gilt:

1D-Kabelgleichung		
$2ac_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left(\sigma_i a^2 \frac{\partial V_m}{\partial z} \right) - 2aj_m$	auf Ω_i ,	(3.59a)
$0 = -\sigma_i \frac{\partial V_m}{\partial z}$	auf $\partial\Omega_i$,	(3.59b)
$V_m = V_{\text{eq}}$	für $t = 0$.	(3.59c)

Dabei wurde mit (3.59b) eine natürliche Randbedingung hinzugefügt (kein Strom über die Kabelenden). Je nach Anwendung sind auch andere Randbedingungen möglich.

Die Kabelgleichung ist eine partielle Differentialgleichung in Raum und Zeit, die im Wesentlichen einer Diffusionsgleichung entspricht. Da der Transmembranstrom allerdings vom Membranpotential abhängt, kommen hierüber zusätzliche (in der Regel nichtlineare) Terme hinzu, die den Charakter der Gleichung verändern können.

Es ist darauf hinzuweisen, dass das Modell der eindimensionalen Kabelgleichung in zweierlei Hinsicht nicht konsistent ist:

- Aus der radialen Konstanz des Potentials (3.53) würde nämlich direkt folgen, dass die elektrische Flussdichte über die Membran verschwindet. Da die Transmembranströme allerdings funktional entscheidend sind, kann die Annahme in der Nähe der Membran nicht korrekt sein. Daher wurde in der Herleitung weiterhin die Randbedingung des 3D-Modells für den Innenraum benutzt. Nur bei der Integration über achsenorthogonale Schnitte des Kabels wird ein konstantes Potential angenommen. Dies ist eine gute Approximation, solange das betrachtete Kabel deutlich dicker ist als die membrannahe Zone, in der das elektrische Feld nicht-verschwindende radiale Komponenten besitzt.
- Neuronale Strukturen sind üblicherweise vielfach verzweigt, bestehen also aus mehreren verknüpften Kabelmorphologien und die Annahme über die geometrische Struktur der Dendriten und Axone kann an den Verzweigungspunkten nicht erfüllt sein.

Die stärkste Einschränkung, die in den Annahmen für die Kabelgleichung getroffen wird, ist die Anforderung an die Form der Geometrie. Mag die Annahme perfekt rotationssymmetrischer Kabel für Axonen und Dendriten einigermaßen zutreffend sein, bedeutet sie für Verzweigungspunkte, insbesondere für das Soma, außerdem für Mikrostrukturen wie dendritische Spines eine deutlich simplifizierte Darstellung. Viele der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen befassen sich mit der Frage nach dem Einfluss der geometrischen Konfiguration auf die elektrischen Eigenschaften der Neuronen, um Ungenauigkeiten in gängigen Modellen wie der Kabelgleichung zu quantifizieren.

3.3.2 Diskretisierung

Die neurowissenschaftliche Forschungsgemeinschaft hat im Laufe der Jahre eine Vielzahl von neuronalen Geometrien rekonstruiert, die zur Simulation mithilfe der (eindimensionalen) Kabelgleichung verwendet werden können, und hat diese auf Plattformen wie NeuroMorpho.Org [6] zugänglich gemacht. Diese sind üblicherweise als Graph (genauer: als Baum, also als zusammenhängende und kreisfreie Graphstruktur) mit einer zusätzlichen Radius- oder Durchmesserinformation in den Knoten gegeben. Verschiedene Formate zur Speicherung solcher Graph-Strukturen existieren (etwa die Formate SWC, HOC, NeuroML), die sich vor allen Dingen hinsichtlich der zusätzlich zur rein morphologischen Information speicherbaren Daten unterscheiden. Fast auf das Minimum reduziert ist das sehr einfache, textbasierte SWC-Format.

Darin ist neben den dreidimensionalen Koordinaten jedes Knotens, den zugehörigen Radien und der Konnektivität der neuronalen Struktur nur ein Strukturindex für jeden Knoten enthalten, der angibt, zu welchem Teil eines Neurons dieser gehört – etwa: Soma, Axon oder Dendrit –, was die selektive Zuordnung geeigneter Transportmechanismen in der Membran der einzelnen Teile bei der Diskretisierung ermöglicht.

Mit der Reduktion der Geometrie auf einen Graphen ist bereits der erste Schritt der Diskretisierung, nämlich die Erzeugung eines Rechengitters vollzogen. Gängige Diskretisierungsverfahren für die Kabelgleichung nutzen darauf sogenannte Kompartiment-Modelle zur Lösung der Kabelgleichung. Dabei wird die Radiusinformation in den Knoten zur Konstruktion einer entlang der Kanten typischerweise stückweise konstanten oder stückweise linearen Radiusfunktion genutzt. Im ersten Fall wird das Volumen der Neuronen so durch an den Verzweigungspunkten verbundene Ketten von Zylindern, im zweiten Fall durch Ketten von Kegelstümpfen, den Kompartimenten, approximiert. Es wird davon ausgegangen, dass das elektrische Potential innerhalb der Kompartimente jeweils konstant ist. Die Diskretisierung beruht dann auf einer Strombilanz, die für jedes Kompartiment aufgestellt wird. Dabei werden die rein resistiven Ströme über die axialen Enden der Kompartimente und die Transmembranströme verrechnet, um über die Kapazität der als Kondensator aufgefassten Membran des Kompartiments die zeitliche Änderung der anliegenden Membranspannung zu ermitteln.

Vom Standpunkt der Numerik aus betrachtet, handelt es sich um ein Finite-Volumen-Verfahren, bei dem die Kontrollvolumina gerade die Kompartimente sind. Um dieses zu formulieren, kehrt man durch Integration von (3.59a) entlang der axialen Komponente eines Kompartiments zu einer Strombilanz-Gleichung zurück (mit Intervallgrenzen $x_{-1} := \frac{1}{2}(z_0 + z_{-1})$ und $x_1 := \frac{1}{2}(z_1 + z_0)$ entsprechend der Beschriftung in Abb. 3.4A):

$$\int_{x_{-1}}^{x_1} 2ac_m \frac{\partial V_m}{\partial t} dz = \left(\sigma_1 a^2 \frac{\partial V_m}{\partial z} \right) \Big|_{x_{-1}}^{x_1} - \int_{x_{-1}}^{x_1} 2aj_m dz. \quad (3.60)$$

Um die drei Ausdrücke auswerten zu können, muss man die Radiusfunktion $a(z)$ kennen, die aber im Allgemeinen nur in den Knoten des Graphen bekannt ist. Man behilft sich mit einer Interpolation. Sowohl eine kompartimentweise konstante als auch eine kompartimentweise lineare (und global stetige) Approximation sollen im Folgenden betrachtet werden.

Bei kompartimentweise konstanter Interpolation ergeben sich zylindrische Kompar-

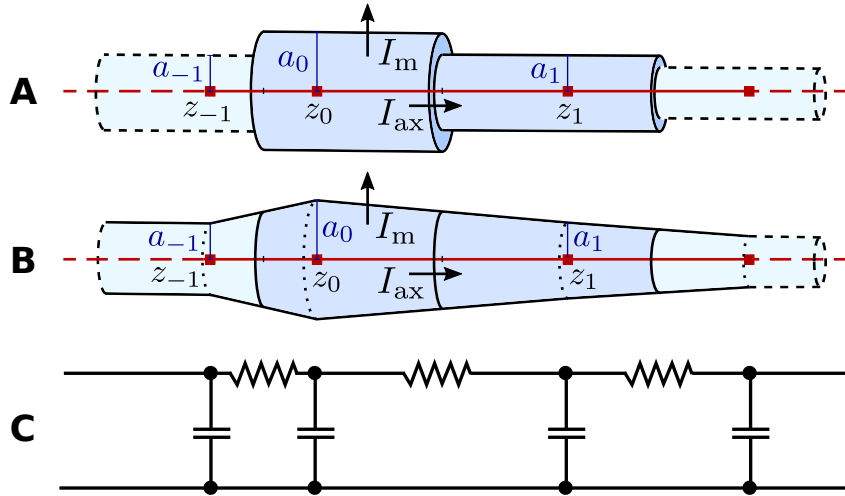


Abbildung 3.4: **A** Schema zur Diskretisierung der (eindimensionalen) Kabelgleichung. Die als Graph (rot) mit Radiusinformation (blau) gegebene Morphologie wird durch eine Kette von Zylindern kompartimentalisiert. In jedem Kompartiment wird eine Strombilanz aufgestellt. (Abb. modifiziert aus [17] übernommen.) **B** Alternative Kompartimentalisierung durch Kegelstümpfe, entsprechend einer stückweise linearen, global stetigen Interpolation der Radiusinformationen in den Knoten. **C** Das Modell kann als äquivalenter Schaltkreis mit resistiven (Cytosol) und kapazitiven (Membran) Elementen aufgefasst werden.

timente wie in Abb. 3.4A und man erhält

$$a_0(z_1 - z_{-1})c_m \frac{\partial V_m(z_0)}{\partial t} = \left(\sigma_i a^2 \frac{\partial V_m}{\partial z} \right) \Big|_{x_{-1}}^{x_1} - a_0(z_1 - z_{-1})j_m(V_m(z_0)), \quad (3.61)$$

wobei die eigentlich von z abhängigen Größen $\frac{\partial V_m}{\partial t}$ und j_m näherungsweise als konstant angenommen werden. (Dies entspricht im Falle der Zeitableitung des Membranpotentials einem *mass lumping*.)

Bei stückweise konstanter Radius-Interpolation lässt sich der Ausdruck für den axialen Strom an den Enden der zylindrischen Kompartimente nicht direkt auswerten, da die Radiusfunktion an diesen Stellen unstetig ist. Man kann allerdings den Gesamtstrom zwischen den Mitten der aneinandergrenzenden Zylinderkompartimente für die Auswertung heranziehen. Das ganze Neuron kann, wie in Abb. 3.4C angedeutet, als Schaltkreis mit in Serie geschalteten resistiven Elementen im Cytosol und parallelen kapazitiven Elementen in der Membran angesehen werden. Der Widerstand zwischen den Punkten z_0 und z_1 ist die Summe der Widerstände der dazwischen liegenden Teilzylinder. Da im Modell ohmsche Ströme angenommen werden, ergibt

sich also für den axialen Strom zwischen den (in Abb. 3.4A dunkelblauen) Zylindern

$$I_{\text{ax}} = \frac{2\pi\sigma_i}{(z_1 - z_0)(a_0^{-2} + a_1^{-2})} (V_m(z_0) - V_m(z_1)) \quad (3.62)$$

und diese Identität kann für beide Zylinderenden genutzt werden, sodass die im Raum diskretisierte Kabelgleichung sich darstellt als

$$a_0(z_1 - z_{-1})c_m \frac{\partial V_m(z_0)}{\partial t} = \frac{2\sigma_i(V_m(z_1) - V_m(z_0))}{(z_1 - z_0)(a_0^{-2} + a_1^{-2})} + \frac{2\sigma_i(V_m(z_{-1}) - V_m(z_0))}{(z_0 - z_{-1})(a_0^{-2} + a_{-1}^{-2})} - a_0(z_1 - z_{-1})j_m(V_m(z_0)). \quad (3.63)$$

Bei kompartimentweise linearer und global stetiger Interpolation der Radiusfunktion ergeben sich Kegelstumpfkompimente (s. Abb. 3.4B). Die Auswertung von (3.60) kann dann ohne Umweg direkt durchgeführt werden und führt auf

$$c_m \frac{\partial V_m(z_0)}{\partial t} = \frac{\sigma_i \left((a_0 + a_1)^2 \frac{V_m(z_1) - V_m(z_0)}{z_1 - z_0} - (a_0 + a_1)^2 \frac{V_m(z_0) - V_m(z_{-1})}{z_0 - z_{-1}} \right)}{(z_0 - z_{-1})(3a_0 + a_{-1}) + (z_1 - z_0)(3a_0 + a_1)} - j_m(V_m(z_0)). \quad (3.64)$$

Dabei wurde ein P_1 -Ansatzraum verwendet, um die erste Ableitung zu diskretisieren.

Für jedes Kontrollvolumen (Kompartiment) ergibt sich abhängig von der gewählten Interpolation der Radiusfunktion eine solche Gleichung und zusammen bilden diese ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen in der Zeit. Um dieses adäquat zu lösen, müssen zumindest die steifen Anteile, die auf der rechten Seite aus dem diffusionsartigen axialen Stromterm hervorgehen, implizit behandelt werden. Auch für Anteile des Transmembranstroms kann dies sinnvoll sein. Um jedoch die zumeist nichtlinearen Abhängigkeiten der Transmembranströme vom Membranpotential nicht mit einem Linearisierungsverfahren behandeln zu müssen, ist es oft ratsam, diese mit einem expliziten Verfahren in der Zeit zu diskretisieren. In jedem Zeitschritt ist dann nur ein lineares Gleichungssystem zu lösen.

3.3.3 Eine simple Schrittweitensteuerung

Typische transmembrane Stromdichteterme j_m haben die Gestalt

$$j_m = g(V_m) \cdot (V_m - E), \quad (3.65)$$

wo g ein in der Regel vom Membranpotential abhängiger Leitwert ist, E ein nernstisches Gleichgewichtspotential. Im einfachsten Fall eines ohmschen Leckstroms ist

g konstant und die Leckstromdichte stellt in der Gleichung einen Reaktionsterm dar. Hier ist also aufgrund der expliziten Zeitdiskretisierung der transmembranen Ströme Vorsicht geboten, um eine etwaige Instabilität des Zeitschrittverfahrens zu vermeiden. Jedoch gestaltet sich eine exakte Stabilitätsuntersuchung der gewählten Zeitdiskretisierung schwierig, da die Verfahrensfunktion nicht rational ist:

Linearisiert man die transmembranen Stromdichten in jedem Punkt (in Bezug auf das Membranpotential), so hat das in jedem Zeitschritt zu lösende Gleichungssystem die Form

$$c_m(u^+ - u^-) = \Delta t(Au^+ - Ju^-), \quad (3.66)$$

wobei A die Steifigkeitsmatrix ist, die sich aus der Diskretisierung der zweiten Ableitung (des diffusiven Terms) ergibt, und J die (Diagonal-)Matrix, die die Ableitungen der Transmembranstromdichten nach dem Membranpotential in jedem Knoten enthält, also

$$J_{ii} = \frac{dj_m(u_i^-)}{du_i}. \quad (3.67)$$

Die Vektoren u^+ und u^- stehen für die Lösung (das Membranpotential) im nächsten, bzw. im gegenwärtigen Zeitschritt. Δt ist die Zeitschrittweite. Aufgelöst nach der neuen Lösung ergibt sich

$$u^+ = (c_m I - \Delta t A)^{-1} (c_m I - \Delta t J) u^-. \quad (3.68)$$

Die Verfahrensfunktion (die durch Einsetzen von $\Delta t(A - J)$ die Iterationsmatrix erzeugt) ist also

$$\Phi(X) = \frac{c_m + (X - \Delta t A)}{c_m - (X + \Delta t J)} \quad (3.69)$$

und an der nicht-rationalen Form wird sofort deutlich, dass die Matrix $\Phi(\Delta t(A - J))$ nicht dieselben Eigenvektoren wie $(A - J)$ besitzt, weswegen sich diese Diskretisierung nicht ohne Weiteres per Hauptachsentransformation in skalare Modellprobleme zerlegen lässt, obschon $(A - J)$ diagonalisierbar ist.

Zwei Grenzfälle erlauben es aber, die Stabilitätsvoraussetzungen approximativ abzustecken. Dazu untersucht man die Selbstverstärkung von Eigenvektoren zu negativen Eigenwerten der Matrix $A - J$ in den beiden Fällen $A - J \approx A$ bzw. $A - J \approx -J$: Sei e Eigenvektor von $A - J$ zum Eigenwert $\lambda < 0$ mit $\|e\| = 1$.

1. Fall $A - J \approx A$: Dann sind die Eigenvektoren von $A - J$ auch ungefähr Eigenvektoren (zum selben Eigenwert) von A und es folgt

$$\left| e^T (c_m I - \Delta t A)^{-1} (c_m I - \Delta t J) e \right| \quad (3.70)$$

$$= \left| e^T (c_m I - \Delta t A)^{-1} (c_m I - \Delta t A + \Delta t \lambda I) e \right| \quad (3.71)$$

$$= \left| 1 + \Delta t \lambda e^T (c_m I - \Delta t A)^{-1} e \right| \quad (3.72)$$

$$\approx \left| 1 + \frac{\Delta t \lambda}{c_m - \Delta t \lambda} \right| = \frac{1}{1 - \frac{\Delta t \lambda}{c_m}} < 1 \quad (\forall \Delta t > 0). \quad (3.73)$$

In diesem Fall kommt es zu keinerlei Selbstverstärkung von Fehleranteilen – und anderes ist auch nicht zu erwarten, schließlich sind die explizit diskretisierten Terme in diesem Fall verschwindend gering.

2. Fall $A - J \approx -J$: Dann sind die Eigenvektoren von $A - J$ auch ungefähr Eigenvektoren (zum selben Eigenwert) von $-J$ und es folgt

$$\left| e^T (c_m I - \Delta t A)^{-1} (c_m I - \Delta t J) e \right| \quad (3.74)$$

$$\approx |c_m + \Delta t \lambda| \left| e^T (c_m I - \Delta t A)^{-1} e \right| \quad (3.75)$$

$$\leq c_m^{-1} |c_m + \Delta t \lambda| < 1 \quad \Leftrightarrow \quad \Delta t \leq \frac{2c_m}{\lambda}. \quad (3.76)$$

Hier entkoppelt das System praktisch vollständig und besteht nur noch aus lokalen Reaktionsgleichungen, die jeweils durch die klassische Courant-Friedrichs-Lewy-Bedingung die Schrittweite beschränken. In der (oft nicht ganz scharfen) zweiten Abschätzung wurde dabei die Tatsache benutzt, dass A symmetrisch negativ definit ist.

Tatsächlich haben die Einträge der Matrizen A und J unter realistischen Bedingungen ähnliche Größenordnung, sodass davon auszugehen ist, dass es eine Schrittweitenbedingung gibt, die Forderung

$$\Delta t \leq \min_{i, J_{ii} > 0} \left\{ \frac{2c_m}{J_{ii}} \right\} \quad (3.77)$$

jedoch einschränkender als nötig ist. Wirklich hat sich in Experimenten im Rahmen der vorliegenden Arbeit herausgestellt, dass die Schrittweitenbedingung (3.77) Instabilitäten zuverlässig vermeidet, aber etwa um einen Faktor 5 bis 10 zu restriktiv ist. Eine schärfere Kontrolle der Schrittweite (und des Diskretisierungsfehlers) könnte mithilfe von a-posteriori-Fehlerschätzern zu erreichen sein, in der Zeit etwa durch die Verwendung von Aitken-Neville-Tableaus und subdiagonalen Fehlerschätzern.

Entsprechende Versuche sind im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht unternommen worden, da die mit der Bedingung (3.77) erzielten Simulationslaufzeiten zufriedenstellend waren.

3.3.4 Löser

Für die numerische Lösung der aus der Diskretisierung hervorgehenden Gleichungssysteme erweist es sich als sehr vorteilhaft, dass der Raum nur eindimensional, nämlich in der axialen Koordinate der kabelartigen Dendriten und Axone, aufgelöst ist. Hieraus ergeben sich durch die Diskretisierung bei geeigneter Nummerierung der Freiheitsgrade üblicherweise im Wesentlichen tridiagonale Gleichungssysteme, die ohne fortgeschrittenere numerische Methoden durch direkte Verfahren (etwa: Gauß-Elimination) gelöst werden können, wobei sich wegen der Tridiagonalstruktur lediglich ein Aufwand ergibt, der linear in der Anzahl der Freiheitsgrade bleibt, sofern geeignete Datenstrukturen für die Matrix dabei verwendet werden (z.B. das Format *Compressed Row Storage*). Auch die Tatsache, dass die Geometrie sich verzweigt, ändert hieran nichts, solange der Graph, der die Geometrie repräsentiert, kreisfrei ist (mit anderen Worten, die Neuronen müssen als Baumstruktur vorliegen). Lässt man von einem Schritt auf den nächsten die Zeitschrittweite konstant, kann sogar die Systemmatrix aus dem vorangegangenen Zeitschritt verwendet werden. Dadurch ist eine äußerst effiziente Lösung der Systeme möglich. Falls durch die explizite Behandlung der Transmembranströme kleinere Zeitschrittweiten als etwa mit einem impliziten Verfahren nötig sind, wird die Effizienz der gesamten Simulation dadurch freilich eingeschränkt.

Für durch Synapsen verbundene Netzwerke von Neuronen kann dieser Ansatz leicht parallelisiert werden, sofern bei der Aufteilung des Simulationsgebiets nur ganze Neuronen auf die einzelnen Prozesse verteilt werden. Kommunikation zwischen den Prozessen ist dann nur erforderlich, wenn die Aktivität eines Neurons über eine Synapse zu einem Einstrom in ein anderes Neuron führt. Es ist auch möglich, parallele Simulationen durchzuführen, bei denen die Partitionierung Neuronen durchtrennt, etwa weil die Partitionen sonst stark ungleich gewichtet wären. In diesem Fall kann etwa eine parallele ILU-Iteration als Löser verwendet werden. Man benötigt dabei meist nicht viele Schritte und muss abwägen, ob dieses Vorgehen beim parallelen Lösen Einsparungen gegenüber einer schlechter gewichteten Partitionierung mit ganzen Neuronen ergeben kann. Meistens dürfte dies nicht der Fall sein, da die einzelnen Neuronen üblicherweise nicht so viele Freiheitsgrade besitzen, dass in großen Netzwerken mit starken Ungleichgewichten zu rechnen wäre. Wie das Zusammenhalten der Neuronen beim Verteilen der Netzwerkgeometrie algorithmisch erzwungen werden kann, wird in Abschnitt 7.3 behandelt.

3.4 Die 1D-Poisson-Nernst-Planck-Gleichung

Auch die Poisson-Nernst-Planck-Gleichungen lassen sich für kabelförmige Morphologien unter Annahme der nötigen Symmetrien zu einem eindimensionalen Problem spezialisieren. Um diese Spezialisierung auf Kabel-Morphologien durchzuführen, ist allerdings etwas mehr Aufwand notwendig als für die eindimensionale Kabelgleichung. Es sollen die Definitionen und Bezeichnungen aus Abschnitt 3.3.1 dabei verwendet werden.

Die Grundidee bei der Spezialisierung der PNP-Gleichungen für Kabelmorphologien besteht darin, die Gleichungen der Konzentration und des Potentials in solche der im Allgemeinen radial konstanten membranfernen Konzentrationen (*Bulk*-Konzentrationen) und des Bulk-Potentials zu überführen. Dabei müssen Effekte durch die nahe der Membran von den Bulk-Werten abweichenden Konzentrationen berücksichtigt werden. Im Wesentlichen ist die kapazitive Eigenschaft der Membran aus dem Influenz-Effekt abzuleiten, also der Tatsache, dass die einzelnen Ionenkonzentrationen in der Nähe der Membran in Abhängigkeit von der anliegenden Membranspannung geringfügig von ihren jeweiligen Bulk-Werten abweichen. Auch das Potential weicht in der Nähe der Membran durch den Influenz-Effekt leicht von seinen Bulk-Werten ab. Beide Abweichungen sollen zunächst zueinander in Beziehung gesetzt werden. Dies wird bei der Herleitung des 1D-Modells hilfreich sein.

3.4.1 Herleitung des Modells

Dazu betrachte man zunächst einen stationären Zustand, wie er sich in einem langen Kabel mit einer axial und angular konstanten Ladungsträgerverteilung und ebensolchem Potential einstellt. Aus der stationären Version von (3.10a) folgert man für ein dünnes Kabelsegment B :

$$\frac{\partial c_i}{\partial r} = -\frac{z_i F}{RT} c_i \frac{\partial \Phi}{\partial r}. \quad (3.78)$$

Diese gewöhnliche Differentialgleichung in der radialen Koordinate r lässt sich durch Integration von der Kabelmitte (wo per definitionem Bulk-Werte für alle Unbekannten vorliegen) bis zum Radius r lösen, was

$$c_i(r) = c_i^b \exp\left(-\frac{z_i F}{RT} (\Phi(r) - \Phi^b)\right) \quad (3.79)$$

ergibt, wobei der Index b die (vom Radius unabhängigen) Bulk-Werte kennzeichnet. Da die membrannahen Abweichungen von den Bulk-Werten nur sehr gering sind,

kann statt dieser Beziehung eine Näherung erster Ordnung

$$c_i(r) \approx c_i^b \left(1 - \frac{z_i F}{RT} \gamma(r) \right) \quad (3.80)$$

mit der Influenzspannung $\gamma(r) := \Phi(r) - \Phi^b$ mit großer Approximationsgüte verwendet werden.

Immer noch für das axial äquipotentiale Kabel kann man diese Identität auf der rechten Seite von (3.10b) einsetzen, angewendet auf ein infinitesimal dünnes Kabelsegment B (mit der Membranladungsdichte ρ_f), und erhält zunächst

$$-\varepsilon_m \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a+} = \rho_f + \frac{a}{2} \sum_i z_i F c_i^b - \sum_i z_i^2 c_i^b \frac{F^2}{aRT} \int_0^a \gamma(r) r dr, \quad (3.81)$$

mit der relativen Permittivität ε_m der Membran, worin der mittlere Term auf der rechten Seite aufgrund der Elektroneutralität des membranfernen Mediums verschwindet, weswegen sich für das Integral über der radialen Profildfunktion γ die folgende Identität ergibt:

$$\frac{z_i F}{RT} \int_0^a \gamma(r) r dr = \frac{a z_i}{F \sum_j z_j^2 c_j^b} \left(\varepsilon_m \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a+} + \rho_f \right). \quad (3.82)$$

Im Folgenden wird angenommen, dass sich stationäre Zustände radial schnell einstellen, sodass auch in instationären Regimen davon ausgegangen werden kann, dass die beiden Gleichungen (3.80) und (3.82) gelten. Als Indikation dafür, dass dies eine gute Annahme ist, dient die schon in Abschnitt 3.2.1 begründete Tatsache, dass sich Ladungsungleichgewichte im Bulk-Medium durch ohmsche Ströme sehr schnell ausgleichen. Da die radiale Diffusion als gegenläufiger Prozess nur in unmittelbarer Nähe zur Membran, dort aber bei extrem steilen Gradienten zum Tragen kommt, dürfte auch sie sehr schnell ablaufen, sodass ein Gleichgewicht sich zügig einstellen wird.

Wendet man wieder (3.10a) (jetzt den instationären Fall) auf ein infinitesimal dünnes Kabelsegment B an, erhält man

$$\int_0^a \frac{\partial c_i}{\partial t} r dr = \frac{\partial}{\partial z} \int_0^a \left(D_i \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \frac{\partial \Phi}{\partial z} \right) r dr - a j_i^m. \quad (3.83)$$

Dabei bezeichnet j_i^m eine ionenspezifische Transmembranflussdichte, die durch eine Randbedingung vorgegeben wird. Werden keine transmembranen Ströme berücksichtigt, fällt dieser Term weg. In die letzte Gleichung kann (3.80) eingesetzt werden, was die Beziehung

$$\begin{aligned} & \frac{\partial c_i^b}{\partial t} \frac{a^2}{2} (1 + C) + c_i^b \frac{a^2}{2} \frac{\partial C}{\partial t} \\ &= \frac{\partial}{\partial z} \left(\left(D_i \frac{\partial c_i^b}{\partial z} + D_i \frac{z_i F}{RT} c_i^b \frac{\partial \Phi^b}{\partial z} \right) \frac{a^2}{2} (1 + C) \right) - a j_i^m \end{aligned} \quad (3.84)$$

ergibt, wobei der besseren Übersichtlichkeit wegen die Substitution

$$C := -\frac{2}{a^2} \frac{z_i F}{RT} \int_0^a \gamma(r) r dr = -\frac{2z_i}{aF \sum_j z_j^2 c_j^b} \left(\varepsilon_m \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a+} + \rho_f \right) \quad (3.85)$$

vorgenommen wurde (die zweite Identität folgt aus (3.82)). Außerdem wurde ein Term zweiter Ordnung in $\gamma(r)$ unterdrückt.

Geht man – wie bei der 1D-Kabelgleichung – von einem äquipotentialen Außenraum (mit Potential 0) aus, kann man das Membranpotential mit dem Innenraumpotential identifizieren. Da das Potential im Inneren der Membran radial praktisch linear verläuft und der Gradient bei symmetrischer fixierter Ladungsdichte auf beiden Seiten der Membran im Wesentlichen dem Quotienten aus Membranpotential und Membrandicke entspricht, kann man die approximative Ersetzung

$$\frac{\partial \Phi}{\partial r}(a) \approx -\frac{\Phi^b}{d} \quad (3.86)$$

vornehmen und C mit realistischen Größen abschätzen. Dabei findet man $|C| \ll 1$. Somit kann die vorige Gleichung unter der realistischen Annahme $\frac{\partial}{\partial t} \sum_j z_j^2 c_j^b \approx 0$ reduziert werden zu

$$\frac{a^2}{2} \frac{\partial c_i^b}{\partial t} + \frac{a z_i \varepsilon_m \varepsilon_0 c_i^b}{dF \sum_j z_j^2 c_j^b} \frac{\partial \Phi^b}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{D_i a^2}{2} \left(\frac{\partial c_i^b}{\partial z} + \frac{z_i F}{RT} c_i^b \frac{\partial \Phi^b}{\partial z} \right) \right) - a j_i^m \quad (3.87)$$

und leicht umgeformt ergibt sich daraus schließlich die Ionengleichung des eindimensionalen PNP-Modells als

$$\frac{\partial c_i^b}{\partial t} = \frac{2}{a^2} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{D_i a^2}{2} \left(\frac{\partial c_i^b}{\partial z} + \frac{z_i F}{RT} c_i^b \frac{\partial \Phi^b}{\partial z} \right) \right) - \frac{2}{a} \frac{\kappa_i}{z_i F} \frac{\partial \Phi^b}{\partial t} - \frac{2}{a} j_i^m. \quad (3.88)$$

wobei κ_i eine spezifische Kapazität darstellt, nämlich diejenige der Membran in Bezug auf die Ionensorte i , welche durch

$$\kappa_i := \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d} \frac{z_i^2 c_i^b}{\sum_j z_j^2 c_j^b} \quad (3.89)$$

gegeben ist. Man bemerke, dass dies nichts anderes ist als eine durch Valenz und Bulk-Konzentration skalierte gewichtete Aufteilung der gesamten spezifischen Membrankapazität c_m aus der 1D-Kabelgleichung auf die einzelnen Ionensorten. Man kann sich die Membran wirktechnisch also wie eine Parallelschaltung von Kondensatoren für die einzelnen Ionensorten vorstellen.

Entsprechend vollzieht sich die Reduktion der Potentialgleichung auf die eindimensionale Kabel-Morphologie. Ausgehend von (3.10b), angewendet auf ein infinitesimal kleines Kabelsegment B , erhält man zunächst

$$-\varepsilon_i \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a-} - \frac{1}{a} \frac{\partial}{\partial z} \int_0^a \varepsilon_i \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial z} r \, dr = \frac{1}{a} \sum_i z_i F \int_0^a c_i r \, dr, \quad (3.90)$$

mithilfe von (3.80) und (3.82) sowie wiederum der Annahme, dass $\frac{\partial \Phi}{\partial z}$ nicht nennenswert in radialer Richtung variiert,

$$\begin{aligned} & -\varepsilon_i \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a-} - \frac{1}{2a} \frac{\partial}{\partial z} \left(a^2 \varepsilon_i \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi^b}{\partial z} \right) \\ & = \frac{a}{2} \sum_i z_i F c_i^b - \sum_i \frac{z_i^2 c_i^b}{\sum_j z_j^2 c_j^b} \left(\varepsilon_m \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a+} + \rho_f \right). \end{aligned} \quad (3.91)$$

Da auf der Innenseite der Membran ferner

$$\varepsilon_i \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a-} = \varepsilon_m \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial r} \Big|_{a+} + \rho_f \quad (3.92)$$

gilt, heben sich diese drei Terme genau gegenseitig auf.

Zur Vervollständigung des Modells werden noch Randbedingungen auf den Kabelenden benötigt. Als sinnvolle Randbedingung (die Enden von Axonen oder Dendriten sind geschlossen) kann für alle Unbekannten eine Neumann-0-Bedingung gesetzt werden. Außerdem wird die Innenraum-Anfangsbedingung des 3D-Modells für die Ionensorten weiterhin benötigt, zusätzlich hier aber auch eine Anfangsbedingung für das Innenraumpotential, weil eine Festlegung des Potentials hier nicht mehr über den Außenraum erfolgen kann. Daher wählt man als Anfangsbedingung für das Innenraumpotential gerade das Ruhemembranpotential V_{eq} .

Zusammen ergibt sich also das folgende Modell einer eindimensionalen Poisson-Nernst-Planck-Formulierung (bei dem zur besseren Lesbarkeit der Superindex b zur Kennzeichnung der Bulk-Werte aus der Herleitung unterdrückt wird):

1D-PNP-Modell		
$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \frac{2}{a^2} \frac{\partial}{\partial z} \left(\frac{a^2}{2} \left(D_i \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \frac{\partial \Phi}{\partial z} \right) \right) - \frac{2}{a} \frac{\kappa_i}{z_i F} \frac{\partial \Phi}{\partial t} - \frac{2}{a} j_i^m$	auf Ω_i ,	(3.93a)
$\sum_i z_i F c_i = - \frac{1}{a^2} \frac{\partial}{\partial z} \left(a^2 \varepsilon_i \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial z} \right)$	auf Ω_i ,	(3.93b)
$0 = - \left(D_i \frac{\partial c_i}{\partial z} + D_i \frac{z_i F}{RT} c_i \frac{\partial \Phi}{\partial z} \right)$	auf $\partial\Omega_i$,	(3.93c)
$0 = - \varepsilon_i \varepsilon_0 \frac{\partial \Phi}{\partial z}$	auf $\partial\Omega_i$,	(3.93d)
$c_i = c_i^0$	für $t = 0$,	(3.93e)
$\Phi = V_{\text{eq}}$	für $t = 0$.	(3.93f)

Sofern sich die Bulk-Konzentrationen im Verlauf einer Simulation nicht allzu sehr verändern, können für die κ_i im kapazitiven Term der Gleichung für die Ladungsträger (3.93a) auch Konstanten verwendet werden. Tatsächlich wurde im Rahmen dieser Arbeit das Modell mit konstanten κ_i validiert. Dazu wurde $\kappa_i = \kappa z_i^2 c_i^b(t=0)$ angesetzt und die Konstante κ in einem Optimierungsprozess so bestimmt, dass die Ergebnisse der Simulation eines kabelförmigen Dendriten, die mithilfe des 1D-PNP-Modells erzielt wurden, möglichst genau diejenigen des 3D-PNP-Modells auf der äquivalenten Geometrie reproduzierten. Der dabei ermittelte optimale Wert für κ weicht weniger als 2% vom hergeleiteten theoretischen Wert ab und zwischen den Ergebnissen für die Bulk-Konzentrationen und -Potentiale der 1D- und 3D-Simulationen ist für dieses κ kein sichtbarer Unterschied auszumachen. Es zeigt sich also, dass die in der hier gegebenen Herleitung des 1D-Modells getroffenen vereinfachenden Annahmen nahe genug an der Realität sind, sodass durch sie keine bedeutende Ungenauigkeit ins Modell gelangt.

Zuletzt soll der Hinweis darauf nicht fehlen, dass die 1D-Kabelgleichung statt aus der 3D-Kabelgleichung auch aus dem soeben formulierten 1D-PNP-Modell abgeleitet werden kann. Dazu sind ähnliche Schritte notwendig wie bei der Herleitung der 3D-Kabelgleichung aus dem 3D-Poisson-Nernst-Planck-Modell. Das Diagramm in Abb. 3.1 kommutiert also tatsächlich.

3.4.2 Diskretisierung und Löser

Die Diskretisierung und Lösung der 1D-PNP-Gleichungen kann im Wesentlichen wie für die Kabelgleichung erfolgen. Dabei sollte die Freiheitsgrade in Blöcken angeordnet sein, die jeweils den Freiheitsgraden zu einem Knoten entsprechen. Verwendet man zum Sortieren der Blöcke etwa das Cuthill-McKee-Verfahren, so entsteht mit einer direkten Gauß-Elimination zwar ein Fill-in, beschränkt sicher allerdings auf die Blöcke, die ohnehin Nichtnull-Einträge besitzen. Der Lösungsaufwand ist also ebenso linear in der Anzahl der Freiheitsgrade. Verwendet man als linearen Löser beispielsweise einen Block-ILU-Löser, löst dieser in einer Iteration exakt. Zur Behandlung der Nichtlinearitäten im elektrischen Term in (3.93a) wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit primär Newton-Verfahren eingesetzt. Diese konvergieren im Zeitschrittverfahren in typischerweise zwei Iterationen.

4 Simulation der elektrischen Funktion

In diesem Kapitel werden anhand einiger Simulationsbeispiele die vier im vorangehenden Kapitel vorgestellten Modelle miteinander verglichen. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Frage, in welchen Situationen eine größere Modellgenauigkeit oder eine volle räumliche Auflösung (3D) benötigt werden und in welchen darauf zugunsten schnellerer Lösungsfindung verzichtet werden kann.

4.1 Modellproblem 1: Reizweiterleitung im Zylinder-Axon

Eine der grundlegendsten Aufgaben der Simulation elektrischer Signale in Neuronen ist die korrekte Berechnung der Weiterleitung elektrischer Impulse durch die Axone. Als erstes Modellproblem wurde daher das folgende Experiment definiert (s. Schema-Abb. 4.1) und mithilfe aller vier Modelle simuliert:

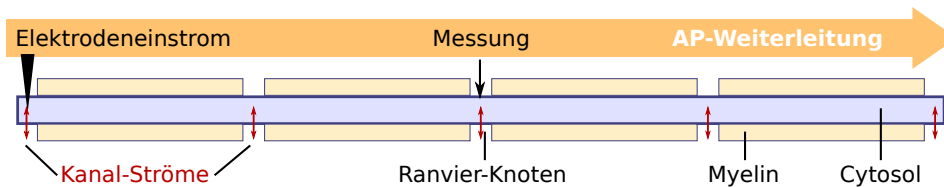


Abbildung 4.1: Schema des ersten Modellproblems. Ein myelinisiertes Axon mit fünf Ranvier-Knoten wird durch eine Elektrode an einem Ende angeregt, sodass es ein Aktionspotential ausbildet und weiterleitet. Das simulierte Membranpotential wird am mittleren Ranvier-Knoten gemessen.

Ein zylinderförmiges myelinisiertes Axon (Länge 4 mm, Radius $0.25\ \mu\text{m}$, auf dem sich $1\ \mu\text{m}$ lange Ranvier-Knoten (s. Abb. 2.1) im Abstand von je 1 mm befinden, wird an einem der randständigen Ranvier-Knoten durch eine Elektrode angeregt, die einen konstanten (positiven) Einstrom bewirkt, sodass ein Aktionspotential ausgelöst wird, das durch das Axon weitergeleitet wird. Gemessen wird der Verlauf des Membranpotentials, am mittleren Ranvier-Knoten. Für die Transmembran-Dynamik sorgen Kanäle vom Typ Hodgkin-Huxley und ein Leckstrom (s. Abschnitt 3.2.2), die jeweils in den Ranvier-Knoten vorliegen, jedoch nicht in den Abschnitten, in

denen das Axon durch eine Myelinschicht isoliert ist. (Dies stellt eine leichte Simplifizierung dar, da in Regionen, die nah an Ranvier-Knoten liegen, Ionen-Kanäle tatsächlich auch unterhalb und sogar in der Myelinschicht zu finden sind [50] und die Signalgebung beeinflussen können [60].) Während in der biologischen Realität die Myelinschicht aus einigen Lagen von sich um das Axon windenden Zellen bestehen (Schwann-Zellen im peripheren Nervensystem, Oligodendrocyten im zentralen Nervensystem), die jeweils als eine Reihenschaltung von Kondensatoren aufgefasst werden können, wird für den Modellvergleich vereinfachend angenommen, dass in den myelinisierten Abschnitten die Membran die zwanzigfache Dicke besitzt, was in etwa einer Windungszahl von zehn der myelinisierenden Zellen gleichkommt. Im dreidimensionalen Poisson-Nernst-Planck-Modell wird diese Membrandicke in der Geometrie berücksichtigt, während in der eindimensionalen Variante und in den beiden Kabelgleichungsmodellen lediglich die Kapazitätskonstanten der myelinisierten Abschnitte angepasst werden. Dabei kann allerdings nicht davon ausgegangen werden, dass das elektrische Feld in der Membran der Ranvier-Knoten zwanzig mal so groß ist wie in den myelinisierten Abschnitten, da die Annahme eines konstanten Feldes in den Myelinschichten aufgrund deren Dicke nicht gehalten werden kann (s. Abb. 4.3).

Welcher Gestalt ist das E-Feld in den myelinisierten Abschnitten? Um diese zu beschreiben, betrachte man ein zylindrisches Cytosol vom Radius R , das von einer Membran der Dicke d umgeben ist. Das elektrische Potential soll nur in der radialen Koordinate nennenswert variieren und die Membran soll ladungsfrei sein. Man wähle ein Zylindersegment B der Länge dx mit dem Radius $R < r < R + d$, dessen Mantelfläche also innerhalb der Membran liegt. Dann folgt aus (3.5):

$$-\frac{\partial\Phi}{\partial r}(r) = \frac{Q}{2\pi r dx \cdot \varepsilon_m \varepsilon_0}, \quad (4.1)$$

wo Q die gesamte von B eingeschlossene Ladung im Cytosol bezeichnet. Integriert man diesen Ausdruck von R bis $R + d$, erhält man

$$V_m = \frac{Q}{2\pi dx} \frac{\log\left(\frac{R+d}{R}\right)}{\varepsilon_m \varepsilon_0} \quad (4.2)$$

und mit dieser Identität kann man im vorangegangenen Ausdruck die Ladung Q eliminieren, sodass sich für die (radiale) elektrische Feldstärke innerhalb der Membran die Beziehung

$$E_m(r) = \frac{V_m}{r \log\left(\frac{R+d}{R}\right)} \quad (4.3)$$

ergibt. Man bemerke, dass sich dies für $R < r < R + d$ und $d \ll R$ näherungsweise zu $E_m \approx \frac{V_m}{d}$ vereinfachen lässt, wie es in der Herleitung der 3D-Kabelgleichung

sowie der 1D-Versionen der Kabelgleichung und des PNP-Modells in (3.17) bzw. (3.86) angenommen wurde. Verwendet man stattdessen in den Herleitungen die hier gezeigte Beziehung (4.3), so ergibt sich anstelle von $c_m = \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{d}$ für die spezifische Kapazität

$$c_m = \frac{\varepsilon_m \varepsilon_0}{R \log\left(\frac{R+d}{R}\right)}, \quad \text{bzw.} \quad \kappa_i = \frac{z_i^2 c_i}{\sum_j z_j^2 c_j} c_m. \quad (4.4)$$

Diese Werte werden für die Simulation der myelinisierten Axone des ersten Modellproblems mithilfe der 3D-Kabelgleichung bzw. der 1D-Varianten der Kabelgleichung und der PNP-Gleichungen verwendet.

4.1.1 Innenraumpotential

Der Zeitverlauf des Innenraumpotentials am mittleren Ranvier-Knoten bei Simulation mit allen vier Modellen, sind in Abb. 4.2 dargestellt. Es zeigt sich, dass alle Modelle in diesem Beispiel für das Innenraumpotential fast exakt identische Ergebnisse erzielen.

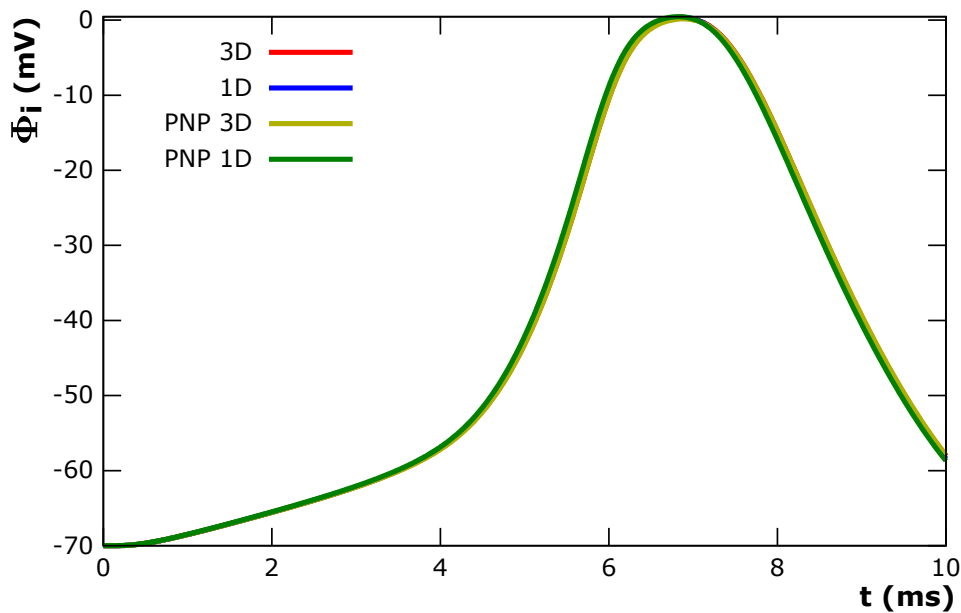


Abbildung 4.2: Direkter Vergleich der Verläufe des Innenraumpotentials an der Messstelle bei Simulation von Modellproblem 1 mit den ein- und dreidimensionalen Varianten der Kabelgleichung, bzw. des PNP-Modells. Die Verläufe erweisen sich als praktisch identisch.

Dabei ist zu beachten, dass die spezifischen Kapazitätswerte c_m für myelinisierte Abschnitte entsprechend der hier beschriebenen genaueren Formel berechnet werden, da sonst die Ergebnisse der 1D-Modelle und der 3D-Kabelgleichung erheblich vom (korrekten) des 3D-PNP-Modells abweichen, wie Abb. 4.3 veranschaulicht.

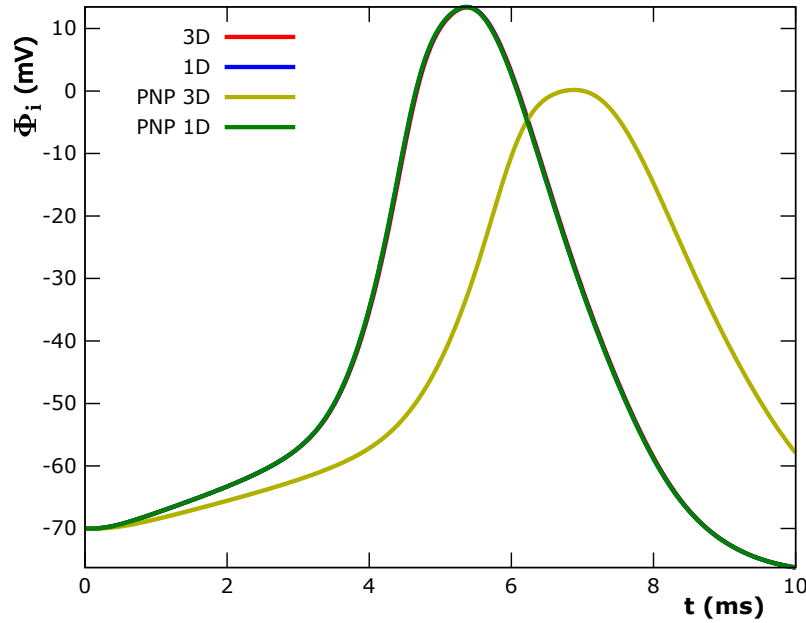


Abbildung 4.3: Fehler durch ungenaue Approximation des elektrischen Feldes in der Membran. Wird bei im Vergleich zum axonalen Radius dicker Membran (wie im Falle myelinisierter Axone) eine lineare Approximation des elektrischen Membranfeldes benutzt, um die Membrankapazität zu berechnen, ergeben sich erhebliche Fehler bei der Simulation der Signalweiterleitung. In solchen Fällen muss die genaue Formel (4.3) verwendet werden. Dies betrifft sowohl beide 1D-Modelle als auch die 3D-Kabelgleichung. In der Abbildung ist nur der Potentialverlauf der 3D-PNP-Simulation korrekt.

Ferner ist zu bemerken, dass die im Hodgkin-Huxley-Mechanismus verwendeten Nernst-Potentiale E_K und E_{Na} in allen Simulationen konstant gehalten werden, nämlich auf den jeweiligen Werten, die sich durch die Startbedingungen der Innen- und Außenraumkonzentrationen im dreidimensionalen PNP-Modell ergeben. Dies hat allerdings praktisch keinen Einfluss auf die Lösung, da die Umkehrpotentiale sich selbst bei langanhaltender Stimulation und einer hohen Zahl von aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen kaum ändern.

Um diese Erkenntnis zu gewinnen, wurde die Modellgeometrie am linken Ende mit einer Schwingung der Form $i_e \cdot 0.5(\cos(2\pi t/T) + 1)$ mit maximaler Einstromdichte i_e und Periodendauer T stimuliert, um eine fortlaufende Serie von gleichförmigen

Aktionspotentialen zu erzeugen. In einer Simulation (mithilfe des 1D-PNP-Modells) wurden dabei konstante Werte für E_K und E_{Na} gewählt, in einer weiteren Simulation wurden die beiden Werte jederzeit aus den jeweils anliegenden Innen- und Außenraumkonzentrationen berechnet. Abb. 4.4 (obere Zeile links) zeigt die Entwicklung des Innenraumpotentials in den ersten 500 ms.

Unterschiede zwischen den beiden Simulationen sind kaum zu erkennen. Erst nachdem etliche Aktionspotentiale ausgelöst worden sind, kann man minimale Unterschiede in der Depolarisation erkennen (Abb. 4.4, obere Zeile rechts). Sie werden durch den allmählichen Anstieg der Natrium-Konzentration und Abfall der Kalium-Konzentration durch die fortwährende Aktivität der entsprechenden Kanäle hervorgerufen. Dass die Unterschiede allerdings sehr unwesentlich ausfallen, ist darauf zurückzuführen, dass sich die Konzentrationen im Innenraum des Axons mit jedem Aktionspotential nur marginal ändern, da die durch Kanalströme bewirkten Konzentrationsänderungen an den Ranvier-Knoten durch Diffusion in die, bzw. von den myelinisierten Abschnitten rasch fast vollständig ausgeglichen werden (s. Abb. 4.4, Mitte und unten): Der Verlauf der Natrium-Konzentration etwa zeigt ein Sägezahnmuster: Mit jedem Aktionspotential steigt die Konzentration durch die Kanalströme zunächst rasch und annähernd linear, bevor sie durch die axiale Diffusion einen exponentiellen Abfall erfährt, der dafür sorgt, dass die Konzentration bis zum nächsten Aktionspotential fast wieder auf den ursprünglichen Wert absinkt.

4.1.2 Außenraumpotential

Während in den 1D-Versionen von PNP-Modell und Kabelgleichung nur Innenraumpotentiale berechnet und die Außenraumpotentiale überall als konstant Null angenommen werden, sind bei den 3D-Versionen auch Außenraumpotentiale Teil der Simulation. Auch diese sollen verglichen werden. Abb. 4.5A zeigt das Außenraumpotential, gemessen direkt an der Membran des mittleren Ranvier-Knotens. Die Außenraumpotentiale der eindimensionalen Modelle wurden entsprechend den Voraussetzungen in deren Herleitungen konstant bei Null eingezeichnet. Wie deutlich zu sehen ist, ist der Unterschied der elektrischen Potentiale direkt an der Membran zwischen den beiden volldimensionalen Modellen beträchtlich. Wie entsteht diese Diskrepanz?

Dafür verantwortlich ist die Tatsache, dass das PNP-Modell im Gegensatz zum Kabelgleichungsmodell die Diffusion berücksichtigt. In beiden Modellen nämlich existiert in der Membran (sofern eine Membranspannung anliegt) ein nicht verschwindendes elektrisches Feld, welches dafür sorgt, dass sich bei negativer Spannung positive Ladungen im Außenraum zur Membran hinbewegen, bis das elektrische Membranfeld vollständig abgeschirmt ist. Dies geschieht durch das von den sich anla-

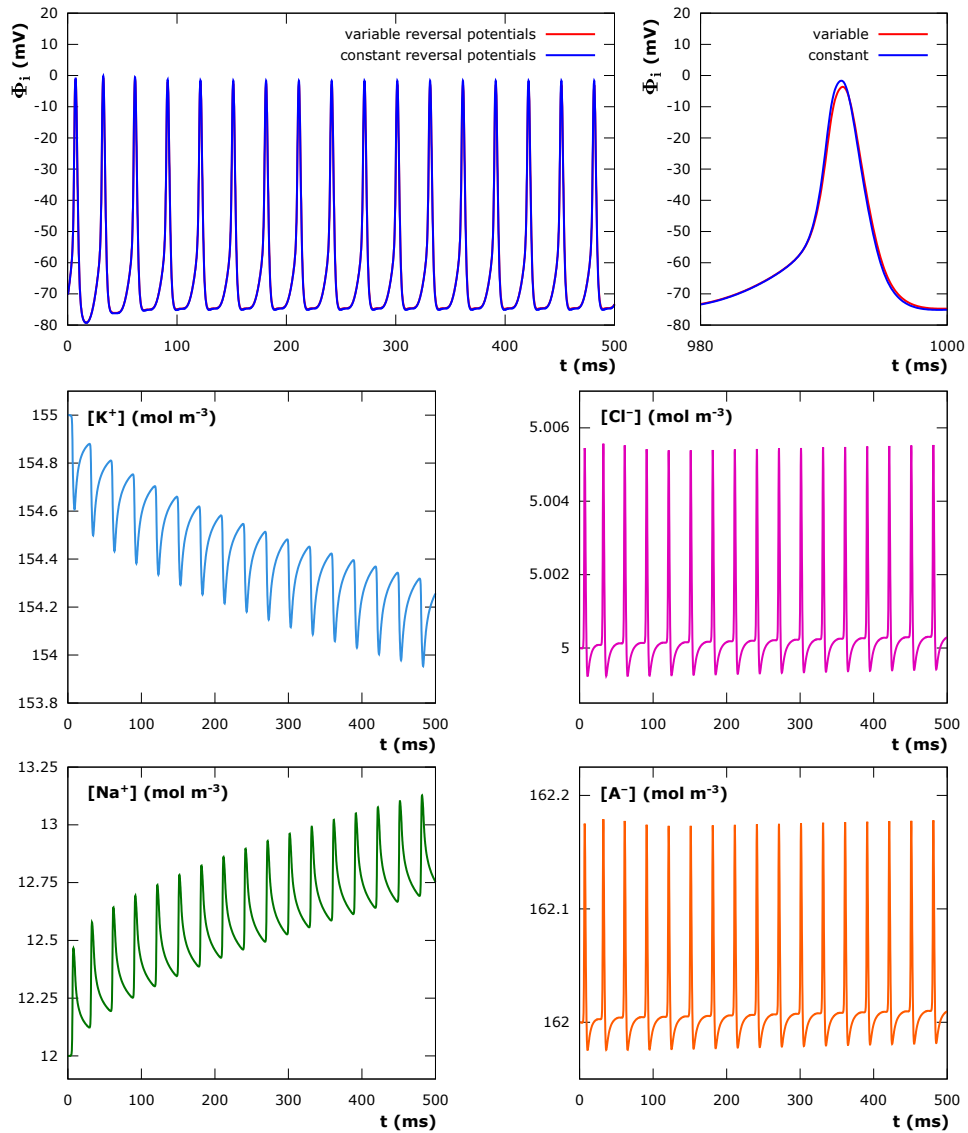


Abbildung 4.4: Rolle der Nernst-Potentiale in den Hodgkin-Huxley-Strömen. Oben: Es werden zwei Simulationen verglichen, die mit dem 1D-PNP-Modell durchgeführt wurden. In der einen wurden konstante Nernstpotentiale E_K und E_{Na} für die Hodgkin-Huxley-Kanäle verwendet, in der anderen wurden diese Umkehrpotentiale zu jedem Zeitpunkt aus den anliegenden Konzentrationen im Innen- und Außenraum berechnet. Mithilfe einer periodischen Elektrodenstimulation wurden fortwährend Aktionspotentiale im Axon erzeugt (links). Nachdem deren etliche ausgelöst worden sind, zeigen sich kleine Unterschiede in der Depolarisation (rechts). Mitte und unten: Sie werden durch allmähliche Verlagerung der Konzentrationen von Kalium und Natrium im Innenraum hervorgerufen. Diese vollziehen sich allerdings sehr langsam, da die axiale Diffusion die Konzentrationen (Kalium, Natrium, Chlorid und andere Anionen) nach jedem Einstrom fast wieder auf den Ausgangswert zurückstellt (daher der sägezahnartige Verlauf).

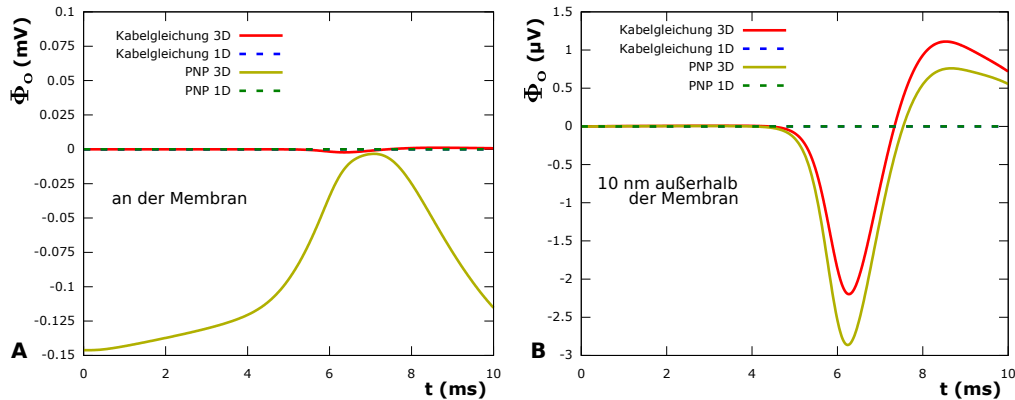


Abbildung 4.5: Direkter Vergleich der Verläufe des Außenraumpotentials bei Simulation von Modellproblem 1 mit den ein- und dreidimensionalen Varianten der Kabelgleichung, bzw. des PNP-Modells. A: Messstelle direkt an der Membran des mittleren Ranvier-Knotens. Da die 1D-Varianten das Außenraumpotential nicht simulieren, sondern als konstant Null annehmen, sind die zugehörigen Verläufe nur gestrichelt eingezeichnet. Die gemessenen Außenraumpotentiale im 3D-Kabelgleichungsmodell unterscheiden sich erheblich von denen im 3D-PNP-Modell. Grund hierfür ist der Influenz-Effekt, der sich im Poisson-Nernst-Planck-Modell direkt an der Membran bemerkbar macht, aufgrund der fehlenden Diffusion aber nicht im 3D-Kabelgleichungsmodell. B: Messstelle 10 nm von der Membran entfernt. Hier liefern beide Modelle ähnliche Verläufe für das Außenraumpotential: Der Influenz-Effekt im PNP-Modell beschränkt sich auf einen sehr kleinen Bereich in der Nähe der Membran (etwa 1 nm).

gernden Ladungen selbst erzeugte entgegengesetzte Feld. Im PNP-Modell führt die Ansammlung dieser Ionen aber gleichzeitig dazu, dass ein Konzentrationsgradient entsteht, welcher über die Diffusion der Anziehung zur Membran entgegenwirkt. So stellt sich ein Gleichgewicht zwischen beiden widerstreitenden Kräften ein, das zu einem nichtlinearen Abfall/Anstieg des Potentials und der Ionenkonzentrationen auf die jeweiligen Bulk-Werte in der unmittelbaren Nähe der Membran führt. Da eine diffusive Gegenkraft im Kabelgleichungsmodell fehlt, strömen die Ladungen darin bis zur Membran und sammeln sich dort als Flächenladungsdichte (wie in der Herleitung in 3.2.1 auch formal gezeigt). Diese schirmt das Membranfeld vollständig ab und im kompletten Außenraum liegen die Bulk-Werte vor, solange keine Ströme die Membran durchqueren. Daher ändert sich der Wert des Außenraumpotentials, der direkt an der Membran gemessen wird, im Kabelgleichungsmodell nur dann, wenn Ströme durch die Membran fließen, denn diese setzen sich in den Außenraum fort und dort können nur (ohmsche!) Ströme existieren, wenn es einen Potentialgradienten gibt. Dagegen ändert er sich im PNP-Modell hauptsächlich infolge des Influenz-Effekts in direkter Abhängigkeit vom Membranpotential – und zwar praktisch instantan, weswegen der Verlauf des Außenraumpotentials hier im Wesentlichen eine skalierte Version des Innenraumpotentials darstellt. Die in ihrer Amplitude wesentlich gerin-

geren Änderungen des elektrischen Feldes durch Transmembranströme haben direkt an der Membran nur einen vergleichsweise unbedeutenden Einfluss.

Außerhalb des Bereichs um die Membran, in dem die Elektroneutralität durch die Influenz gestört wird, ist hingegen auch im PNP-Modell davon auszugehen, dass sich das Potential nur durch Transmembranströme verändert. Daher wurde eine weitere Messstelle in einer Entfernung von 10 nm von der Membran des mittleren Ranvier-Knotens definiert. Diese liegt weit genug von der Membran entfernt, um sicher im Bulk-Medium zu liegen (typischerweise nehmen Potential und Konzentrationen bereits in einer Entfernung von etwa 1 nm zur Membran ihre jeweiligen Bulk-Werte an), aber nah genug daran, dass sich das Außenraumpotential nicht allzu sehr von dem unterscheidet, das direkt an der Membran gemessen wird. Die Verläufe des Außenraumpotentials an dieser Messstelle zeigt Abb. 4.5B. Kabelgleichung und PNP-Modell weisen qualitativ das gleiche Verhalten auf, quantitativ sind allerdings Unterschiede in den jeweiligen Potentialen zu erkennen.

Vergleicht man die zeitliche Veränderung des Außenraumpotentials in Abb. 4.5B mit der des Innenraumpotentials (Abb. 4.2), so stellt man fest, dass das Außenraumpotential sich fast überhaupt nicht verändert, während das Innenraumpotential starken Schwankungen unterworfen ist. Zwischen den Amplituden der beiden liegt ein Faktor von etwa 20 000. Dafür verantwortlich ist die Tatsache, dass der Außenraum den Ladungsträgern viel Platz zur Ausbreitung bietet, während die Ionen im Innenraum eingeschlossen sind.

4.2 Modellproblem 2a: Elliptisches Zylinder-Axon

Um den Einfluss der Form eines Axons auf die Reizweiterleitung zu untersuchen und so zu bestimmen, wie wichtig die Validität der Annahme einer Kabelstruktur bei der Dimensionsreduktion ist, kann das Modellproblem der Zylinderaxone leicht abgewandelt werden, indem der Zylinder unter Erhaltung seines Volumens zu einem elliptischen Zylinder deformiert wird. Dabei verändert sich die Größe der Membranoberfläche und es ist davon auszugehen, dass dadurch bei ansonsten gleichbleibenden physikalischen Parametern auch die Dynamik der Reizweiterleitung beeinflusst wird.

Zur Beurteilung der Stärke dieser Beeinflussung wurde das 3D-Kabelgleichungsmodell genutzt, um die Simulation auf der Geometrie von Modellproblem 1 mit Simulationen auf Geometrien zu vergleichen, bei denen die Grundfläche der Axon-Geometrie zu Ellipsen mit Halbachsen im Verhältnis 256:225 (stellvertretend für eine nur leichte Abweichung von der idealisierten Kabelform), bzw. 9:4 (stellvertretend für eine starke Abweichung) deformiert wurde. Die Ergebnisse der Simulation eines Aktionspotentials auf diesen Geometrien werden in Abb. 4.6 mit denen einer

perfekten Kabelsymmetrie mit demselben Volumen in Relation gesetzt. Da sich in

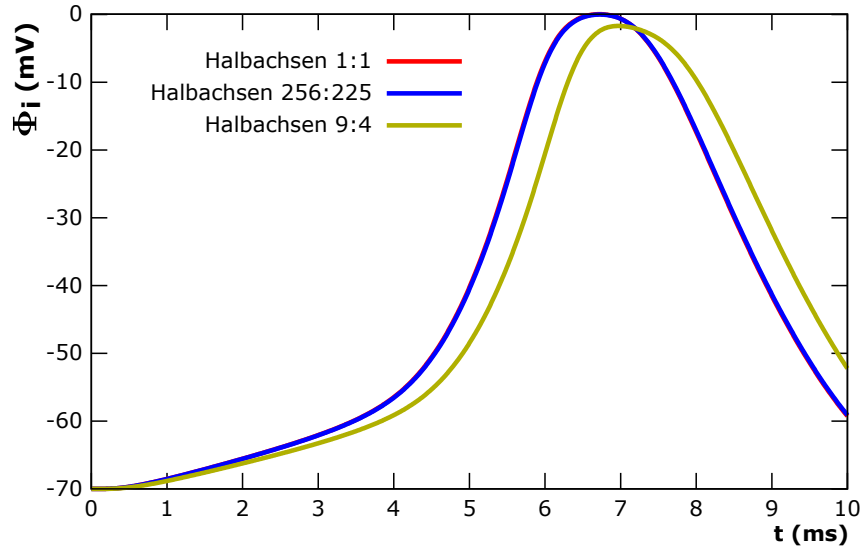


Abbildung 4.6: Fehler durch vereinfachende Annahme einer Kabelstruktur. Ein perfekt kreisförmiger Querschnitt der zylindrischen Axongeometrie (rot) wird mit einem leicht elliptischen Querschnitt mit Halbachsen im Verhältnis 256:225 (blau) und einem stark elliptischen Querschnitt mit Halbachsen im Verhältnis 9:4 (orange) verglichen. Dabei ist die Querschnittfläche in allen Geometrien gleich. Während die Ergebnisse auf der nur leicht von der idealen Form abweichenden Geometrie visuell nicht von denen auf der Kabelgeometrie unterscheidbar sind (die blaue Linie überdeckt die rote), sind Abweichungen des Innenraumpotentialverlaufs auf der stark elliptischen Geometrie deutlich zu erkennen. Sie sind allerdings recht gering. Es kann also davon ausgegangen werden, dass nur sehr starke Abweichungen von der idealisierten Kabelstruktur im elektrophysiologischen Verhalten der Zellen nennenswert zu Buche schlagen.

der Untersuchung von Modellproblem 1 bereits herausgestellt hat, dass die ein- und dreidimensionalen Varianten der Kabelgleichung auf der perfekten Kabelgeometrie praktisch identische Ergebnisse liefern, ist die Verwendung ausschließlich des 3D-Kabelmodells in der hier vorliegenden Situation ausreichend. Es erweist sich, dass im Fall der moderaten Abweichung von der Kabelsymmetrie die Reizweiterleitung praktisch unverändert bleibt, während bei starker Abweichung zwar ein Laufzeitunterschied auszumachen ist, der aber relativ gering bleibt. Hält man statt der Querschnittsfläche den Querschnittsumfang in den deformierten Geometrien konstant, ergibt sich ein ähnliches Bild (nicht dargestellt), bis darauf, dass der Potentialverlauf auf der stark elliptischen Geometrie dann statt nach rechts nach links verschoben ist.

Damit ist ein exemplarischer Hinweis darauf gegeben, dass die exakte Form der Axone bei der Modellierung keine überragende Rolle spielt und dass durch die Annahme einer Kabelstruktur keine großen Ungenauigkeiten zu erwarten sind. Eine weitere

Untersuchung zur Frage der Genauigkeit der geometrischen Kabelannahme wird im folgenden Modellproblem vorgenommen.

4.3 Modellproblem 2b: Dendrit mit Verzweigungen

Die Annahme der Rotationssymmetrie, die in den 1D-Modellen genutzt wird, ist in jedem Fall auch in allen Verzweigungspunkten der neuronalen Geometrie verletzt. In den 1D-Modellen wird nicht berücksichtigt, dass sich die Volumina abzweigender Äste mit denen der Äste, von denen sie abzweigen, schneiden. Das Volumen und die Oberfläche in Verzweigungspunkten wird daher ein wenig zu groß angesetzt. Um einen möglichen Einfluss dieser Modellimperfection auf die Simulation des Membranpotentials zu untersuchen, wurde je eine ein- und eine dreidimensionale Darstellung einer sich verzweigenden Dendritengeometrie erzeugt. Der Verlauf

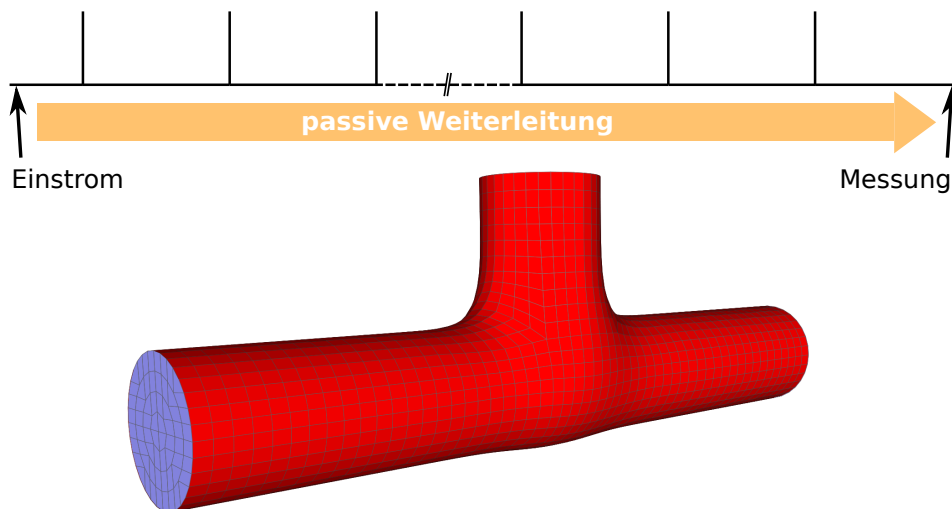


Abbildung 4.7: Modellproblem 2b. Oben: Skizze der Geometrie und des Simulationsablaufs. Unten: Visualisierung eines Teilstücks des dreidimensionalen Rechengitters, das einen der Verzweigungspunkte enthält. Der abzweigende Teil schließt glatt an den Dendriten an. Gezeigt ist die dritte Verfeinerungsstufe der Mehrgitterhierarchie.

der Membran um die Verzweigungspunkte in der dreidimensionalen Version wurde mit einem eigens definierten Regularisierungsverfahren glatt definiert, welches auch bei der Erzeugung der Mehrgitterhierarchie zur Lösung des dreidimensionalen Problems dafür sorgt, dass die Volumenelemente im Inneren des Verzweigungspunkts auf jedem Gitterlevel von guter Qualität sind (s. Abschnitt 7.2.1). Die Geometrien, die in Abb. 4.7 dargestellt sind, bestehen aus einem Hauptdendriten der Länge

215 μm , von dem im Abstand von je 10 μm 21 kurze Äste (Länge jeweils 5 μm) abzweigen. Der Dendrit sowie alle Zweige haben einen konstanten Radius von 0.25 μm . Am einen Ende des Hauptdendriten findet über den Zeitraum von 5 ms eine Aktivierung mittels eines Einstroms von 5 $\text{pA } \mu\text{m}^{-2}$ statt. Wie dieser Impuls im rein passiven Dendriten (ohne Kanäle vom Typ Hodgkin-Huxley, aber mit Leckfluss) weitergeleitet wird, wird am anderen Ende gemessen.

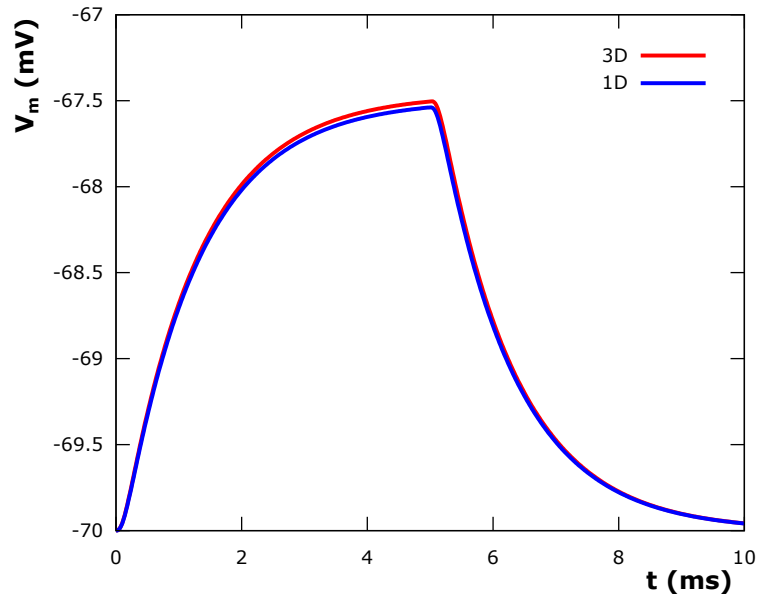


Abbildung 4.8: Ergebnisse der Simulation von Modellproblem 2b mit den 1D- und 3D-Varianten der Kabelgleichung. Der Fehler, der an Verzweigungspunkten durch ungenaue geometrische Annahmen im eindimensionalen Kabelgleichungsmodell eingeführt wird, ist sehr gering.

Um zu ermitteln, welchen Fehler die eindimensionale Sichtweise auf die Verzweigungspunkte einführt, wurde je eine Simulation mit der ein- und der dreidimensionalen Kabelgleichung durchgeführt. Zur Vereinfachung der Gittergenerierung, besonders an den Verzweigungspunkten, wurde bei der dreidimensionalen Kabelgleichung dabei darauf verzichtet, den Außenraum räumlich aufzulösen, nachdem in Modellproblem 1 gezeigt wurde, dass das Potential dort im Wesentlichen immer Null ist. Entsprechend wurde ein konstantes Null-Außenraumpotential auf der Membran, die so den Rand des Simulationgebietes darstellte, angenommen. Beim Vergleich der Potentialverläufe, die das ein- und das dreidimensionale Modell an der Messstelle hervorbringen, wird deutlich, dass die Ungenauigkeit des eindimensionalen Modells hier eine ähnliche Größenordnung hat wie in Modellproblem 2a, dass nämlich nur ein sehr geringer Unterschied zwischen der ein- und der dreidimensionalen Lösung auszumachen ist. Tatsächlich verläuft das Potential im 1D-Fall lediglich minimal unterhalb dessen der 3D-Simulation (s. Abb. 4.8). Dieses Ergebnis entspricht der

Tatsache, dass das 1D-Modell in den Verzweigungspunkten mehr Membranoberfläche annimmt, als tatsächlich existiert. Dadurch kann sich die im Inneren befindliche Ladung auf eine minimal größere Gesamtoberfläche verteilen und durch diese auch minimal schneller Leckströmen. Beides sorgt für das geringfügig niedrigere Potentialniveau.

Der Effekt dürfte noch etwas stärker sein, wenn abzweigende Äste nicht orthogonal, sondern in spitzerem Winkel abzweigen. Allerdings würde die (realistischere) Annahme, dass die abzweigenden Äste üblicherweise deutlich länger als im Modellproblem sind, die Relevanz dieser Ungenauigkeit des 1D-Modells weiter schrumpfen lassen. Im Vergleich zu Ungenauigkeiten bei der morphologischen Rekonstruktion von Neuronen (etwa: nicht präzise oder nicht genügend dicht ermittelte Radien von Axonen oder Dendriten) erscheint der Modellierungsfehler vernachlässigbar.

4.4 Modellproblem 2c: Axon mit ER

Eine dritte und letzte Untersuchung zur Validität der Symmetrieanahmen in der 1D-Variante der Kabelgleichung befasst sich mit der Frage der Zusammensetzung des Cytosols. Dieses wird (in allen Modellen) als homogene wässrige Lösung verschiedener Salze betrachtet. Tatsächlich aber enthält das Cytosol auch allerhand organische Verbindungen, insb. Proteine, außerdem ist es durchzogen von einem Zytoskelett sowie verschiedenen Organellen wie dem endoplasmatischen Reticulum. Letzteres tritt im Axon als eine Art Neuron-im-Neuron auf [68], d.h., im Wesentlichen als Zylinder mit geringerem Radius, der sich durch das Axon zieht. Wie wirkt sich die Existenz einer solchen Organelle auf die Reizweiterleitung aus? Um diese Frage zu beantworten, wurde Modellproblem 1 dahingehend abgewandelt, dass ein ER mit einem Radius von $0.16\ \mu\text{m}$ konzentrisch ins Axon eingelassen wurde. (Dass das ER mit etwa 60% des axonalen Volumens dabei übertrieben groß ist, ist beabsichtigt, um die sich ergebenden Effekte besser sichtbar zu machen.) Ergebnisse der folgenden Untersuchung sind in Abb. 4.9 dargestellt.

Zunächst wurde das ER als inerte Masse betrachtet, als Widerstand, der keinen Durchstrom gestattet. Die Reizweiterleitung im Axon wird dadurch geringfügig beschleunigt. Dies lässt sich problemlos mit einer entsprechenden Reduktion der spezifischen Leitfähigkeit, welche sich exakt aus der Größe des eingeführten ER-Querschnitts ermitteln lässt, im 1D-Kabelgleichungsmodell reproduzieren.

In Wahrheit aber ist das ER selbst ein von einer Membran umgebener Hohlraum, der mit einer salzigen Lösung gefüllt ist. Auf der ER-Membran verhält sich das Potential im ER-Inneren zum cytosolischen Potential wie das cytosolische Potential

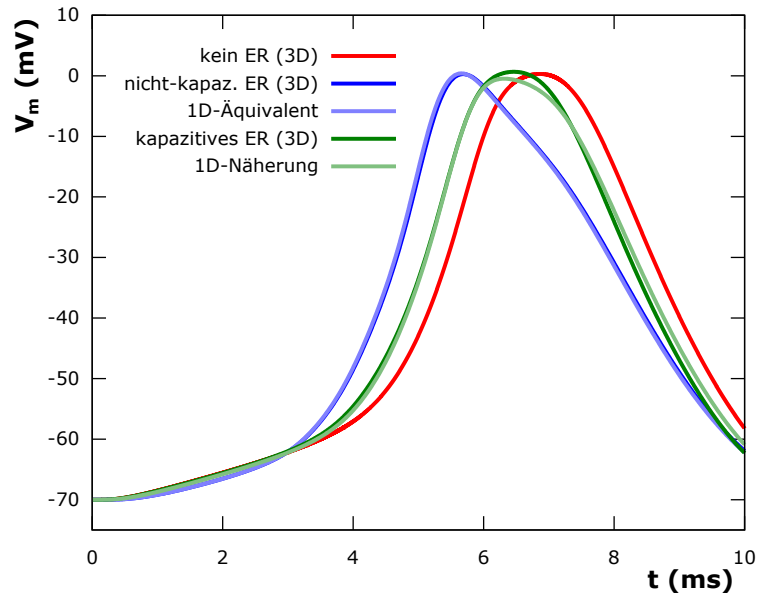


Abbildung 4.9: Ergebnisse der Simulation von Modellproblem 2c. Lässt man ein ER konzentrisch ins Axon aus Modellproblem 1 ein und simuliert es im 3D-Kabelgleichungsmodell als reinen Widerstand, also ohne kapazitive Effekte an der ER-Membran, lässt sich dies äquivalent im 1D-Modell abbilden (dunkel-/hellblau). Beachtet man die kapazitiven Effekte an der ER-Membran, die im Übrigen einen Teil des durch das ER-Volumen eingeführten Widerstands kompensieren, kann die 3D-Simulation vom 1D-Modell nur noch angenähert werden (dunkel-/hellgrün). Die hier abgebildeten Effekte entstehen für ein übermäßig großes ER, welches lediglich zur besseren Visualisierung gewählt ist. Realistischere Größen bewirken nur etwa ein Viertel der dargestellten AP-Verschiebungen.

zum Außenraumpotential auf der Plasmamembran. Die gleiche Modellierung der kapazitiven »Trans«-Membranströme kann an dieser Stelle genutzt werden. Geht man davon aus, dass das ER vom gleichen Medium erfüllt ist wie das Cytosol, gilt dort die gleiche spezifische Leitfähigkeit. Ferner wurde das Potential im ER-Innenraum im Ruhezustand auf den Wert des übrigen Innenraumpotentials gesetzt, damit im Ruhezustand keine Spannung über der ER-Membran anliegt (dies wird allgemein hin angenommen). Die Simulation dieses Szenarios zeigt, dass der kapazitive Effekt der ER-Membran den durch das ER-Volumen eingeführten Widerstand in Teilen kompensiert. Wie kann dies erklärt werden? Im gleichen Maße, wie sich die Spannung zwischen Cytosol und Außenraum abbaut, baut sie sich zwischen ER und Cytosol auf. Dies wiederum bewirkt, dass sich Ladungen umgekehrten Vorzeichens auf beiden Seiten der ER-Membran ansammeln. Und wenn an einer Stelle im Cytosol bei einem Kationen-Einstrom positive Ionen überschüssig sind, bedeutet dies für das ER, dass sich in dessen Innerem negative Ladungen ansammeln. Diese bewegen sich lateral auf die betreffende Stelle zu (bzw. positive davon weg), während sich im Cytosol die überschüssigen positiven Ladungen lateral verteilen (bzw. negative an-

gezogen werden). Netto bedeutet dies aber, dass die Stromrichtung im ER dieselbe ist wie im Cytosol, ER-Ströme verstärken also diejenigen im Cytosol. Es soll darauf hingewiesen sein, dass sich dieser Effekt nicht akkurat im 1D-Modell nachbilden lässt. Die beste Näherung durch Anpassen der Leitfähigkeit weist vor allem in der AP-Amplitude eine kleine, aber deutlich erkennbare Differenz zum 3D-Modell auf.

Allerdings sind die Effekte aufgrund der enormen Größe des hier gewählten ER in Realität geringer. Für ein ER, das etwa 10% des axonalen Volumens einnimmt (dies ist immer noch recht viel), sind sie nur wenig einflussreicher als die beiden in den Modellproblemen 2a und 2b betrachteten (nicht abgebildet).

4.5 Modellproblem 3: Nervenfasern

Bei den bisherigen Simulationen war jeweils der Außenraum sehr groß und elektrische Ströme konnten in alle Richtungen schnell weit abfließen, weswegen das Außenraumpotential immer nur verschwindend geringe Größen erreicht hat. In der Realität aber ist der Außenraum, gerade im Gehirn, nicht derartig frei, sondern in der Regel angefüllt mit dicht gepackten Teilen von Neuronen und Gliazellen. Welchen Einfluss hat diese Tatsache auf das Außenraumpotential? Sind größere Ausschläge dort zu erwarten, wo Transmembranströme in einen oder aus einem von anderen Zellen eingegengten Außenraum fließen?

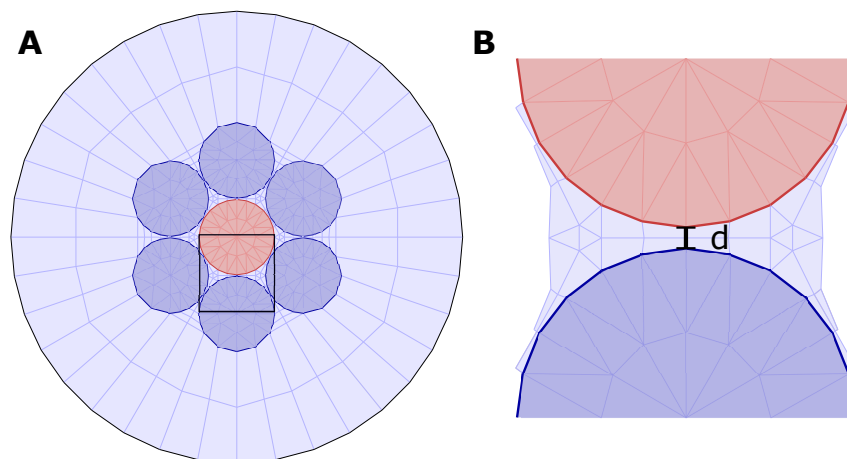


Abbildung 4.10: Modellproblem 3. A: Querschnitt durch das Simulationsgitter. Ein zentrales Axon (rot) ist von sechs identischen Axonen (blau) ringförmig umgeben. Gezeigt ist die erste Verfeinerungsstufe der Mehrgitterhierarchie. B: Vergrößerung des in A markierten Ausschnitts. Der zwischen den Simulationen variierende Abstand d zwischen den Axonen bleibt überall längs der Axone gleich.

Um diesen Sachverhalt zu ergründen, wurde ein weiteres Modellproblem aufgesetzt, in dem ein Teil eines Nervs simuliert wird (naiv als achsenparalleles Bündel von identischen zylinderförmigen Axonen modelliert). Abbildung 4.10 zeigt die geometrische Konfiguration. Ein zentrales Axon wird von einem Ring aus sechs weiteren Axonen in einem vorgegebenen festen Abstand d umgeben. Alle sieben Nervenfasern haben dieselbe Morphologie wie das einzelne Axon aus Modellproblem 1. Die fünf Ranvier-Knoten der einzelnen Fasern befinden sich jeweils an den gleichen axialen Koordinaten wie alle entsprechenden Ranvier-Knoten der übrigen Axone. Zu Beginn der Simulation wird das mittlere Axon im ersten Ranvier-Knoten stimuliert. Wie gehabt befindet sich am dritten (dem mittleren) Ranvier-Knoten eine Messstelle, an welcher der Zeitverlauf des Außenraumpotentials erhoben wird. Entsprechende Simulationen wurden mithilfe der dreidimensionalen Kabelgleichung für Faserabstände d von 100 nm, 50 nm, 20 nm, 10 nm und nahezu 0 nm durchgeführt.

Die Ergebnisse der Außenraumpotentialmessungen sind in Abb. 4.11 dargestellt. Es

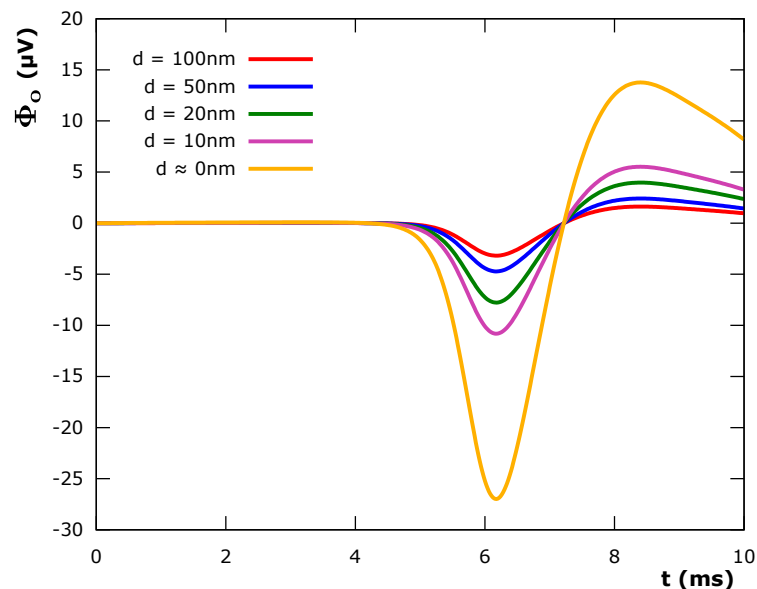


Abbildung 4.11: Ergebnisse der Simulation von Modellproblem 3 mit der dreidimensionalen Kabelgleichung und unterschiedlichen Axonabständen d . Je kleiner der Abstand zwischen den Axonen ist, je weniger Raum also um das zentrale Axon zur Verfügung steht, um die Transmembranströme dort fortzusetzen, desto größer werden die Ausschläge des Außenraumpotentials. Sie bleiben allerdings selbst für einen Abstand von fast Null sehr deutlich unterhalb eines Millivolts.

zeigt sich, dass das Außenraumpotential umso größere Ausschläge aufweist, je näher die einzelnen Nervenfasern aneinander liegen, je weniger freier Raum also um das aktive mittlere Axon für Ströme im Außenraum zur Verfügung steht. Während dabei zwar, wenn die Axone beinahe aneinander anliegen ($d \approx 0$ nm), die Amplitude des

Außenraumpotentials etwa zehnmal so groß ist wie wenn 100 nm Abstand zwischen ihnen liegt, ist der Ausschlag selbst dann nur im zweistelligen Mikrovoltbereich, was in Anbetracht der Tatsache, dass zur Auslösung eines Aktionspotentials eine Depolarisation von zehn bis zwanzig Millivolt erforderlich ist, kaum nennenswert erscheint. Ein Einfluss des Außenraumpotentials, das von umgebenden Axonen erzeugt wird, auf die Reizauslösung und -weiterleitung ist damit weitgehend auszuschließen.

Um dies zu verdeutlichen, wurde die Simulation mit verschwindendem Axonabstand erneut ausgeführt. Bei diesem Lauf allerdings wurde nicht das zentrale Axon angeregt, sondern alle umgebenden. Die Reaktion des zentralen Axons auf die umliegende Aktivität wurde wie gehabt am mittleren Ranvier-Knoten gemessen. Den zeitlichen Verlauf des Innen- und Außenraumpotentials zeigt Abb. 4.12. Die Auslenkung des

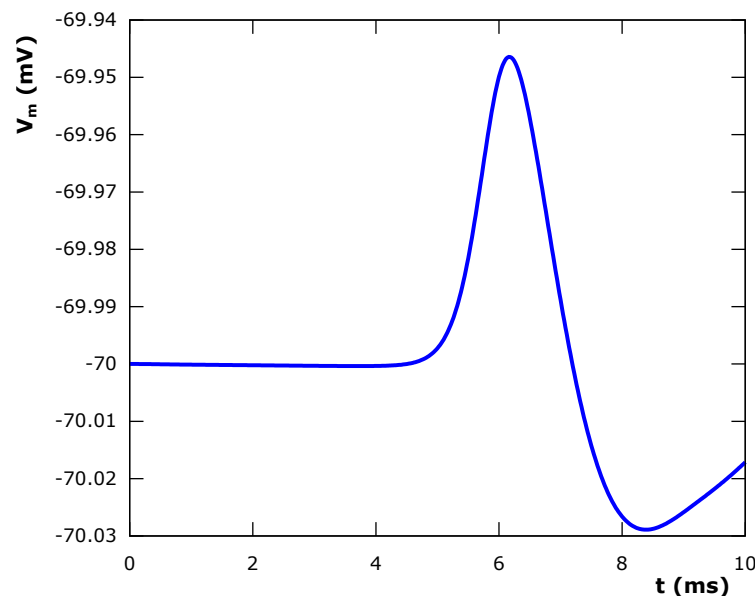


Abbildung 4.12: Ergebnisse der Simulation von Modellproblem 3 bei gleichzeitiger Stimulation der umgebenden Axone, ohne Stimulation des zentralen Axons. Messung am zentralen Axon. Eine leichte Anregung des zentralen Axons durch die Aktivität der umgebenden ist messbar, die Stärke dieser ephaptischen Kopplung ist allerdings sehr gering.

Außenraumpotentials durch die Transmembranströme (in der Abbildung mit dem nahezu unveränderten Innenraumpotential zur Membranspannung verrechnet) ist etwa doppelt so groß wie wenn das zentrale Axon allein aktiviert wird. Dies ist zu erwarten, da jedes der sechs umgebenden Axone genau ein Drittel seines Transmembranstroms in den an das zentrale Axon angrenzenden Zwischenraum abgibt oder von dort bezieht und damit die mit diesem Raum ausgetauschte Ladungsmenge gerade doppelt so groß ist wie in der vorangegangenen Simulation. Dennoch sind die

Außenraumpotentiale weit davon entfernt, einen Einfluss auf das Membranpotential zu haben, der die elektrische Dynamik bedeutend verändern könnte.

Man mag einwenden, dass die hier simulierten Axone mit einem Radius von $0.25\ \mu\text{m}$ vergleichsweise klein sind und dass bei größeren Axonradien auch die Transmembranströme und damit auch die Schwankungen des Außenraumpotentials größer seien. So wurden etwa schon in den 1940er Jahren Experimente durchgeführt, bei denen zwei Axone miteinander in Kontakt gebracht wurden, wodurch ein Aktionspotential in einem der beiden sich (nach geeignetem Austausch des Außenraummediums) auf das andere übertrug [5]. Für diese nicht-synaptische Signalübertragung prägte die Autorin den bis heute verwendeten Begriff »Ephapse«. Allerdings handelte es sich bei den untersuchten Axonen um die Riesenaxone des Tintenfischs *Sepia officinalis*, die einen Durchmesser von etwa $250\ \mu\text{m}$ besaßen und damit etwa 500 mal so groß waren wie die hier untersuchten. Da solche Größen im menschlichen Organismus (und auch in allen anderen Säugetieren) bei Weitem nicht erreicht werden, ist davon auszugehen, dass diese Art der Signalübertragung entsprechend den hier gezeigten Größenordnungen der ephaptischen Effekte dort nicht ohne Weiteres vorkommt.

Ephaptische Kopplungen werden auch durch eine verringerte Leitfähigkeit des Außenmediums begünstigt. Für die gleiche Stromstärke müssen dann stärkere elektrische Felder anliegen. In einigen speziellen Zellformationen führt dies in Kombination mit der dichten Packung der Neuronen oder unter pathologischen Umständen wie dem Durchtrennen von Axonen möglicherweise zu bedeutenderen Effekten [42], die mithilfe des dreidimensionalen Kabelgleichungsmodells untersucht werden könnten.

In den allermeisten Fällen aber wird das an einer Zelle anliegende Außenraumpotential durch Aktionspotentiale in benachbarten Zellen weit jenseits der Schwelle variieren, die überschritten werden muss, um ein im Ruhezustand befindliches Neuron zum Feuern anzuregen. Derweil kann allerdings durch endogene Hirnaktivität oder durch extern angelegte veränderliche elektrische Felder das Timing von ausgelösten Aktionspotentialen beeinflusst und einzelne Neuronen miteinander synchronisiert werden [4]. Um solche Effekte zu simulieren, bedarf es allerdings keines dreidimensionalen Modells, hierzu genügt eine klassische (1D-) Kabelgleichung, die ein auf der Kabelgeometrie definiertes Außenraumpotential, das sich aus den externen elektrischen Feldern ergibt, berücksichtigt (anstatt ein konstantes Null-Potential anzunehmen).

4.6 Modellproblem 4: Dendritischer Spine

Zuletzt soll mit einem dendritischen Spine ein hinsichtlich der räumlichen Ausdehnung deutlich kleineres Problem formuliert und gelöst werden. Die Morphologie des Spines ist in diesem Fall aus Mikroskopiedaten (humaner Cortex, Layer

II) rekonstruiert und wurde von Duc Viet Bui, Universität Freiburg, freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Sie ist in Abb. 4.13 dargestellt und beinhaltet neben der Rekonstruktion der Plasmamembran des Spines und eines Stücks des anliegenden Dendriten auch die feine Struktur von endoplasmatischem Reticulum im Spine, den sogenannten Spine-Apparat, der hier recht dicht im »Hals« des Spines positioniert ist und als Hindernis für die Bewegung der Ionen wirken kann. Die Rekonstruktion zeichnet auch die Position der PSD aus, also einer Synapse, die mit diesem Spine gebildet wird. Der angeschlossene Dendrit ist nur in einer Länge von $1\ \mu\text{m}$ rekonstruiert. Damit die schnelle Ionendynamik nicht von den Rändern des morphologischen Ausschnitts beeinflusst wird, wurde der angeschlossene Dendrit durch Verlängerungen von je $100\ \mu\text{m}$ Länge und mit konstantem Radius in beide Richtungen ausgedehnt. Um aber den Rechenaufwand für diese Verlängerung, die hier nicht im Fokus des Interesses liegt, möglichst gering zu halten, wurden diese Verlängerungen nur als eindimensionale Kabel realisiert, die über ein spezielles Interface an die 3D-Rekonstruktion angeschlossen wurden, welches die Kontinuität der ein- und dreidimensionalen Ströme sicherstellt.

Ausgehend von der dreidimensionalen Rekonstruktion der Zelle wurde auch eine eindimensionale Kabelvariante der Geometrie erzeugt. Dazu wurde die Querschnittsfläche des Spines an neun etwa äquidistant gewählten Stellen gemessen und zu einem Radius umgerechnet, bei dem ein (rotationssymmetrisches) Kabel dieselbe Querschnittsfläche besitzt. Durch die neun Stützstellen und die assoziierten Radii wurde dann mithilfe interpolierender Splines eine Kabeloberfläche (γ, a) , wie zu Beginn von Abschnitt 3.3.1 beschrieben, berechnet. Das Volumen, das durch diese Oberfläche eingehüllt wird, ist per Konstruktion nahezu gleich groß wie das des rekonstruierten Spines. Die Größen der Oberflächen jedoch mögen sich stärker unterscheiden, da die Querschnittsflächen durch den rekonstruierten Spine zum Teil deutlich von der idealisierten Kreisform abweichen. Das 1D-Rechengitter wurde aus γ und a durch geeignetes Sampling erzeugt.

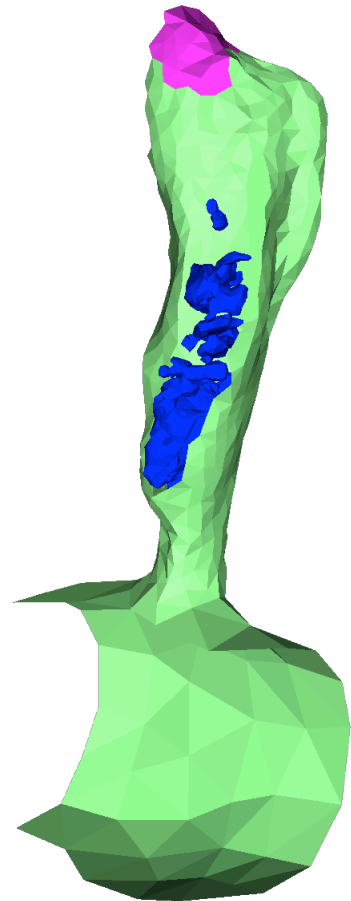


Abbildung 4.13: Modellproblem 4. Oberfläche des Grobgitters der simulierten Morphologie eines Spines im Aufschnitt. In grün: Plasmamembran, blau: Spine-Apparat, magenta: PSD (Synapse).

Entsprechend wurde auch zur Erzeugung einer äquivalenten 1D-Kabelgeometrie des Dendriten vorgegangen, die Dendrit-Verlängerungen wurden wie in der dreidimensionalen Geometrie hinzugefügt.

Simuliert wurde

- (a) auf der 1D-Geometrie mithilfe der 1D-Kabelgleichung,
- (b) auf der 3D-Geometrie (ohne das Spine-ER) mithilfe der 3D-PNP-Gleichung und
- (c) auf der 3D-Geometrie (mit Spine-ER) mithilfe der 3D-PNP-Gleichung,

um den Einfluss der Geometrie und der Ionenkonzentrationen auf die elektrische Verarbeitung nach synaptischer Aktivierung zu untersuchen. Auf den Dendriten-Verlängerungen wurde im ersten Fall ebenfalls eine 1D-Kabelgleichung verwendet, in den beiden anderen Fällen ein 1D-PNP-Modell. In allen Fällen wurde exakt derselbe Einstrom über die PSD generiert, realisiert durch Kationen-Kanäle, welche zeitabhängig für Natrium und Kalium durchlässig werden. Die Öffnungswahrscheinlichkeit p_o dieser Kanäle war durch eine Alpha-Funktion gegeben,

$$p_o = \frac{t}{\tau} \exp\left(-\frac{t-\tau}{\tau}\right), \quad (4.5)$$

welche durch $\tau = 2.5 \text{ ms}$ parametrisiert war und damit etwa der Dynamik eines schnellen AMPA-Rezeptors entspricht [27]. Durch geöffnete Kanäle konnten Natrium und Kalium gleichermaßen strömen, die Stromdichte wurde durch die Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung (2.2) modelliert und der Anteil der Kanäle an der PSD-Oberfläche mit 1:10 000 abgeschätzt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Stromdichte durch die Kanäle nach (2.2) von den anliegenden Außen- und vor allem Innenraumkonzentrationen abhängt. Da diese im 1D-Kabelgleichungsmodell nicht mitsimuliert werden, wurden sie dort durch die jeweiligen Ruhekonzentrationen, bei denen alle Simulationen gestartet wurden, ersetzt.

Abbildung 4.14 zeigt die Ergebnisse aller drei Simulationen. Mit Blick auf das Membranpotential ergeben sich wenige Differenzen zwischen dem eindimensionalen Kabelmodell und dem dreidimensionalen PNP-Modell: Ob mit oder ohne Berücksichtigung des ER beträgt die maximale Abweichung nur etwas mehr als 1 mV (Abb. 4.14A). Dagegen finden sich in den Konzentrationen der Ionensorten im Zellinnenraum deutlich Unterschiede. Misst man im oberen Teil des Spines, noch oberhalb des Spine-Apparats, weisen die Konzentrationsverläufe Schwankungen um mehrere mol m^{-3} auf, was insbesondere im Fall von Natrium immerhin über 30% der Gesamtkonzentration ausmacht. Wird der Spine-Apparat in der Geometrie mit berücksichtigt, schwanken die Ionenkonzentrationen sogar noch stärker (Abb. 4.14B), da

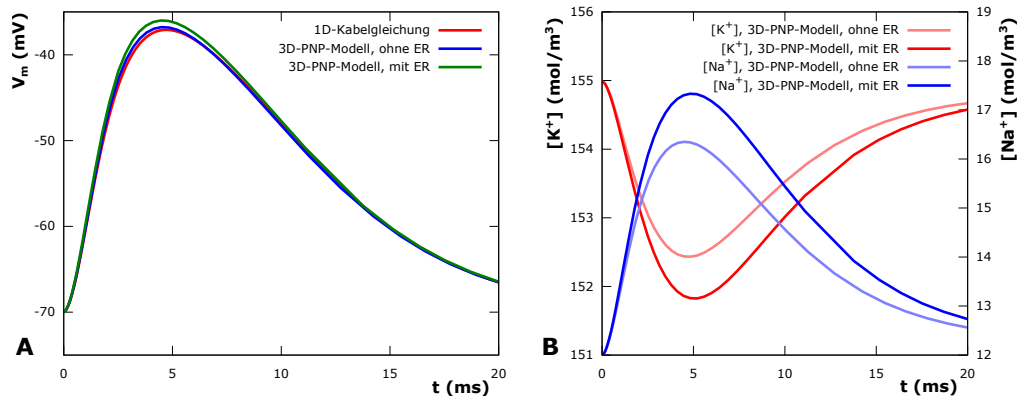


Abbildung 4.14: Ergebnisse der Simulation von Modellproblem 4. A: Der Verlauf des Membranpotentials (hier gemessen im oberen Teil des Spines) wird bereits von der eindimensionalen Kabelgleichung im Wesentlichen korrekt dargestellt. Selbst wenn unter Berücksichtigung des Spine-Apparats mithilfe des 3D-PNP-Modells simuliert wird, ergeben sich Abweichungen von maximal um 1 mV. B: Die Ionenkonzentrationen können sich dagegen lokal deutlich ändern. Besonders für die im Innenraum in niedriger Konzentration vorliegenden Natriumionen kann dies Schwankungen um 30%, unter Berücksichtigung des Spine-ERs sogar über 40% bedeuten.

dieser ein Diffusionshindernis darstellt. Der Einfluss dieser Konzentrationsschwankungen auf den Einstrom durch die PSD ist allerdings offenbar nur gering. Auch die Tatsache, dass das ER im Spine die effektive Leitfähigkeit des Innenraummediums verringert (weil es wie ein Widerstand wirkt), hat nur geringen Einfluss auf das Membranpotential.

4.7 Fazit

In allen untersuchten Modellproblemen konnten die elektrischen Signale, die im Innenraum der Neuronen weitergegeben werden, sehr präzise mit der eindimensionalen Kabelgleichung berechnet werden. Als Vergleich dienen entweder Simulationen mit der räumlich aufgelösten dreidimensionalen Version der Kabelgleichung oder mit dem noch präziseren, weil einzelne Ionensorten erfassenden, dreidimensionalen Poisson-Nernst-Planck-Modell. Abweichungen der Form von Dendriten oder Axonen von der idealisierten Kabelgeometrie wirken sich erst deutlich aus, wenn sie extrem sind. Die Tatsache, dass die Morphologie von Verzweigungen in der Kabelgeometrie nicht erfasst werden kann, hat praktisch überhaupt keinen Einfluss. Auch Änderungen der Innenraumgeometrie durch enthaltene Zellorganellen, ja selbst starke Konzentrationsschwankungen der Ionen im Innenraum wirken sich nur geringfügig auf die Signalausbreitung aus. Allein die richtige Wahl der spezifischen Kapazitätskonstanten, die wesentlich von der Dicke der die Dendriten und Axone umgebenden Membran

und ggf. Myelinschichten sowie dem darin enthaltenen Material abhängen, erweist sich als bedeutende mögliche Fehlerquelle.

So zeigt sich, dass die etablierte Methode der eindimensionalen Kabelgleichung sehr robuste und belastbare Ergebnisse liefert. Sie ist aufgrund ihrer einfachen Formulierung und der bedeutend weniger aufwändigen Rechnungen den räumlich aufgelösten Modellen in jedem Fall vorzuziehen, wenn nur das Membranpotential der Zellen berechnet werden soll.

Ohne erheblichen Mehraufwand kann zusätzlich zur Simulationen des Membranpotentials die zugehörige Ionendynamik mithilfe des 1D-Poisson-Nernst-Planck-Modells akkurat berechnet werden, sofern die innere Struktur des Neurons nicht erheblich von der Kabelgeometrie abweicht (wie etwa durch die Berücksichtigung des ERs in der Spine-Simulation).

Das dreidimensionale Kabelgleichungsmodell ist dann sinnvoll einsetzbar, wenn das von aktiven Zellen erzeugte elektrische Feld im Außenraum Gegenstand der Untersuchung ist. Soll der Einfluss dieses Feldes auf andere Zellen erforscht werden, wird allerdings eine sehr große Anzahl von aktiven Zellen notwendig sein, damit deren sich überlagernde Felder stark genug sind, um relevante Größenordnungen im Bereich benachbarter Zellen zu erreichen. Es ist fraglich, ob dies mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden erreicht werden kann.

Wo das Zusammenspiel von elektrischen Signalen und Ionenkonzentrationen auf komplizierten geometrischen Strukturen, typischerweise rekonstruierten Microdomains wie dendritischen Spines, Verzweigungspunkten, Ranvier-Knoten oder dergleichen zu untersuchen ist, die neben der Membranoberfläche noch Organellen wie ER oder Mitochondrien im Zellinnenraum enthalten, dort sind – vor allen Dingen mit Blick auf die Ionendynamik – die räumlich aufgelösten Poisson-Nernst-Planck-Gleichungen das adäquate Modell. Denn auf diesen kleinen Gebieten spielt neben den elektrischen Kräften auch die Diffusion eine entscheidende Rolle für die Dynamik der einzelnen Konzentrationen, und dafür ist die Mikrostruktur im Innenraum der Zelle sowie die genaue Form der Membran wichtig.

Während in diesem Abschnitt hauptsächlich die für das Membranpotential wesentlichen Ionen, das heißt, vor allen Dingen die monovalenten Kationen K^+ und Na^+ betrachtet worden sind, wird im zweiten Teil dieser Arbeit das Augenmerk auf dem (für die Elektrik eher unbedeutenden) Calciumion liegen, dessen Dynamik sich üblicherweise auf größeren Zeitskalen als das Membranpotential bewegt, weswegen dabei die diffusive Komponente entscheidend sein wird. Und auch dort wird sich zeigen, dass die räumliche Struktur der Zellen für die diffusiven Prozesse bedeutend ist. Dabei spielen allerdings komplexe Austauschprozesse zwischen dem Zellinnenraum und dem Außenraum sowie dem endoplasmatischen Reticulum eine besondere Rolle.

4.8 Konvergenzanalyse

Für alle vier Modelle soll zuletzt untersucht werden, wie die räumliche und zeitliche Auflösung in der Diskretisierung gewählt werden muss, damit die numerische Lösung hinreichend genau ist. Da die korrekte Lösung nicht bekannt ist, wurden hierfür Simulationen von Modellproblem 1 mit zunehmend feiner Raum- und Zeitdiskretisierung durchgeführt und miteinander verglichen, um zu bestimmen, ab welcher Feinheit sich die Lösung (genauer: die Messung der Problemgrößen am mittleren Ranvier-Knoten) nicht mehr wesentlich ändert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind hier je in einer Übersichtsabbildung zusammengestellt.

4.8.1 1D-Kabelgleichung

Für die (1D-) Kabelgleichung wurden der axiale Verfeinerungsgrad (Kompartimentgröße) und die Zeitschrittweite untersucht (s. Abb. 4.15). Da die Lösung für Modell-

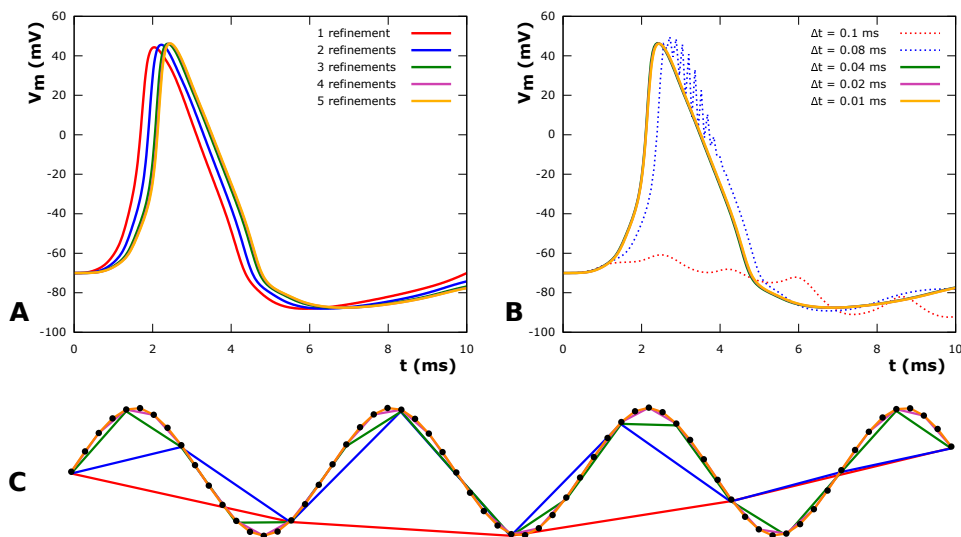


Abbildung 4.15: Konvergenzuntersuchung für das 1D-Kabelgleichungsmodell. A: Räumliche (d.h.: axiale) Auflösung. Sobald die räumliche Lage des Kabels durch die Diskretisierungsweite einigermaßen getreu aufgelöst werden kann, ändert sich die Lösung mit zunehmender Feinheit kaum noch. Wird dagegen die Struktur nur mangelhaft aufgelöst, ändern sich dadurch die Laufzeiten der Signale. Dieser Effekt ist zwar nicht sehr stark, kann aber, da das Timing von Signalen oft eine wichtige Rolle spielt, dennoch problematisch sein. B: Zeitdiskretisierung. Unterhalb eines kritischen (und hier leicht instabilen) Zeitschrittweitenbereichs um $\Delta t = 0.08$ ms verlaufen alle Lösungen fast exakt identisch. Oberhalb dieses Bereichs ist die Lösung markant falsch. C: Kleiner Ausschnitt aus der verwendeten Geometrie in verschiedenen räumlichen Verfeinerungsstufen (Farben korrespondieren zu A).

problem 1 bereits auf dem größten Rechengitter (Segmente von $10\ \mu\text{m}$ Länge, bis auf die $1\ \mu\text{m}$ langen Ranvier-Segmente) nicht von Lösungen bei feinerer Auflösung zu unterscheiden war, wurde die Geometrie abgewandelt, indem die Zylinderachse zu einer sinusoidalen Schlangenlinie deformiert wurde. Diese kann erst durch höhere Verfeinerungsstufen ausreichend gut aufgelöst werden (s. Abb. 4.15C), wodurch sich im Wesentlichen die Gesamtlänge der Nervenfaser erst mit zunehmender Verfeinerung dem korrekten Wert annähert, was insbesondere den Verlauf des Membranpotentials in der Messzone beeinflusst. Die Ergebnisse (Abb. 4.15A) zeigen, dass die Fehler in der Laufzeit des Signals durch zu grobe Darstellung der Geometrie zwar klein sind, da es bei der integrativen neuronalen Signalverarbeitung aber oft auf genaues Timing ankommt, ist es dennoch ratsam, die zugrundeliegende neuronale Struktur so aufzulösen, dass die Längen der Dendriten und Axone erhalten werden.

Zur Untersuchung des Einflusses der Schrittweite wurde die gesamte Simulation bei fester räumlicher Verfeinerungsstufe (4 Verfeinerungen) mit je einer im Verlauf der gesamten Simulation festen Zeitschrittweite Δt durchgeführt. Da die De- und Repolarisation während eines Aktionspotentials innerhalb von wenigen Millisekunden abläuft, sind Zeitschrittweiten sinnvoll, mit denen diese Dynamik aufgelöst werden kann, also etwa zwischen $0.1\ \text{ms}$ und $0.01\ \text{ms}$. Getestet wurden daher die Schrittweiten $\Delta t \in \{0.1\ \text{ms}, 0.08\ \text{ms}, 0.04\ \text{ms}, 0.02\ \text{ms}, 0.01\ \text{ms}\}$. Während mit den kleineren drei Schrittweiten fast exakt identische Ergebnisse erzielt werden, ist in der Lösung zu $\Delta t = 0.08\ \text{ms}$ eine deutliche Instabilität zu erkennen und der Verlauf der Lösung zu $\Delta t = 0.1\ \text{ms}$ ist bereits eklatant falsch, was am instabilen Verlauf des Membranpotentials an der Stimulationsregion (nicht abgebildet) liegt. Diese Instabilität ist darauf zurückzuführen, dass die Transmembranströme explizit aufgelöst wurden, um Nichtlinearitäten im Gleichungssystem zu vermeiden. (Tatsächlich existiert eine solche Instabilität nicht, wenn dieselbe Simulation mit dem eindimensionalen PNP-Modell durchgeführt wird, wo die Transmembranströme implizit realisiert sind, da das Modell ohnehin nichtlinear ist.) Hier wird die daraus resultierende Zeitschrittweitenbedingung anschaulich. Es ist aber auch zu sehen, dass diese Bedingung nicht allzu restriktiv ist und mit durchaus vertretbaren Zeitschrittweiten gerechnet werden kann. Außerdem bemerke man, dass für alle Zeitschritte, in denen die Lösung stabil ist, die Lösung praktisch identisch ist, sodass die Zeitschrittweite keinesfalls deutlich unterhalb der Schrittweitenbedingung gewählt werden muss, weswegen die einfache Schrittweitensteuerung aus Abschnitt 3.3.3 gut funktioniert.

4.8.2 1D-Poisson-Nernst-Planck-Modell

Auch für die eindimensionalen PNP-Gleichungen wurden der axiale Verfeinerungsgrad sowie die Zeitschrittweite untersucht (s. Abb. 4.16). Hierzu wurde Modellpro-

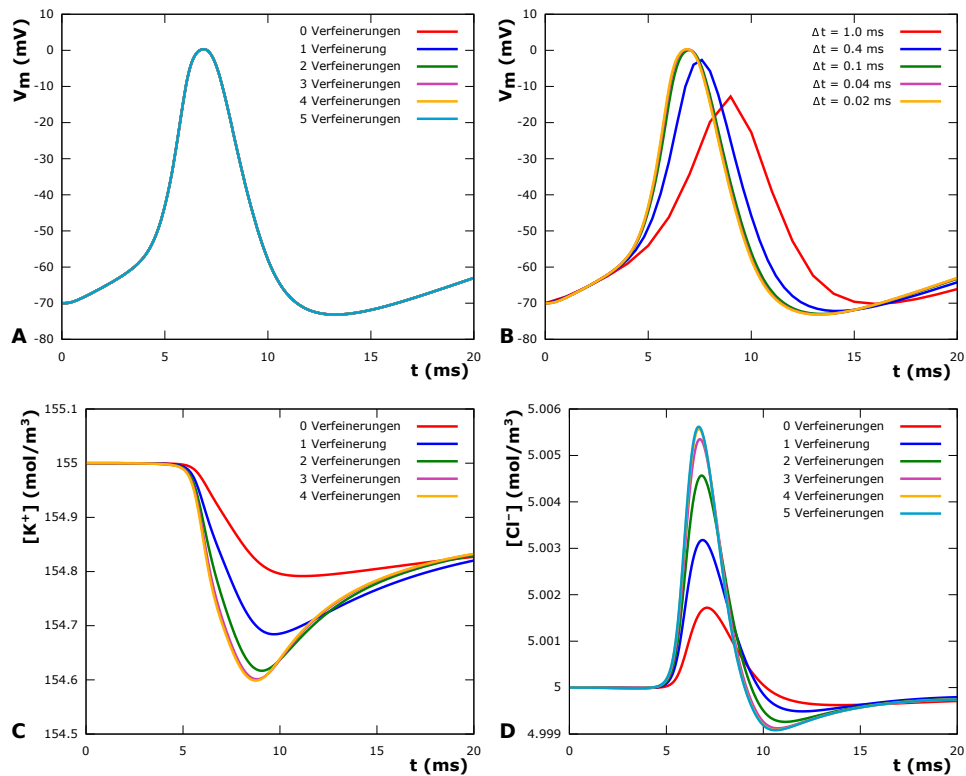


Abbildung 4.16: Konvergenzuntersuchung für das 1D-PNP-Modell. A, C, D: Räumliche (d.h.: axiale) Auflösung. Während das Innenraumpotential schon bei der größten Verfeinerungsstufe von $10\ \mu\text{m}$ langen Segmenten zwischen den Ranvier-Knoten den korrekten Verlauf in der Messzone hat, werden zur richtigen Lösung der Ionenkonzentrationen an den Ranvier-Knoten höhere Auflösungen benötigt. Dies spiegelt wider, dass die Längenskala der diffusiven Prozesse deutlich kleiner ist als die der elektrischen Drift (weswegen die Diffusion auch keinen Einfluss auf die Reizweiterleitung über weite Strecken hat). B: Zeitdiskretisierung: Es können (aufgrund der impliziten Integration der Transmembranströme) Zeitschrittweiten bis zu etwa $0.1\ \text{ms}$ ohne nennenswerte Genauigkeitsverluste verwendet werden. Bei größeren Zeitschrittweiten sind deutliche Fehler zu erwarten.

blem 1 ohne Abwandlungen genutzt. Bei der Untersuchung zum benötigten Verfeinerungsgrad stellt sich (wie im Kabelgleichungsmodell) heraus, dass bereits die größte Verfeinerungsstufe mit $10\ \mu\text{m}$ langen Segmenten zwischen den Ranvier-Knoten zu einer sehr genauen Lösung für das Membranpotential führt, während weitere Verfeinerungen keine sichtbare Verbesserung bringen (s. Abb. 4.16A).

Dies gilt allerdings nicht für die Ionenkonzentrationen an den Ranvier-Knoten. Da die Diffusion auf deutlich kürzeren Längenskalen stattfindet, ist für sie eine entsprechend höhere räumliche Auflösung vonnöten. Dies zeigt sich deutlich in den Konzentrationsverläufen in der Messzone, die erst ab etwa vierfacher Verfeinerung

keine wesentlichen Genauigkeitsänderungen mehr erfahren (Abb. 4.16C,D). Dabei ist auch der Unterschied zwischen den Dynamiken der Kalium- und der Chloridionen zu bemerken: Kaliumionen treten am Ranvier-Knoten durch entsprechende Kanäle aus. Das dadurch verursachte Absinken der Innenraumkonzentration wird nur langsam durch einen axialen diffusiven Prozess ausgeglichen. Dagegen wird die initiale Änderung der Chloridkonzentration ausschließlich durch elektrische Kräfte verursacht (der Eintritt von Natriumionen zieht Anionen an), ist daher wesentlich geringer und wird auch mit dem Ende des Aktionspotentials wieder ausgeglichen.

Hier ist außerdem darauf hinzuweisen, dass diese Untersuchung deutlich zeigt, dass die diffusiven Prozesse nur lokal (nämlich dort, wo Konzentrationen sich wesentlich ändern) Wirkung zeitigen, während sie für die Reizweiterleitung über weite Strecken (und die hier simulierten 4 mm stellen verglichen mit etwa motorischen Nervenbahnen beim Menschen noch eine kurze Strecke dar) nicht von Bedeutung sind.

Die Zeitschrittweite kann bei der Simulation mithilfe des 1D-PNP-Modells etwas größer gewählt werden als im Kabelgleichungsmodell. Möglich wird dies durch die implizite Behandlung der Transmembranströme. Diese sind in den Simulationen mit dem Kabelgleichungsmodell stets explizit diskretisiert worden, um den linearen Charakter des entstehenden Gleichungssystems nicht zu zerstören, weil dies beim Assemblieren der Matrizen und beim Lösen deutliche Vorteile bringt. Da das PNP-System aber im elektrischen Driftterm der Ladungsträgergleichung ohnehin nichtlinear ist, besteht für ein solches Vorgehen dort keine Veranlassung. Es zeigt sich für Modellproblem 1, dass Zeitschrittweiten um 0.1 ms sinnvoll sind, wie aus Abb. 4.16D abzulesen ist. Selbst eine Zeitschrittweite von 0.4 ms erzielt noch passable Genauigkeit, was in Anbetracht der Tatsache, dass die betrachteten Depolarisierungen durch Aktionspotentiale selbst nur wenige Millisekunden andauern, erstaunt.

4.8.3 3D-Kabelgleichung

Ebenfalls auf Modellproblem 1 wurde die Konvergenzuntersuchung für das 3D-Kabelgleichungsmodell durchgeführt. Dazu wurde perfekte Rotationssymmetrie angenommen, wodurch das Problem auf zwei Dimensionen (axial und radial) reduziert werden konnte. Der Innenraum wurde im Grobgitter aus Vierecken von $10\ \mu\text{m}$ axialer Länge und dem vollen Radius als Breite gebildet, der Außenraum zunächst mit ebensolchen Elementen (s. Abb. 4.17E). Da die Vierecke so sehr anisotrop sind (Seitenverhältnis 1:40), bieten es sich an, die Verfeinerung mit rein axialen Elementteilungen zu beginnen, bis die feinen Elemente im Wesentlichen isotrop sind. Dies ist nach fünf solchen Verfeinerungsschritten der Fall.

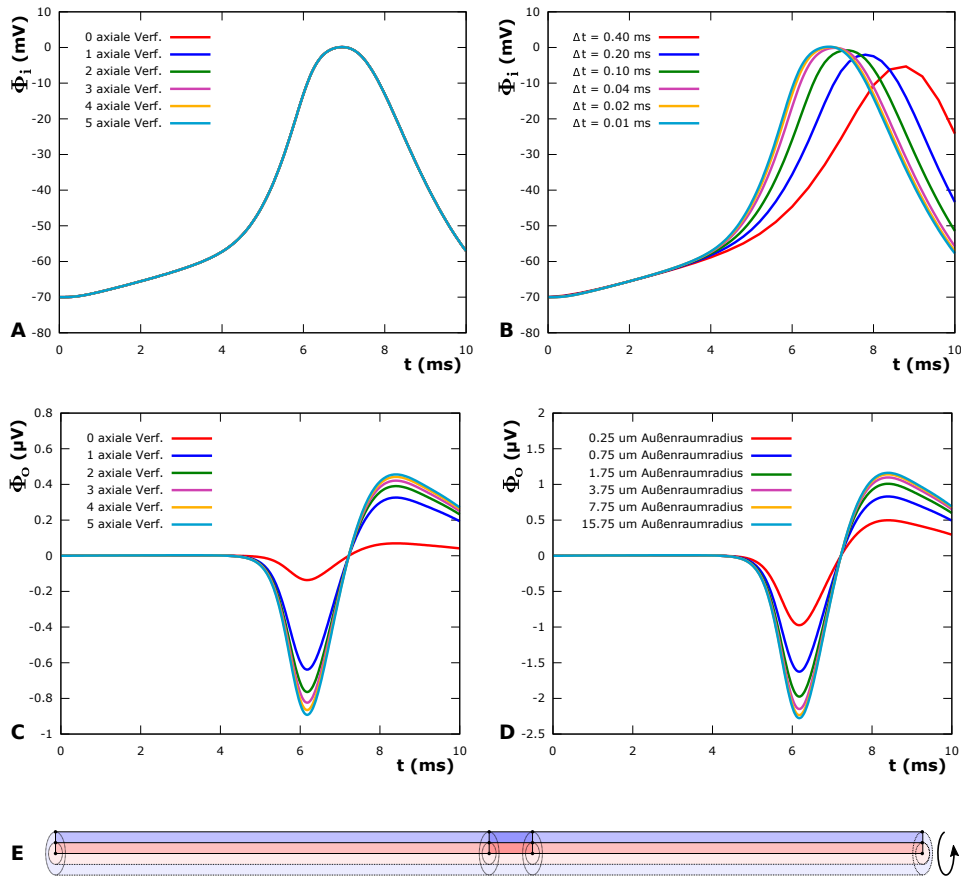


Abbildung 4.17: Konvergenzuntersuchung für das 3D-Kabelgleichungsmodell anhand von Modellproblem 1. A: Wie schon bei den beiden 1D-Modellen spielt die axiale Verfeinerung für das Innenraumpotential keine Rolle, schon auf größter Verfeinerungsstufe ($10\ \mu\text{m}$) ist die Lösung praktisch exakt. B: Die maximale Zeitschrittweite, bei deren Verwendung die Lösung für das Innenraumpotential einen korrekten Verlauf aufweist, liegt im selben Bereich wie für die 1D-Variante der Kabelgleichung, nämlich bei wenigen Hundertstel Millisekunden. C: Für die korrekte Darstellung der Verläufe des Außenraumpotentials ist eine axiale Auflösung von etwa $0.25\ \mu\text{m}$, also in der Größenordnung des Radius des Axons, für genaue Ergebnisse ausreichend. D: Auch die Entfernung des Randes des simulierten Außenraums, auf dem eine Dirichlet-Bedingung gesetzt ist, von der Membran ist zu beachten. Der Dirichlet-Rand muss weit genug von der Membran entfernt liegen, damit das Ergebnis der Simulation eine Eichung des Potentials auf Null im Unendlichen korrekt beschreibt. Ein Abstand von $10\ \mu\text{m}$ bis $20\ \mu\text{m}$ genügt dazu. E: Ausschnitt aus der verwendeten 2D-Geometrie um einen der Ranvier-Knoten (dunkel; Außenraum blau, Innenraum rot). Die Elemente in myelinisierten Abschnitten sind stark anisotrop und können durch zunächst nur axiale Verfeinerung schrittweise isotrop gemacht werden. Das Ausnutzen einer Rotationssymmetrie ist angedeutet.

Es zeigt sich indes, dass eine solche axiale Verfeinerung bei der Simulation des Innenraumpotentials nicht benötigt wird, dass dieses (wie schon bei den beiden 1D-

Modellen) vielmehr schon auf der größten Verfeinerungsstufe den korrekten Verlauf zeigt, der von dem der Lösungen bei höherer Auflösung nicht zu unterscheiden ist, s. Abb. 4.17A.

Die Variationen im Außenraumpotential hingegen (obschon um mehrere Größenordnungen kleiner als die des Innenraumpotentials) ändern sich mit zunehmender axialer Verfeinerung und erreichen nach etwa fünf Verfeinerungen einen stabilen Verlauf (Abb. 4.17C), der sich auch durch weitere – dann nicht mehr nur axiale, sondern auch radiale – Verfeinerungen nicht mehr wesentlich ändert (nicht dargestellt). Einen größeren Einfluss auf das Außenraumpotential allerdings hat die Wahl der Größe des Außenraums, genauer: des Abstands des Dirichlet-Rands von der Membran. Die gewählte Randbedingung, die das Potential am Außenrand auf Null eicht, soll als Randbedingung eigentlich erst im Unendlichen gelten. Da aber davon auszugehen ist, dass Schwankungen des Außenraumpotentials an der Membran sich radial sehr schnell ausgleichen (tatsächlich wird in [70] gezeigt, dass das Außenraumpotential mindestens in zweiter Potenz mit dem Radius fällt), kann diese Randbedingung auch an einem nur endlich weit von der Membran entfernten Rand gesetzt werden. Wie weit dieser von der Membran entfernt sein muss, um das Außenraumpotential nicht zu beeinflussen, ist allerdings zunächst nicht klar. Lässt man in Modellproblem 1 die Größe des Außenraums immer weiter konzentrisch um die Achse des Axons wachsen, zeigt sich, dass die Lösung des Außenraumpotentials sich ungefähr ab einem Radius von $15\ \mu\text{m}$ nicht mehr wesentlich ändert, bis dahin aber durchaus deutlich vom zu geringen Abstand zwischen Dirichlet-Rand und Membran beeinflusst wird (s. Abb. 4.17D).

Die Zeitschrittweite ist ähnlich zu wählen wie im 1D-Fall, also in einem Bereich von wenigen Hundertstel Millisekunden, wie Abb. 4.17B zeigt. Bei Verwendung zu großer Zeitschrittweiten verlängert sich die Laufzeit der elektrischen Signale und verringert sich deren Intensität.

4.8.4 3D-PNP-Modell

Zuletzt soll auch noch eine Konvergenzuntersuchung für das volldimensionale Poisson-Nernst-Planck-Modell gegeben werden. Um Vergleichbarkeit mit dem 3D-Kabelgleichungsmodell herzustellen, wurden alle Messwerte (wenn nicht explizit anders erwähnt) für das Poisson-Nernst-Planck-Modell (im Innen- sowohl wie im Außenraum) in einer Entfernung von $10\ \text{nm}$ zur Membran erhoben. Dies ist weit genug von der Membran entfernt, um jeglichen Influenzeffekt auf das Potential auszuschließen, gleichwohl nicht zu weit entfernt, sodass durch Transmembranströme verursachte Potentialveränderungen qualitativ genau wie im 3D-Kabelgleichungsmodell zu erwarten sind. Abbildung 4.18 zeigt die Analyse des Innenraumpotentials und aus-

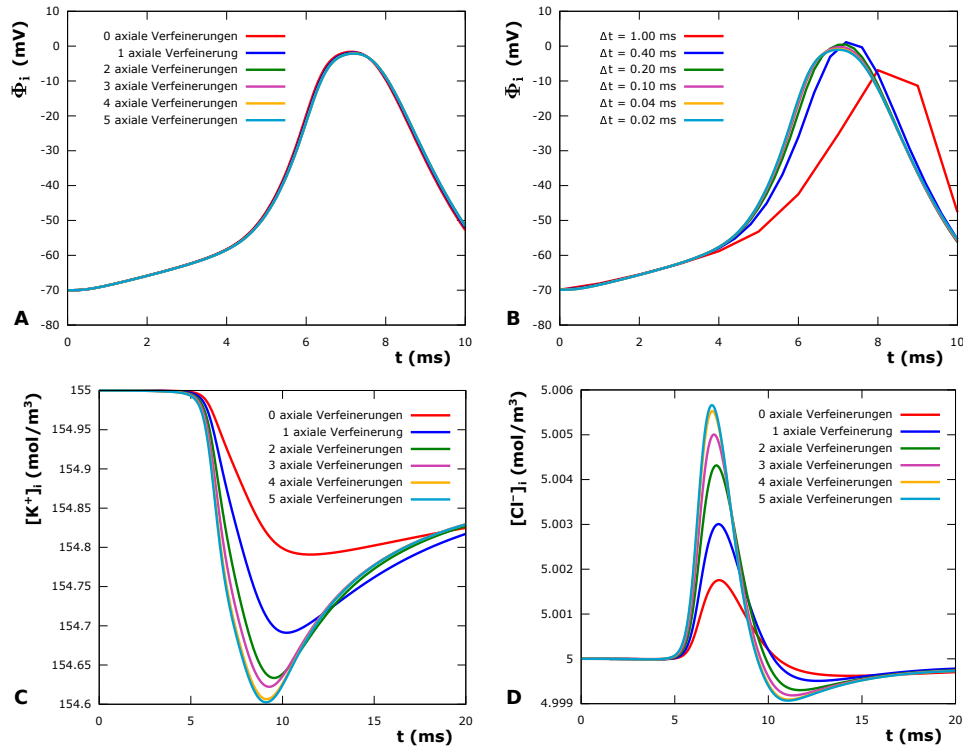


Abbildung 4.18: Konvergenzuntersuchung für das 3D-Poisson-Nernst-Planck-Modell anhand von Modellproblem 1 – Innenraum. A: Wie in allen anderen Modellen wird das Innenraumpotential bereits bei größter Verfeinerungsstufe korrekt dargestellt. B: Wie in der 1D-Variante liefern bereits Zeitschrittweiten um $\Delta t = 0.1$ ms korrekte Ergebnisse. C, D: Die Ionenkonzentrationen im Innenraum benötigen eine höhere axiale Auflösung als das Potential, wie im 1D-Modell sind etwa 5 axiale Verfeinerungen (entsprechend einer axialen Gitterweite von etwa $0.3 \mu\text{m}$) ausreichend. Alle Messwerte wurden in einem Abstand von 10 nm zur Membran erhoben, um die Bulk-Werte anstatt der membrannah vom Influenzeffekt überlagerten Werte abzubilden.

gewählter Innenraumkonzentrationen. Das Verhalten der beiden Unbekannten bei zunehmender axialer räumlicher und bei zeitlicher Verfeinerung ist im Wesentlichen identisch mit dem des eindimensionalen PNP-Modells (vgl. Abb. 4.16): Das Innenraumpotential ist schon bei der größten axialen Verfeinerungsstufe praktisch exakt, während dies erst nach etwa vier bis fünf Verfeinerungen für die Ionenkonzentrationen der Fall ist. Mit Zeitschrittweiten von 0.02 ms bis 0.1 ms sind die Verläufe des Innenraumpotentials kaum noch voneinander zu unterscheiden.

Auf das Außenraumpotential im Poisson-Nernst-Planck-Modell soll ein separater Blick geworfen werden, da hier ein wesentlicher Unterschied zwischen PNP- und Kabelgleichungsmodell zutage tritt. Die wesentlichen Konvergenzuntersuchungen dazu werden von Abb. 4.19 zusammengefasst. Dabei ist festzuhalten, dass hier das Au-

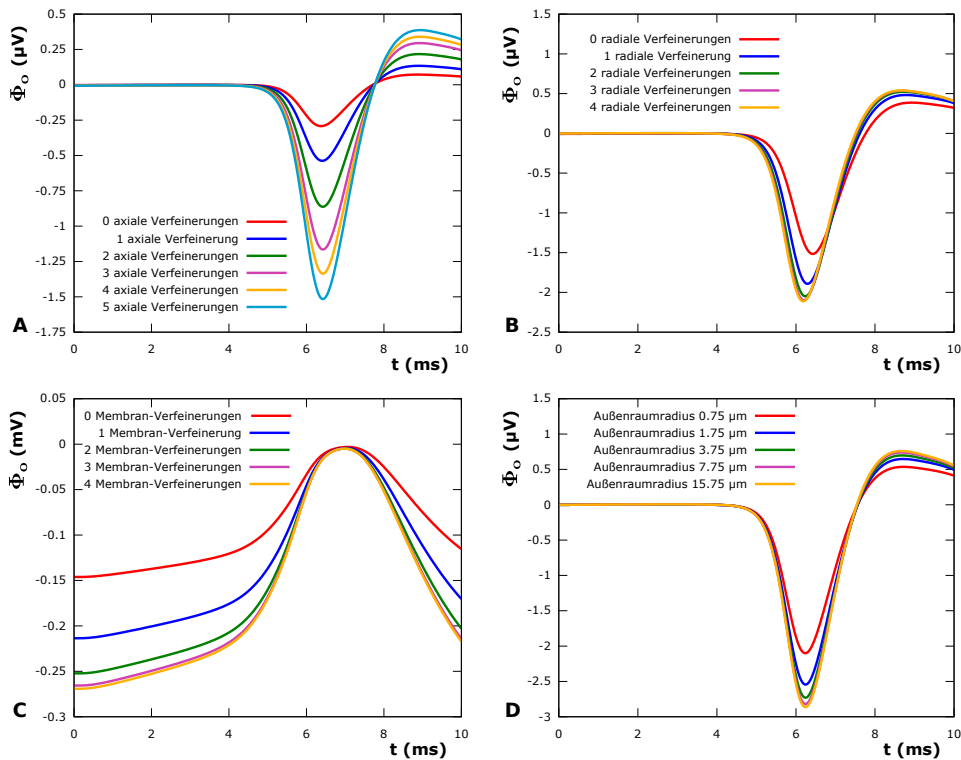


Abbildung 4.19: Konvergenzuntersuchung für das 3D-Poisson-Nernst-Planck-Modell anhand von Modellproblem 1 – Außenraumpotential. Mit Ausnahme von C wurden alle Messwerte in einem Abstand von 10 nm zur Membran erhoben, um die Bulk-Werte anstatt der membran-nahen Werte abzubilden. A: Mehr als fünf axiale Verfeinerungen werden benötigt, um das äußere Potential korrekt zu berechnen. B: Mit fünf axialen und zusätzlich 2 regulären (d.h., gleichzeitig axialen und radialen) Verfeinerungen kann der Verlauf des Außenraumpotentials als auskonvergiert angesehen werden. C: Mit zusätzlichen drei bis vier regulären Verfeinerungen aller Elemente, die an die Membran angrenzen, konvergiert auch der direkt an der Außenseite der Membran anliegende Potentialwert. Diese starke Verfeinerung wird benötigt, um die membran-nahen Gradienten, die vom Influenz-Effekt herrühren, ausreichend gut aufzulösen. Dieser Effekt ist gegenüber den Potentialänderungen durch Transmembranströme deutlich dominant (man beachte den Größenordnungsunterschied der Ordinaten). D: Ein Abstand von etwa 10 μm von der Membran ist für die Dirichlet-0-Bedingung auf dem Außenraumrand erforderlich, damit sie eine Null-Eichung des Potentials im Unendlichen ohne bedeutende Fehler im Simulationsgebiet annähert.

ßenraumpotential nach fünf axialen Verfeinerungen noch nicht auskonvergiert ist (Unterabbildung A). Nach fünf axialen Verfeinerungen sind die initial anisotropen Elemente entlang des Axons nahezu isotrop und es bietet sich an, regulär, also gleichzeitig axial und radial zu verfeinern. Nach etwa zweien solcher zusätzlicher regulärer Verfeinerungen kann das Außenraumpotential mit Blick auf die Verfeinerung als auskonvergiert angesehen werden (Unterabbildung B).

Das Außenraumpotential direkt an der Membran hängt wesentlich vom elektrischen Feld in der dünnen, die Membran umgebenden Zone ab, in der das Medium nicht elektroneutral ist. Um den Verlauf dort ausreichend gut auflösen zu können, sind weitere Verfeinerungen notwendig. In Unterabbildung C ist der Verlauf des Außenraumpotentials an der Außenseite des mittleren Ranvier-Knotens (der definierten Messstelle) nach sechs axialen, zwei regulären und der jeweils angegebenen Anzahl von regulären Verfeinerungen aller an der Membran anliegenden Elemente zu sehen. Für die Konvergenz des Außenraumpotentials an der Membran sind etwa drei solcher zusätzlicher lokaler regulärer Verfeinerungen erforderlich: Im Grobgitter ist die Membran auf der Innen- und Außenseite jeweils von einer Schicht von 10 nm breiten Elementen umgeben. Nach fünf bis sechs radialen Verfeinerungen wird um die Membran so eine radiale Auflösung von wenigen Zehntel Nanometern erreicht, was bereits eine akkurate Auflösung des durch den Influenzeffekt hervorgerufenen elektrischen Feldes in der Nähe der Membran (typischerweise etwa in einer Umgebung von 1 nm) gewährleistet. Der Rest der Geometrie muss allerdings bei Weitem nicht derart stark verfeinert werden und ist man nicht am membrannahen Potentialverlauf interessiert, kann auch an der Membran darauf verzichtet werden.

Schließlich spielt auch die Entfernung des Dirichlet-Außenrands im PNP-Modell eine Rolle, wie Unterabbildung D zeigt. Der Einfluss ist ähnlich wie im 3D-Kabelgleichungsmodell, es genügt hier eine Distanz von etwa 10 μm , damit die Messergebnisse unberührt bleiben.

4.9 Parameter-Werte

Sofern nichts Anderes angegeben ist, wurden die Parameter aus Tab. 4.1 für die in diesem Abschnitt vorgestellten Simulationen verwendet. Parameter wie etwa die Leitfähigkeit σ oder die Membrankapazität c_m wurden entsprechend den in Kapitel 3 begründeten Formeln aus diesen errechnet.

Start-, Rand- und Gleichgewichtswerte			
Φ_o	0 V	Φ_i	-0.07 V
$[K^+]_o$	4 mM	$[K^+]_i$	155 mM
$[Na^+]_o$	145 mM	$[Na^+]_i$	12 mM
$[Cl^-]_o$	123 mM	$[Cl^-]_i$	5 mM
$[A^-]_o$	26 mM	$[A^-]_i$	162 mM
Diffusion, Permittivität			
D_{K^+}	$1.96 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	D_{Na^+}	$1.33 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$
D_{Cl^-}	$2.03 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	D_{A^-}	$2.0 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$
ϵ_o, ϵ_i	4	ϵ_m	80
Transmembranströme			
g_K	360 S m^{-2}	E_K	-0.0940 V
g_{Na}	1200 S m^{-2}	E_{Na}	0.0640 V
g_L	3 S m^{-2}	E_L	-0.060 67 V
sonstige			
T	298.15 K	ρ_f	0 C m^{-2}
d_{ranvier}	10 nm	d_{myelin}	200 nm
R (Axonradius)	250 nm		

Tabelle 4.1: Modellparameter und Startwerte

5 Modellierung der Calcium-Dynamik

Wie in vielen anderen Zellen ist Calcium auch in Neuronen ein wichtiger Botenstoff. Calcium spielt zwar für die elektrische Reizverarbeitung und -weiterleitung in Nervenzellen nur eine untergeordnete Rolle, stellt dafür aber für viele eher längerfristige Prozesse in den Zellen einen wichtigen Faktor dar (s. Abschnitt 2.2.2).

Da die Bewegung von Calcium-Ionen mitunter auf dem Maßstab ganzer Zellen von Interesse ist, liegt die Idee nahe, ähnlich zu der Behandlung des Membranpotentials in der (eindimensionalen) Kabelgleichung auch die Modellierung der Calcium-Dynamik unter Annahme einer Kabelsymmetrie auf die axiale Dimension zu reduzieren und mit einem Kompartiment-Modell zu simulieren. Allerdings ist von vornherein fraglich, ob dies so gut wie für das Membranpotential funktionieren kann, da die Calcium-Dynamik wesentlich von Transmembranprozessen nicht nur über die Plasmamembran, sondern auch und vor allem über die ER-Membran und ebenso die Mitochondrien-Membranen abhängt. Dies bricht zumindest geometrisch bereits die Kabelsymmetrie, die konstante Werte für alle beteiligten Größen nicht nur angular erfordert (was einer reinen Rotationssymmetrie entspricht), sondern auch radial. Zudem liegen zwar sowohl Mitochondrien als auch ER in Dendriten in filamentöser Form vor [53, 68], in Axonen gilt dies allerdings schon nur noch für das ER, das wiederum im Soma eine wesentlich kompliziertere, schwammartige Struktur besitzt.

Aus diesem Grund sollen in diesem Kapitel wieder zwei Modelle für die Calcium-Dynamik beschrieben werden: ein eindimensionales Kabelmodell und ein dreidimensionales, das zunächst keine weitere Symmetrie annimmt. Beide nutzen etablierte Modelle für die Transmembranströme, die von einzelnen Kanälen und Pumpen in der Plasmamembran oder den Membranen der Zellorganellen getragen werden, und unterscheiden sich nur hinsichtlich der Einbindung dieser Modelle in eine Diffusions-Reaktions-Formulierung, welche die Bewegung der Calcium-Ionen im Cytosol beschreibt. Daher sollen zuerst einige der beteiligten Transmembranstrom-Mechanismen beschrieben werden, bevor das dreidimensionale Modell formuliert und aus ihm das vereinfachte Kabelmodell abgeleitet wird. Da große Teile des dreidimensionalen Modells bereits in [15, 16, 18] beschrieben sind, sollen diese hier in gebotener Kürze zusammengefasst werden.

5.1 Transmembranströme

Im Modell setzt sich der Strom über eine Membran üblicherweise aus mehreren Komponenten zusammen, je nachdem, welche Mechanismen zu ihm beitragen und untersucht werden sollen. So kann etwa der Ionenaustausch über die ER-Membran aus den Beiträgen von Ryanodin-Rezeptor-Kanälen, IP_3 -Rezeptor-Kanälen und – für den Rücktransport – von SERCA-Pumpen bestehen. Für den Austausch über die Plasmamembran können beispielsweise Ströme durch NCX- und PMCA-Pumpen, spannungsabhängige Calciumkanäle (VDCCs) oder – wo genauere Mechanismen nicht bekannt sind – unspezifische Leckströme berücksichtigt werden.

Ein wesentliches Merkmal vieler Transmembranstrommechanismen ist ihre Abhängigkeit von räumlich und zeitlich veränderlichen Größen wie der über die Membran anliegenden elektrischen Spannung (wie bereits im Fall der Natrium- und Kaliumkanäle des Hodgkin-Huxley-Modells beschrieben) oder anliegenden Konzentrationen im Innen- und Außenraum. Oft genug ist die Durchlässigkeit eines Kanals für bestimmte Ionensorten von den Konzentrationen genau dieser Ionensorten abhängig (und dies oft in stark nichtlinearer Weise), was sehr spezifische Reaktionen auf Konzentrationsänderungen auf einer Seite der Membran, z.B. einen CICR-Mechanismus, möglich macht. Vielfach können solche Abhängigkeiten im Rahmen eines Markov-Modells beschrieben werden (s. Kap. 2). Ein solches liegt etwa den im Folgenden beschriebenen Modellen von Ryanodin- und IP_3 -Rezeptoren zugrunde.

Von einem numerischen und implementierungstechnischen Standpunkt aus gesehen, machen diese Abhängigkeiten die Simulation von Transmembranströmen interessant, weil dabei Zustandsgrößen, die nur auf der Membran definiert sind (so beispielsweise die Gating-Variablen im Hodgkin-Huxley-Modell), mit Volumengrößen (dem Potential, den Innen- und Außenraumkonzentrationen) nichtlinear gekoppelt werden. Mehr dazu findet sich in Kapitel 7.

Im Folgenden sollen die einzelnen Transportmechanismen, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden, aufgeführt werden.

5.1.1 Calcium-Transport über die ER-Membran

Der Ryanodin-Rezeptor-Kanal

Die Öffnungswahrscheinlichkeit des Ryanodin-Rezeptor-Kanals ist abhängig von der cytosolischen Calcium-Konzentration und realisiert einen CICR-Mechanismus. Seine Dynamik kann durch ein Markov-Modell mit je zwei geöffneten und geschlossenen Zuständen (O_1, O_2, C_1, C_1) nach [44] beschrieben werden. Mit von der cytosolischen

Calcium-Konzentration c_c abhängigen Übergangsraten zwischen den Zuständen lässt sich das Gleichungssystem

$$o_1 = 1 - c_1 - o_2 - c_2 \quad (5.1)$$

$$\frac{dc_1}{dt} = k_a^- o_1 - k_a^+ c_c^4 c_1 \quad (5.2)$$

$$\frac{do_2}{dt} = k_b^+ c_c^3 o_1 - k_b^- o_2 \quad (5.3)$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_c^+ o_1 - k_c^- c_2 \quad (5.4)$$

aufstellen, das die Kinetik der RyR-Kanäle beschreibt. Es handelt sich um ein System gewöhnlicher Differentialgleichungen, die nur auf der ER-Membran, genauer: nur auf denjenigen Teilen der ER-Membran zu lösen ist, auf denen Ryanodin-Rezeptoren simuliert werden. Die Wahrscheinlichkeit p_R^o , dass der Kanal geöffnet ist, ergibt sich als Summe der beiden Zustandsvariablen o_1 und o_2 .

Es wird allgemein hin angenommen, dass über die ER-Membran im Ruhezustand keine Spannung besteht, sodass der Strom durch einen geöffneten Kanal rein diffusiver Natur ist. Daher ist der Strom proportional zur Konzentrationsdifferenz zwischen ER und Cytosol und lässt sich also in der Form

$$I_R = I_R^{\text{ref}} \frac{c_e - c_c}{c_e^{\text{ref}}}, \quad (5.5)$$

beschreiben, wobei der Referenzstrom I_R^{ref} bei der endoplasmatischen Referenzkonzentration c_e^{ref} für diese Arbeit aus Daten von [63] approximiert wurde.

Der IP₃-Rezeptor-Kanal

Genau wie der Ryanodin-Rezeptor-Kanal realisiert auch der IP₃-Rezeptor-Kanal einen CICR-Mechanismus. Neben der Abhängigkeit der Öffnungswahrscheinlichkeit von Calcium ist aber außerdem die Konzentration des namensgebenden Inositoltrisphosphats IP₃ entscheidend für das Öffnungsverhalten des Kanals. Die Bewegung dieses Botenstoffs muss für Simulationen, die IP₃R-Kanäle berücksichtigen sollen, mitberechnet werden. Für die Kanäle selbst wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Modell mit acht Zuständen [24] verwendet. Da davon ausgegangen werden kann, dass dessen Gleichgewichtszustand schnell eingenommen wird, muss dafür kein System aus acht gewöhnlichen Differentialgleichungen gelöst werden, sondern die Öffnungswahrscheinlichkeit p_1^o des Kanals ergibt sich in einem direkten funktionalen Zusammenhang mit den Konzentrationen von Calcium und IP₃ im Cytosol als

$$p_1^o = \left(\frac{d_2 c_c p}{(c_c p + d_2 p + d_3 c_c + d_1 d_2) (c_c + d_5)} \right)^3, \quad (5.6)$$

wobei c_c wie gehabt die Calcium- und p die IP_3 -Konzentration im Cytosol bezeichnet. Die Parameter d_1 , d_2 , d_3 und d_5 stammen aus den Übergangsraten der Modellkinetik.

Für den Strom durch einen geöffneten Kanal gilt das Gleiche wie im Fall der RyR-Kanäle, er lässt sich durch

$$I_I = I_I^{\text{ref}} \frac{c_e - c_c}{c_e^{\text{ref}}} \quad (5.7)$$

beschreiben. Der Referenzwert für den Einzelkanalstrom I_I^{ref} bei der Referenzkonzentration c_e^{ref} wurde aus Daten von [11] gewonnen.

SERCA-Pumpen

SERCA-Pumpen dienen der (Wieder-) Befüllung des ERs. Ihre Leistung hängt sowohl von der Innen- als auch der Außenraumkonzentration von Calcium ab: Je mehr Calcium bereits im ER vorhanden ist, desto weniger wird von den SERCAs zusätzlich hineingehintransportiert. Je mehr Calcium dagegen im Cytosol verfügbar ist, desto größer ist die Transportleistung. Dieser Zusammenhang wird in einem (recht simplistischen) Modell dargestellt [61], welches für den SERCA-vermittelten Transmembranstrom ins ER die Funktion

$$I_S = \frac{I_S^{\text{max}} c_c}{(K_S + c_c) c_e}. \quad (5.8)$$

ansetzt. Die maximale Pumpenleistung I_S^{max} ist für $c_e = c_e^{\text{ref}}$ aus [21] abgeschätzt.

5.1.2 Calcium-Transport über die Plasmamembran

Spannungsabhängige Calcium-Kanäle

Eine wichtige Quelle für den initialen Einstrom von Calcium in Neuronen sind spannungsabhängige Calcium-Kanäle (VDCCs). Sie kommen in verschiedenen Typen vor, können aber alle mit der gleichen Modellierung behandelt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Modellierung nach Borg-Graham [13] verwendet. Diese ähnelt einer Modellierung nach Hodgkin und Huxley, insoweit darin ebenfalls Gates existieren, die jeweils in geöffnetem oder geschlossenem Zustand sein können. Nur wenn alle Gates geöffnet sind, ist der Kanal geöffnet. Die einzelnen Gates werden als unabhängig voneinander angenommen und so ergibt sich die Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals als Produkt der einzelnen Öffnungswahrscheinlichkeiten der Gates.

Jeder Gating-Parameter x gehorcht einer gewöhnlichen Differentialgleichung

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_\infty(V_m) - x}{\tau_x}. \quad (5.9)$$

Dabei gilt für die Abhängigkeit des Gleichgewichtszustands x_∞ vom Membranpotential die Beziehung

$$x_\infty(V_m) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{zF}{RT}(V_m - V_{1/2})\right)} \quad (5.10)$$

mit den Parametern z und $V_{1/2}$. Die Zeitkonstante τ_x ist hingegen für die Calcium-Kanäle praktisch vom Membranpotential unabhängig.

Der Calcium-Strom durch einen geöffneten Kanal ergibt sich aus der Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung (2.1) nach Vereinfachung wegen $c_e \gg c_c$ und nach Ersetzung der Permeabilität durch den üblicherweise in Messungen erhobenen Leitwert g_V als:

$$I_V = \frac{g_V}{2F} \frac{V_m}{1 - \exp\left(\frac{2F}{RT}V_m\right)}. \quad (5.11)$$

PMCA- und NCX-Pumpen

Sowohl die PMCA- als auch die NCX-Pumpen transportieren Calcium aus dem Cytosol aus der Zelle heraus. Offensichtlich hängen die Transportraten beider Mechanismen von der cytosolischen Calcium-Konzentration ab. Da der Transport aus der Zelle heraus im Rahmen dieser Arbeit keine große Rolle spielte, wurden nach [30] einfache Modelle für die durch sie vermittelten Transmembranströme gewählt, nämlich klassische Hill-Gleichungen zweiter bzw. erster Ordnung:

$$I_P = \frac{I_P^{\max} c_c^2}{K_P^2 + c_c^2}, \quad (5.12)$$

$$I_N = \frac{I_N^{\max} c_c}{K_N + c_c}. \quad (5.13)$$

Leckflüsse

In allen Membranen kann es notwendig sein, Leckströme durch nicht spezifizier-te weitere Mechanismen hinzuzufügen. Auf der Plasmamembran etwa wurde in den Simulationen, die im Rahmen dieser Arbeit entstanden sind, üblicherweise eine Leckstromdichte definiert, welche die Gestalt

$$j_{l,p} = v_{l,p} \cdot (c_o - c_c) \quad (5.14)$$

hatte, wobei c_o die externe Calcium-Konzentration darstellt. Diese wurde benutzt, um sicherzustellen, dass im Gleichgewichtszustand der effektive Transmembranstrom über die Plasmamembran verschwindet.

5.1.3 Integration in ein Diffusions-Reaktionsmodell

Alle Transmembranstrommechanismen liefern den Strom über einen einzelnen Kanal oder eine einzelne Pumpe. Es können dafür die hier genannten oder andere etablierte Modelle genutzt werden. Damit diese aber in einer räumlichen Simulation nutzbar gemacht werden können, bedarf es deren Integration in ein (zumindest) diffusiv-reaktives Modell der Calcium-Dynamik wie in Abb. 5.1.

Das 3D-Modell

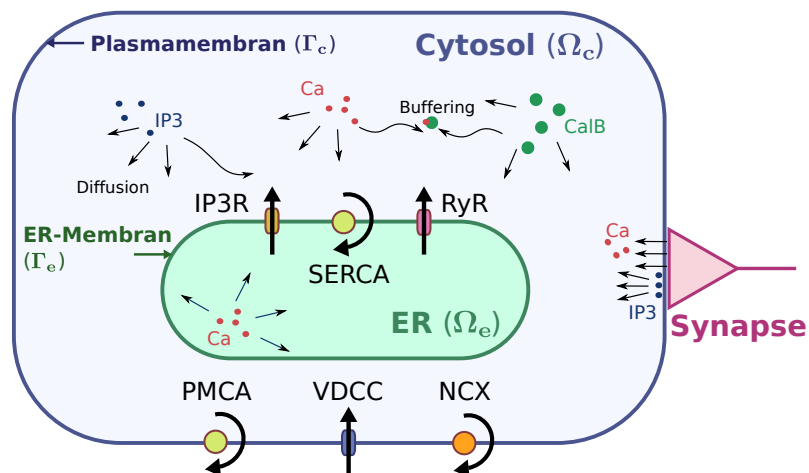


Abbildung 5.1: Modellschema und Bezeichnungen in einem Calcium-Problem mit Cytosol, ER und synaptischer Aktivierung. In Cytosol und ER bewegt sich Calcium diffusiv. Im Cytosol wird es durch mobile Puffer (hier: Calbindin) gebunden. Über die ER- und die Plasmamembran existieren Transmembranströme durch verschiedene Mechanismen. An aktiven Synapsen kommt es zu einem Einstrom von Calcium und zur Bildung von IP₃, das zur Simulation der IP₃R-Kanäle mitsimuliert werden muss und sich ebenfalls durch Diffusion ausbreitet.

Die wesentliche Bewegung der freien Calcium-Ionen im Cytosol erfolgt durch Diffusion, diese wird allerdings begrenzt durch das Vorhandensein von immobilen (etwa: Mitochondrien) wie mobilen Puffern (etwa: Calmodulin, Calbindin), die freies Calcium binden und so die freie Calcium-Konzentration auf niedrigem Niveau halten (zu hohe Konzentrationen wirken toxisch auf die Zellen) und so auch seine Ausbreitung

hemmen. Diese Diffusions-Reaktionsdynamik (hier mit einem mobilen Puffer b) wird durch das System

$$\frac{\partial c_c}{\partial t} = \nabla (D_c \nabla c_c) - \kappa^+ b c_c + \kappa^- (b^{\text{tot}} - b) \quad (5.15)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \nabla (D_b \nabla b) - \kappa^+ b c_c + \kappa^- (b^{\text{tot}} - b) \quad (5.16)$$

von partiellen Differentialgleichungen beschrieben, wo b^{tot} die Gesamtkonzentration der mobilen Puffer-Moleküle (typischerweise handelt es sich um Proteine) benennt, während b die Konzentration des freien (nicht Calcium-bindenden) Puffers darstellt und $b^{\text{tot}} - b$ entsprechend die Konzentration des gerade Calcium-bindenden Puffers. Die Puffergesamtkonzentration wird hierbei in Raum und Zeit als konstant angenommen, was der Annahme gleichkommt, dass die Verbindung zwischen Puffer und Calcium genauso diffundiert wie die freien Puffermoleküle. Dies ist eine leichte Vereinfachung genau wie die hier implizit getroffene Annahme, dass je ein Puffermolekül und ein Calciumion eine Bindung eingehen. Tatsächlich verfügen sowohl Calbindin als auch Calmodulin über vier Bindungsstellen für Calcium [45, 64]. Unter der Annahme, dass diese unabhängig voneinander sind und identische Calcium-Affinitäten aufweisen, (was nicht ganz korrekt ist [9, 52]), kann man diese durch Vervierfachung der tatsächlich vorhandenen Gesamtpufferkonzentration durch obige Gleichung richtig darstellen. Sollte dies zu ungenau sein (etwa, wenn explizit die Dynamik der Puffer untersucht werden soll), müssen entsprechend mehr Unbekannte für die unterschiedlichen Bindungszustände eingeführt werden. Darauf wird allerdings im Rahmen dieser Arbeit, wo die genaue Pufferkinetik nachrangig ist, verzichtet. Es wird ferner angenommen, dass das ER frei von Puffermolekülen ist, aber Calcium sich darin diffusiv frei bewegen kann, weswegen für die endoplasmatische Calciumkonzentration eine reine Diffusionsgleichung

$$\frac{\partial c_e}{\partial t} = \nabla (D_c \nabla c_e) \quad (5.17)$$

(mit dem gleichen Diffusionskoeffizienten D_c wie im Cytosol) angesetzt wird.

Werden IP₃R-Kanäle in der ER-Membran mitsimuliert, wird zudem die Konzentration von IP₃ als unbekannte Funktion in Raum und Zeit benötigt. Auch für IP₃ wird eine rein diffusive Bewegung angenommen, es gilt also auch hierfür die Gleichung

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla (D_p \nabla p). \quad (5.18)$$

IP₃ wird als Reaktion auf die im Außenraum erfolgende Freisetzung von Botenstoffen durch eine Kette von Mechanismen an der Innenseite der Plasmamembran gebildet und diffundiert von dort aus in die Zelle [47]. Dieser Prozess kann durch eine

geeignete Einstrombedingung über die Plasmamembran vereinfachend beschrieben werden.

Auch die Einbindung aller Transmembranstrommechanismen in das Diffusions-Reaktionsmodell geschieht über Ein-, bzw. Ausstrombedingungen, die auf der jeweiligen Membran gesetzt werden. Dabei wird die Calcium-Flussdichte vorgegeben. Um diese zu erhalten, wird für Ionenkanäle der Einzelkanalstrom mit der Öffnungswahrscheinlichkeit und der Kanaldichte in der jeweiligen Membran multipliziert, für Pumpen (die keine Öffnungswahrscheinlichkeit haben) die Pumprate einer einzelnen Pumpe mit der Pumpendichte in der Membran. So ergibt sich etwa für die Calcium-Flussdichte j_R durch RyR-Kanäle in der ER-Membran

$$\dot{j}_R = \rho_R p_R^o I_R \quad (5.19)$$

mit der Öffnungswahrscheinlichkeit p_R^o und dem Einzelkanalstrom I_R wie in 5.1.1 definiert. Die Kanaldichte ρ_R ist ein Modellparameter und kann im Raum variieren. Genaue Messungen der Kanaldichte sind schwierig (was möglicherweise mit daran liegt, dass räumlich aufgelöste Calcium-Simulationen bisher kaum durchgeführt worden sind) und so müssen zumeist Schätzungen für die Simulation verwendet werden. Bei dieser Modellierung ist es erforderlich, dass Pumpen und Kanäle in ausreichend großer Dichte in der Membran vorliegen, dass die getroffene Kontinuumsannahme gerechtfertigt ist. Dies muss speziell bei der Simulation sehr kleiner Gebiete (wie etwa eines dendritischen Spines) nicht unbedingt der Fall sein.

Für die Diskretisierung der Gleichungen bietet sich aufgrund des konservativen Charakters der Gleichungen ein Finite-Volumen-Verfahren an. Ein solches erweist sich zudem als günstig, da darin die Transmembranströme auf sehr natürliche Weise eingebunden werden können (s. ausführlich in [15, 18], ferner Abb. 5.2), weil im Finite-

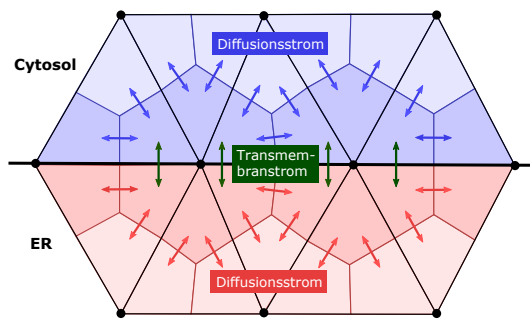


Abbildung 5.2: Einbindung der Transmembranströme in die Finite-Volumen-Diskretisierung der Diffusions-Reaktionsgleichung der Calcium-Dynamik. Über den Rand jedes FV-Kontrollvolumens wird die Stromdichte integriert. Diese ist auf Rändern innerhalb des Cytosols oder des ERs rein diffusiv, auf solchen, die in der ER- oder Plasmamembran liegen, gerade durch die dort jeweilig definierten Transmembranprozesse gegeben.

Volumen-Verfahren Flussdichten über den Rändern von Kontrollvolumina integriert werden und die Kontrollvolumina in naheliegender Weise so konstruiert werden können, dass die Membranen, über welche Transmembranstromdichten definiert sind, Teil ihrer Ränder sind.

Zusammengefasst und mit geeigneten Startbedingungen versehen, ergibt sich das folgende System von Gleichungen im dreidimensionalen Calcium-Modell (mit den vom ER ins Cytosol, bzw. vom Außenraum ins Cytosol orientierten Membrannormalen $\mathbf{n}_{e \rightarrow c}$, bzw. $\mathbf{n}_{o \rightarrow c}$ und den Stromdichten über die ER-, bzw. über die Plasmamembran j_{ERM} , bzw. j_{PM}):

Calcium-Modell (3D)		
$\frac{\partial c_c}{\partial t} = \nabla (D_c \nabla c_c) - \kappa^+ b c_c + \kappa^- (b^{\text{tot}} - b)$	auf Ω_c ,	(5.20a)
$\frac{\partial c_e}{\partial t} = \nabla (D_c \nabla c_e)$	auf Ω_e ,	(5.20b)
$\frac{\partial b}{\partial t} = \nabla (D_b \nabla b) - \kappa^+ b c_c + \kappa^- (b^{\text{tot}} - b)$	auf Ω_c ,	(5.20c)
$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla (D_p \nabla p)$	auf Ω_c ,	(5.20d)
$-D_c \nabla c_c \cdot \mathbf{n}_{e \rightarrow c} = -D_c \nabla c_e \cdot \mathbf{n}_{e \rightarrow c} = j_{\text{ERM}}$	auf Γ_e ,	(5.20e)
$-D_c \nabla c_c \cdot \mathbf{n}_{o \rightarrow c} = j_{\text{PM}}$	auf Γ_c ,	(5.20f)
$c_c = c_c^0, \quad c_e = c_e^0, \quad b = b^0, \quad p = p^0$	für $t = 0$.	(5.20g)

Das 1D-Modell

Wird auf Dendriten oder Axonen oder sogar kompletten Neuronen simuliert, lassen sich ähnlich wie bei der Elektrik unter der Annahme von Kabelsymmetrien Vereinfachungen vornehmen, die zu einem faktisch eindimensionalen Modell führen. Dies ist auf verschiedene Arten und Weisen möglich. Im Folgenden soll eine Methode beschrieben werden, die in Kapitel 6 genutzt wird. Darin wird ein in ER und Cytosol unterteilter Innenraum modelliert.

Dabei wird angenommen, dass die Plasmamembran Kabelform wie in 3.3.1 definiert besitzt und das ER ein darin konzentrisch eingebettetes weiteres Kabel ist. Sowohl im ER als auch im Cytosol wird vorausgesetzt, dass die Calcium-Konzentrationen ausschließlich axial variieren, sodass sich das Simulationsgebiet auf eine eindimensionale Domain Ω beschränkt. Bezeichnet man die axiale Koordinate mit z und mit $r < R$ die (von z abhängigen) Radien der ER-Membran, bzw. der Plasmamembran, so reduzieren sich die dreidimensionalen partiellen Differentialgleichungen des Calcium-Modells auf eine Raumdimension und ergeben:

Calcium-Modell (1D)

$$\begin{aligned} (R^2 - r^2) \frac{\partial c_c}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial z} \left((R^2 - r^2) D_c \frac{\partial c_c}{\partial z} \right) \\ &\quad - (R^2 - r^2) (\kappa^+ b c_c + \kappa^- (b^{\text{tot}} - b)) \quad \text{auf } \Omega \\ &\quad + 2r j_{\text{ERM}} + 2R j_{\text{PM}}, \end{aligned} \quad (5.21a)$$

$$r^2 \frac{\partial c_e}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left(r^2 D_c \frac{\partial c_e}{\partial z} \right) - 2r j_{\text{ERM}} \quad \text{auf } \Omega, \quad (5.21b)$$

$$\begin{aligned} (R^2 - r^2) \frac{\partial b}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial z} \left((R^2 - r^2) D_b \frac{\partial b}{\partial z} \right) \\ &\quad - (R^2 - r^2) (\kappa^+ b c_c + \kappa^- (b^{\text{tot}} - b)) \end{aligned} \quad \text{auf } \Omega, \quad (5.21c)$$

$$(R^2 - r^2) \frac{\partial p}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial z} \left((R^2 - r^2) D_p \frac{\partial p}{\partial z} \right) \quad \text{auf } \Omega, \quad (5.21d)$$

$$\frac{\partial c_c}{\partial z} = \frac{\partial c_e}{\partial z} = \frac{\partial b}{\partial z} = \frac{\partial p}{\partial z} = 0 \quad \text{auf } \partial\Omega, \quad (5.21e)$$

$$c_c = c_c^0, \quad c_e = c_e^0, \quad b = b^0, \quad p = p^0 \quad \text{für } t = 0. \quad (5.21f)$$

6 Simulation der Calcium-Dynamik

Calcium spielt als Botenstoff für langfristige Veränderungen von Neuronen eine herausragende Rolle. Über NMDA-Rezeptoren und spannungsabhängige Calcium-Kanäle erfolgende Calcium-Einströme in die Zellen regulieren über verschiedene Signalketten die Expression von Genen, die für das Überleben oder Absterben der Zellen sowie für Lern- und Gedächtnisprozesse relevant sind [8, 46, 59, 71]. Besonders ein Regulationsmechanismus, der von der Calcium-Konzentration im Zellkern abhängt, ist dabei von Bedeutung [7, 33]. Für diesen konnte bereits nachgewiesen werden, dass die dreidimensionale Struktur des Zellkerns über die Calcium-Konzentration eine Rolle für die zelluläre Antwort auf synaptische Aktivierung spielt [67]. Diese Antwort durch Aktivierung bestimmter Genprogramme kann durch den Eintritt von Calcium durch an Synapsen lokalisierte NMDAR-Kanäle ausgelöst werden [71]. Das bedeutet, dass auf irgendeine Weise das Calcium-Signal von den Synapsen bis zum Zellkern im Soma geleitet werden muss. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht geklärt, durch welche Mechanismen diese Signalleitung vermittelt wird. Eine Hypothese lautet, dass Calcium sich entlang des ERs infolge eines CICR-Prozesses (wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben) wellenfrontartig bis ins Soma ausbreitet und so von den Synapsen bis zum Kern vordringt.

Dieses Kapitel zur Simulation mithilfe des zuvor entwickelten Calcium-Modells widmet sich in erster Linie Fragestellungen, die eng mit dem Problem der Signalgebung von Synapse bis Zellkern zusammenhängt. Außerdem soll ergründet werden, ob die Reduktion auf ein eindimensionales Kabelmodell für die Calcium-Dynamik mit Blick auf die Validität der damit erzielten Ergebnisse brauchbar ist.

6.1 Calcium-Wellen in Modell-Dendriten

Zunächst soll in diesem Abschnitt die mögliche Ausbreitung einer Calcium-Wellenfront durch Dendriten in einem kontrollierten Modellproblem untersucht werden. Dabei steht im Vordergrund die Frage, welche geometrischen Konfigurationen eine solche Ausbreitung überhaupt ermöglichen; hintergründig werden die Eigenschaften von sich bildenden und durch den Dendriten propagierenden Calcium-Wellen untersucht.

Zu diesem Zweck wurden Simulationen auf Modelldendriten durchgeführt, die perfekt zylindrische Form hatten – definiert durch die axiale Länge, die in allen Simulationen $50\ \mu\text{m}$ betrug, sowie durch den Radius der Plasmamembran R , der als geometrischer Parameter variiert wurde. Die Modelldendriten enthielten ein konzentrisch positioniertes, ebenfalls zylindersymmetrisches ER, dessen Radius r als zweiter geometrischer Parameter variiert wurde. In der ER-Membran wurden Ryanodin-Rezeptor-Kanäle sowie SERCA-Pumpen simuliert, wobei die Dichte ρ der RyR-Kanäle in der ER-Membran als dritter variabler Parameter zur Untersuchung verwendet wurde, während sich die Dichte der SERCA-Pumpen jeweils aus der Forderung ergab, dass im Gleichgewichtszustand netto kein Strom durch die ER-Membran fließen soll (indem der SERCA-Strom im Gleichgewicht also genau die Ströme durch RyR-Kanäle und ggf. einen Leckstrom kompensiert). In der Plasmamembran wurden PMCA- und NCX-Pumpen sowie ein Leckstrom berücksichtigt, im Cytosol eine Calcium-Pufferung durch Calbindin. Die Struktur der Modellgeometrie und die verwendeten Modellkomponenten sind in Abb. 6.1 zusammengefasst. An einem

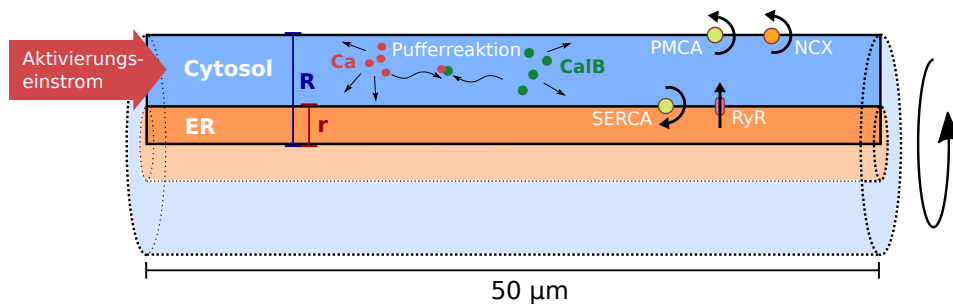


Abbildung 6.1: Modellgeometrie für die Simulation dendritischer Calcium-Wellen. In einem zylindrischen Dendriten ist ein ebenso zylindrisches ER konzentrisch positioniert. RyR-Kanäle und SERCA-Pumpen ermöglichen den Austausch von Calcium über die ER-Membran, PMCA- und NCX-Pumpen den Transport über die Plasmamembran. Eine Puffer-Reaktion mit Calbindin findet im Cytosol statt. Die Aktivierung erfolgt durch eine definierte Einstromdichte von Calcium am linken Ende des Dendriten. Zur Reduktion des Rechenaufwands wird bei der Simulation die Rotationssymmetrie ausgenutzt. (Abb. modifiziert aus [16] übernommen.)

Ende des Zylinders wurde zu Beginn jeder Simulation ein kurzer, aber starker Aktivierungsimpuls in Form einer über den Zeitraum von 1 ms auf Null absinkenden Calcium-Einstromdichte ins Cytosol gegeben, der zur Initiation einer etwaigen Calcium-Welle aus dem zu Beginn vorherrschenden Gleichgewichtszustand heraus in jedem Fall ausreichend war.

Mit Bedacht wurde die Rotationssymmetrie der Modellgeometrie gewählt: Sie ermöglicht es (wie in Abb. 6.1 angedeutet), das dreidimensionale Problem in der Simulation durch adäquate Skalierung auf zwei Dimensionen (ohne die anguläre Koordinate) zu reduzieren und dabei erheblich an Rechenaufwand zu sparen. Sogar eine Reduktion

auf eine Dimension (nur die axiale Koordinate) entsprechend dem eindimensionalen Modell (5.21) ist für diese Konfiguration möglich und diese Reduktion soll im folgenden Abschnitt zunächst untersucht werden.

6.1.1 Überprüfung des 1D-Modells

Da die Reduktion des dreidimensionalen Modells (5.20) auf das eindimensionale Kabelmodell (5.21) wesentlich auf der Annahme von radial nicht variierenden Konzentrationen ausgeht (insb. im Cytosol), wurde zunächst eine geometrische Konfiguration gewählt, in der diese Bedingung so gut wie möglich erfüllt sein sollte, nämlich ein mit Dendritenradius $R = 50 \text{ nm}$ und ER-Radius $r = 12.5 \text{ nm}$ extrem dünner Dendrit. Dieser wurde unter ansonsten identischen Bedingungen einmal mit dem eindimensionalen und einmal mit dem volldimensionalen Modell simuliert (jeweils bei einer RyR-Dichte von $4 \mu\text{m}^{-2}$). Abb. 6.2A zeigt für beide Modelle den Verlauf der Bewegung der Wellenfront durch den Dendriten. In beiden Fällen führte die initiale Aktivierung durch Calcium-Einstrom zu einer stabilen Welle, die durch den gesamten Dendriten propagierte. Es zeigt sich allerdings, dass die Wellenfront sich im 1D-Fall geringfügig langsamer bewegt als im volldimensionalen Fall ($2.3 \mu\text{m ms}^{-1}$ statt $2.4 \mu\text{m ms}^{-1}$). Auch ihre Amplitude fällt im 1D-Modell etwas geringer aus als im 3D-Modell (wo direkt an der ER-Membran gemessen wurde).

Da endoplasmatisches Calcium aus der ER-Membran austritt und gleichzeitig cytosolisches Calcium über die Plasmamembran nach außen abgegeben wird, ist davon auszugehen, dass die Calcium-Konzentration im Cytosol radial leicht abfällt. Weil sich aber im 1D-Modell das cytosolische Calcium qua Modellannahme immer gleichmäßig auf das gesamte Cytosol verteilt, ist zu erwarten, dass seine Konzentration an der ER-Membran darin leicht verringert und die an der Plasmamembran leicht erhöht ist. Wegen des CICR-Mechanismus der RyR-Kanäle strömt also etwas weniger endoplasmatisches Calcium ins Cytosol aus und gleichzeitig wird über die Plasmamembran etwas mehr nach außen gepumpt. Die Beobachtung der leicht geringeren Amplitude im 1D-Modell ist mit dieser Überlegung vereinbar. Da bei geringerem ER-Ausstrom auch die axialen Calcium-Gradienten geringer ausfallen, welche entscheidend für die axiale Geschwindigkeit der Wellenfront sind, erklärt sich so auch die zu geringe Geschwindigkeit der Welle im 1D-Modell.

Da aber zumindest das qualitative Verhalten in beiden Simulationen übereinstimmt, mag man möglicherweise geneigt sein, über diese leichten Abweichungen hinwegzusehen und das 1D-Modell aufgrund seiner deutlich schnelleren Simulationslaufzeiten zu akzeptieren. Mit Blick auf realistischere Dendritengrößen ist davon allerdings dringend abzuraten. Schon für kleine Dendriten mit einem Radius von 200 nm nämlich liefert das eindimensionale Modell für das hier untersuchte Modellproblem nicht nur

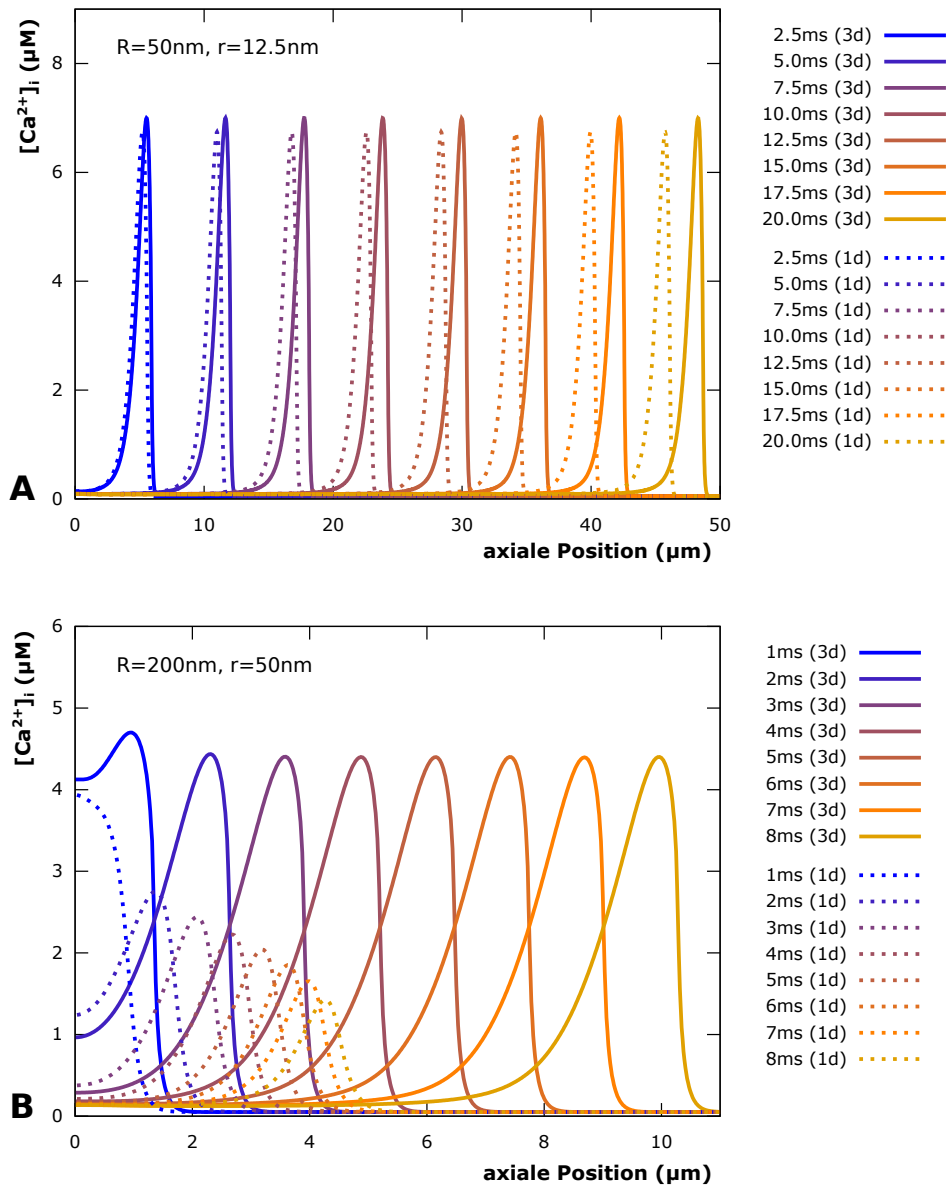


Abbildung 6.2: Das eindimensionale Kabelmodell für Calcium ist nicht für Simulationen von RyR-erzeugten Calciumwellen geeignet. Dargestellt sind Profile der Calcium-Konzentration entlang des Dendriten im 1D- und 3D-Modell zu acht verschiedenen Zeitpunkten. A: Simulation eines unrealistisch dünnen Dendriten. Schon dabei zeigen sich im 1D-Modell deutlich sichtbare Abweichungen von der korrekten Lösung (3D-Modell). Zwar wird das qualitative Verhalten einer stabilen Welle korrekt berechnet, doch sind Amplitude und Geschwindigkeit der Wellenfront leicht abweichend. B: Für realistischere (aber hier immer noch recht dünne) Dendriten liefert das 1D-Modell quantitativ und qualitativ falsche Ergebnisse. Die im 3D-Modell stabile Welle fällt im 1D-Modell schnell in sich zusammen.

quantitativ, sondern auch qualitativ falsche Ergebnisse, wie Abb. 6.2B zeigt: Während bei der Simulation mit dem volldimensionalen Modell für die gewählte Konfiguration eine stabile Calcium-Welle entsteht, die den gesamten Dendriten durchläuft, fällt eine entstehende Calcium-Welle im 1D-Modell bereits nach wenigen Millisekunden bzw. Mikrometern in sich zusammen! Für größere Dendriten ist die Diskrepanz noch bedeutender und somit ist klar, dass ein Kabelmodell für Calcium – im Gegensatz zu Kabelmodellen für das Membranpotential (s. Kapitel 3, 4) – keinesfalls zur Simulation verwendet werden kann.

Grund dafür ist die starke Abhängigkeit des durch RyR-Kanäle fließenden Transmembranstroms aus dem ER von der cytosolischen Calcium-Konzentration – im hier verwendeten Modell sind die Zustandsübergänge von der cytosolischen Calcium-Konzentration in der dritten, bzw. vierten Potenz (s. Abschnitt 5.1.1) abhängig. Dadurch zeitigen bereits sehr geringe radiale Konzentrationsungleichgewichte an der ER-Membran sehr deutliche Wirkung. Für Probleme ohne RyR-Kanäle (etwa nur IP₃R-Kanäle) könnte die 1D-Modellierung möglicherweise eine valide Alternative darstellen. Hier aber, wo die Bewegung der Wellenfront entscheidend von der Kinetik der Ryanodin-Rezeptoren abhängt, ist dies ausgeschlossen.

Auch wo nur lokalere, transiente Effekte (anstatt sich weit ausbreitender Wellenfronten) bei Vorhandensein von RyR-Kanälen untersucht werden sollen, ist nicht zum 1D-Modell zu raten. In einem Dendriten mit Radius 200 nm und einem ER-

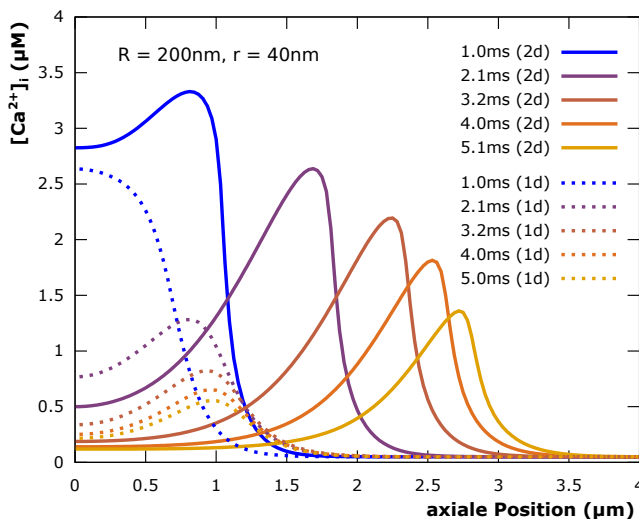


Abbildung 6.3: Profile der Calcium-Konzentration entlang des Dendriten im 1D- und 3D-Modell für eine Konfiguration, in der die Aktivierung keine Calcium-Welle auslöst, sondern lediglich eine transiente und lokale Erhöhung der Calcium-Konzentration zur Folge hat. Auch dabei liefert die Simulation mithilfe des 1D-Modells stark vom volldimensionalen Modell abweichende Ergebnisse.

Radius von 40 nm ist (bei einer RyR-Dichte von $4\mu m^{-2}$) eine ausgelöste Calcium-Welle nicht stabil (im 3D-Modell) und es kann recht eigentlich gar nicht von einer Calcium-»Welle« gesprochen werden, da erhöhte Calcium-Konzentrationen auf eine

kleine Umgebung beschränkt bleiben und transient sind. Aber auch in dieser Situation liefert das 1D-Modell erheblich abweichende Konzentrationen (s. Abb. 6.3). Erhöhte Konzentrationen sind darin noch lokalisierter als im 3D-Modell und fallen schneller auf Ruhekonzentrationen ab.

Aufgrund der beschriebenen Unzulänglichkeiten wurde für alle folgenden Simulationen der Calcium-Dynamik auf die Verwendung eines eindimensionalen Kabelmodells zugunsten des akkurateren dreidimensionalen Modells (5.20) verzichtet.

Die folgenden Ergebnisse der Untersuchung von Calcium-Wellen in Dendriten unter Variation morphologischer und physiologischer Parameter, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde, sind vorab in [16] veröffentlicht worden und werden an dieser Stelle noch einmal zusammengefasst.

6.1.2 Stabile und abbrechende Wellen

Eine einführende Untersuchung analysiert den Zusammenhang zwischen Ryanodin-Rezeptordichte in der ER-Membran und der Größe des ERs bei einem konstanten Dendritenradius von 200 nm. In diesem Sinne wurden in einem automatisierten Prozess entsprechende Geometrien mit ER-Radien von 40 nm, 50 nm, 60 nm, 70 nm und 80 nm erzeugt, auf denen daraufhin jeweils mit variierender RyR-Dichte simuliert wurde. Dabei setzte sich das initiierte Calcium-Signal je nach Konfiguration in Form einer Wellenfront mal mehr, mal weniger weit entlang des Dendriten fort.

Als Messgröße zum Vergleich der verschiedenen Parametrisierungen wurde die Laufweite des am linken Ende des Dendriten ausgelösten Calcium-Signals ausgewertet. Diese war zu diesem Zweck definiert als die Distanz zwischen dem linken Ende des Dendriten (der Aktivierungszone) und der am weitesten rechts gelegenen axialen Position im Dendriten, an der die Öffnungswahrscheinlichkeit der RyR-Kanäle im Laufe der Simulation den Wert 0.1 überschreitet. Da die RyR-Kanäle diesen Wert bei einer umgebenden cytosolischen Calcium-Konzentration von etwa $0.6 \mu\text{M}$ rasch annehmen, hat sich dieses Kriterium als robuster Indikator für die Aktivität der RyR-Kanäle und damit für ein nennenswertes Calcium-Signal erwiesen.

In Abb. 6.4 sind die Ergebnisse der ersten Untersuchung dargestellt, wo die Laufweite für die fünf untersuchten ER-Radien jeweils als Funktion der Ryanodin-Rezeptordichte aufgetragen ist. Es stellt sich heraus, dass für jede der fünf untersuchten ER-Größen die Laufweite des Calcium-Signals bei geringer RyR-Dichte ebenfalls gering ist (sodass kaum von einer »Welle« gesprochen werden kann), mit zunehmender RyR-Dichte aber zunächst langsam und dann sehr schnell wächst (auch die Laufweite beim ER-Radius von 40 nm, allerdings außerhalb des dargestellten Bereichs). Derart

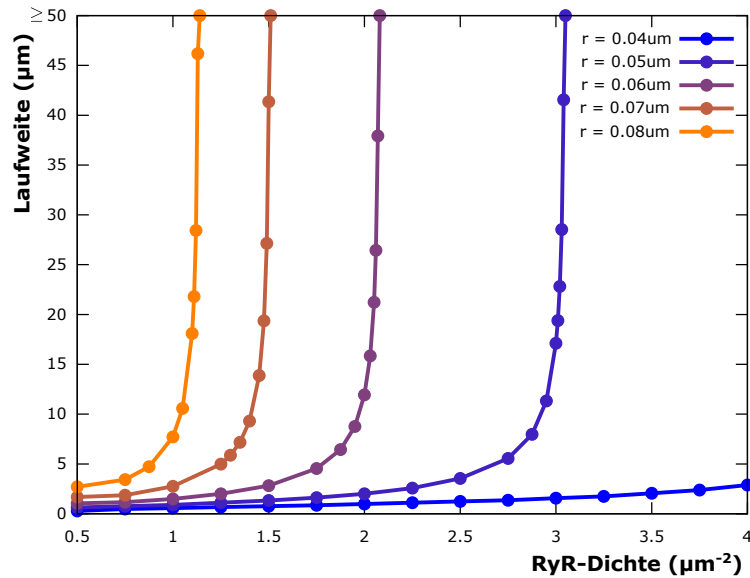


Abbildung 6.4: Laufweiten des Calciumsignals in einem dünnen Dendriten mit Radius 200 nm und fünf verschiedenen ER-Radien als Funktion der Ryanodin-Rezeptordichte in der ER-Membran. Für alle untersuchten ER-Radien steigt die bei niedrigen RyR-Dichten geringe Laufweite der ausgelösten Calcium-Signale zunächst langsam, dann sehr schnell an, bis oberhalb einer Schwellwert-Dichte der ganze Dendrit von einer Wellenfront durchlaufen wird, die praktisch beliebig weit propagieren könnte. Dieser Schwellwert liegt umso niedriger, je größer das ER ist, sodass offenbar die transmembrane Transportleistung für die Auslösung einer stabilen Welle entscheidend ist. (Abbildung leicht modifiziert aus [16] übernommen.)

groß ist die Steigung der Laufweite-Funktion zuletzt, dass man von der Existenz einer singulären RyR-Dichte sprechen kann, unterhalb derer die Calcium-Signale eine endliche Laufweite aufweisen, oberhalb derer aber stabile Calcium-Wellen durch den gesamten Dendriten propagieren. In Anbetracht der Tatsache, dass Dendriten nicht beliebig lang sind, sondern typischerweise eine Länge im Bereich von bis zu einigen Hundert Mikrometern aufweisen, und dass die in Abb. 6.4 dargestellten Graphen in der Nähe des Schwellwerts extrem steil sind, kann davon ausgegangen werden, dass Calcium-Wellen bei RyR-Dichten oberhalb dieses Schwellwertes beliebig weit laufen. Solche Wellen sollen im Folgenden als *stabile* Wellen bezeichnet werden, da sie tatsächlich aus einer stabilen Wellenfront bestehen, die den Dendriten durchläuft (s. etwa Abb. 6.2A), während vorher terminierende Wellen *abbrechend* genannt werden sollen.

Der Schwellwert für Stabilität hängt, wie ebenfalls in Abb. 6.4 abzulesen ist, von der Größe des ERs ab. Je größer dessen Radius ist, desto geringere Ryanodin-Rezeptordichten sind vonnöten, um stabile Calcium-Wellen hervorzurufen. Dies legt den Schluss nahe, dass für stabile Calcium-Wellen die Transportleistung, also die

Menge Calciums, die pro Zeit aus dem ER ins Cytosol abgegeben werden kann, entscheidend ist. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt eine Studie über durch IP₃R-Kanäle ausgelöste Calcium-Wellen [31], die allerdings keine Puffer im Cytosol berücksichtigt.

Die Dynamik der abbrechenden Wellen ist – gleichwohl dies hier nicht im Fokus steht – nicht ohne Bedeutung. So könnten etwa die lokalisierteren Calcium-Signale abbrechender Wellen eine Rolle im sogenannten synaptischen »Crosstalk« spielen, also dem Zusammenspiel einzelner Synapsen innerhalb komplexer räumlicher elektrischer Anregungsmuster, wenngleich kürzlich erschienene Arbeiten [34, 35] darauf hindeuten, dass hierzu andere Botenstoffe genügen, welche allerdings wiederum lokal in dendritischen Spines calciumabhängig gebildet werden.

Mit Blick auf die Signalgebung zwischen Synapse und Zellkern aber sind vor allen Dingen stabile Wellen von Interesse, die dazu in der Lage sind, die oft große Distanz zwischen dem Ort synaptischer Aktivität und dem Soma zu überwinden. Diese wurden daher noch genauer studiert.

6.1.3 Geschwindigkeit von Calcium-Wellen

Bei Betrachtung der Darstellung der Calciumprofile einer stabilen Welle zu verschiedenen Zeitpunkten in Abb. 6.2 drängt sich die Ahnung auf, dass sich stabile Wellen – nach einer kurzen Stabilisierungsphase während ihrer Auslösung – gleichförmig, wie von einer laminaren Konvektionsströmung mit konstanter Geschwindigkeit getragen, den Dendriten entlang bewegen. Um zu untersuchen, ob dies tatsächlich der Fall ist, wurde die jeweils aktuelle Position der Wellenfront (definiert als die am weitesten rechts gelegene axiale Koordinate, an der die Ryanodin-Rezeptoren eine Öffnungswahrscheinlichkeit von mindestens 0.1 haben) in den Simulationen in jedem Zeitschritt erfasst. Aus diesen Daten wurde die Momentangeschwindigkeit der Wellenfront zu jedem Zeitpunkt mittels diskreter Differentiation (in Form eines Filters) bestimmt.

Abb. 6.5 visualisiert die so bestimmte Geschwindigkeit der Wellenfront für einen Dendriten vom Radius $R = 200$ nm mit ER-Radius $r = 50$ nm, bzw. $r = 44$ nm und einer RyR-Dichte $\rho = 4 \mu\text{m}^{-2}$, also für die stabile Welle aus Abb. 6.2B sowie eine leicht abgewandelte Version, welche die Welle abbrechend macht. Darin wird ersichtlich, dass sich die stabile Wellenfront (die hier beispielhaft für alle stabilen Wellen steht), tatsächlich mit konstanter Geschwindigkeit durch den Dendriten fortbewegt, während die abbrechende Welle nach und nach langsamer wird, ehe sie ganz zum Erliegen kommt.

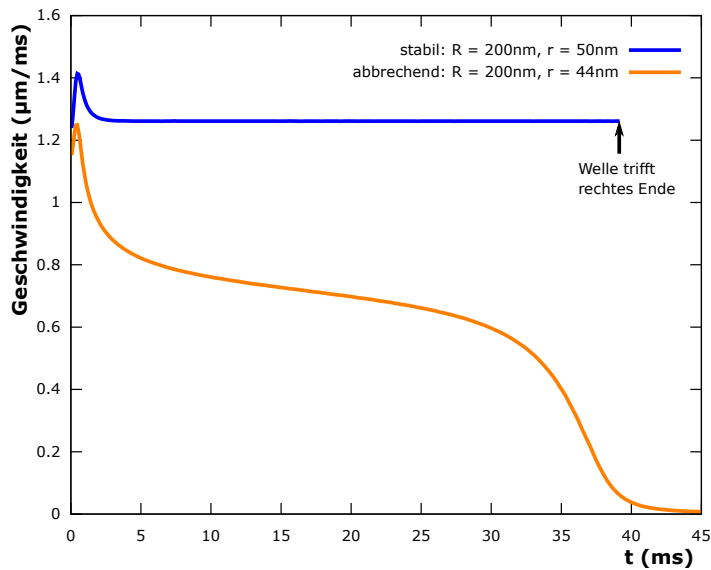


Abbildung 6.5: Laufgeschwindigkeiten der Wellenfronten in einem stabilen und in einem abbrechenden Regime. Beide Calcium-Signale wurden auf einem Dendriten vom Radius 200 nm bei einer RyR-Dichte von $4.0 \mu\text{m}^{-2}$ ausgelöst. Nach einer kurzen Initialisierungsphase bewegt sich die stabile Welle (blau) mit konstanter Geschwindigkeit, während die abbrechende Welle (orange) immer langsamer wird, bis sie ganz zum Erliegen kommt.

Es stellt sich die Frage, wie die konstante Laufgeschwindigkeit der stabilen Calcium-Wellen von der Größe des ERs und der Dichte der Ryanodin-Rezeptoren in dessen Membran abhängt. Wenig überraschend steigt sie mit beiden Parametern (wie Abb. 6.6 zeigt), da eine Erhöhung beider Parameter jeweils zu einer stärkeren Calcium-Flussdichte über die Membran führt, was die axialen Konzentrationsgradienten im Cytosol vergrößert, die wiederum direkt die Ausbreitung der ins Cytosol entlassenen Calciumionen beschleunigt, welche wohlgernekt rein diffusiver Natur ist. Der Zusammenhang zwischen Laufgeschwindigkeit und RyR-Dichte ist annähernd linear für RyR-Dichten, die deutlich über dem jeweiligen Stabilitätsschwellwert für den ER-Radius liegen. Die Proportionalitätskonstante scheint dabei weitestgehend unabhängig vom ER-Radius zu sein.

6.1.4 Stabilitätsschwellwert für Calcium-Wellen

Bisher sind nur dünne Dendriten mit Radius 200 nm untersucht worden. Zu gegebenem ER-Radius gibt es dort einen Schwellwert für die RyR-Dichte, oberhalb dessen Calcium-Wellen stabil sind. Umgekehrt ist davon auszugehen, dass es zu gegebener RyR-Dichte einen ebensolchen Schwellwert für den ER-Radius gibt. Um herauszufinden, ob dieser Schwellwert für Dendriten beliebiger Größe existiert, wurden Simulationen auf Dendriten mit Radien von 100 nm bis 1 μm in Schritten von 100 nm durchgeführt. Es stellt sich heraus, dass die Auslösung von Calcium-Wellen in allen Dendritengrößen ähnlich funktioniert. Insbesondere existieren für alle Größen abbrechende und stabile Wellen und es gibt Schwellwerte für den ER-Radius

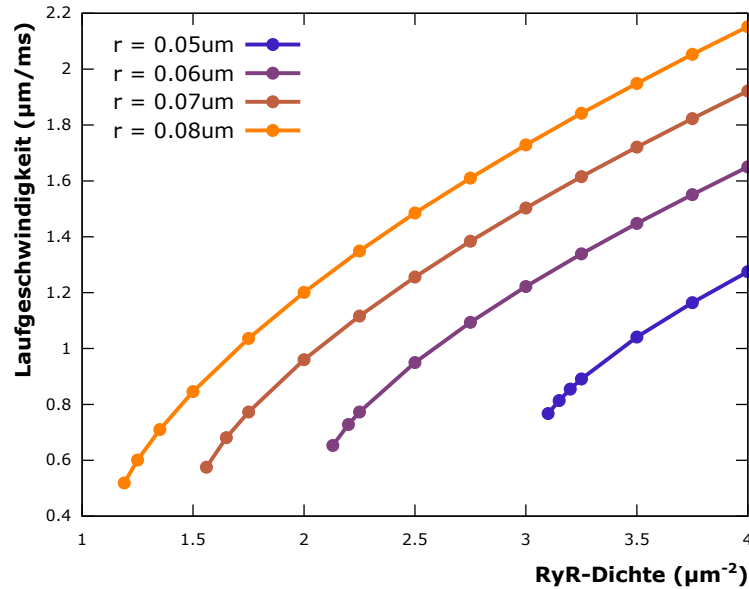


Abbildung 6.6: Laufgeschwindigkeit stabiler Calciumwellen bei vier ER-Radien als Funktion der Ryanodin-Rezeptordichte (Dendritenradius jeweils 200 nm). Die Geschwindigkeit der Wellenfront wächst mit zunehmendem ER-Radius sowie zunehmender RyR-Dichte. Der Zusammenhang mit der RyR-Dichte ist annähernd linear für Dichten, die deutlich über dem Stabilitätsschwellwert liegen. Eingezeichnet sind Geschwindigkeiten für RyR-Dichten, die jeweils knapp über diesem Schwellwert beginnen. (Abb. leicht modifiziert übernommen aus [16].)

(oder die RyR-Dichte), die beide Regime voneinander trennen.

Zur genaueren Untersuchung der Voraussetzungen für stabile Calcium-Wellen wurde für alle zehn Dendritengrößen und acht verschiedene RyR-Dichten zwischen $0.5 \mu\text{m}^{-2}$ und $4.0 \mu\text{m}^{-2}$ ein Bisektionsverfahren durchgeführt, um den Schwellwert für den ER-Radius zu bestimmen. Dabei wurden zunächst ein ER-Radius r_1 , der eine stabile Welle ermöglicht, und ein ER-Radius r_0 , der nur abbrechende Wellen erlaubt, bestimmt. Daraufhin wurde iterativ jeweils eine Simulation mit dem ER-Radius $r = (r_0 + r_1)/2$ durchgeführt und falls sich dabei eine stabile Welle bildete, wurde die Ersetzung $r_1 := r$ vorgenommen, andernfalls $r_0 := r$. Diese Iteration wurde bei Erreichen einer ausreichenden Genauigkeit abgebrochen. Als Kriterium für die Stabilität einer Welle wurde ausgewertet, ob die Calcium-Konzentration am rechten Ende des $50 \mu\text{m}$ langen Dendriten wesentlich anstieg, also ob eine Calcium-Welle das rechte Ende des Dendriten erreichte. Wie an Abb. 6.4 abzulesen ist, ist dies ein hinreichend gutes Kriterium, solange der Schwellwert nicht mit besonders großer Genauigkeit bestimmt werden soll, was für die Zwecke dieser Untersuchung nicht notwendig war.

Abb. 6.7 zeigt die Schwellwerte zur Auslösung einer stabilen Welle für den ER-Radius, einmal als Funktion der RyR-Dichte, einmal als Funktion des Dendritenradius. Konsistent mit den Ergebnissen für den dünnen Dendriten sind die Schwellwerte umso niedriger, je größer die Ryanodin-Rezeptordichte ist (s. Abb. 6.7A). Allerdings hat es den Anschein, dass die Schwellwerte für sehr große RyR-Dichten nicht gegen Null gehen, sondern gegen einen (vom Dendritenradius abhängigen) echt positiven Grenzwert. Dies ergibt durchaus Sinn – offenbar muss eine Mindestmenge an Calcium im ER vorhanden sein, um im Cytosol eine Welle auszulösen.

Bei wachsender Dendritengröße steigen die Schwellwerte (s. Abb. 6.7B), was darauf zurückzuführen ist, dass im Cytosol radial mehr Raum zur Verfügung steht, in den Calcium hineindiffundieren kann, sobald es aus dem ER freigesetzt ist. Für alle untersuchten RyR-Dichten ist der Zusammenhang zunächst annähernd linear, flacht dann aber (außer für $\rho = 0.5 \mu\text{m}^{-2}$) immer mehr ab, bis ein Grenzwert erreicht wird. Offenbar releviert die Größe eines Dendriten ab einem gewissen Radius kaum noch. Für die Fähigkeit eines Dendriten, eine stabile Calcium-Welle zu unterhalten, ist vielmehr die lokale Dynamik an der ER-Membran entscheidend. Wenn die axiale Diffusion schneller zu einem Forttragen der Welle führt, als die radiale Diffusion signifikante Mengen Calciums bis zur Plasmamembran transportieren kann, ist die tatsächliche Entfernung der Plasmamembran von der ER-Membran belanglos für das Aufrechterhalten einer Calcium-Welle.

Dies könnte biologische Relevanz vor allem in somanahen Dendritenbereichen haben, die typischerweise dicker sind als weiter entfernte. Zur Aufrechterhaltung einer möglichen Calcium-Welle in Richtung Soma würde ein im Vergleich zur Dendritengröße verhältnismäßig kleines ER genügen, während in hier untersuchten dünneren Dendritenbereichen Dendrit-zu-ER-Volumenverhältnisse von 25:1 bis 4:1 (abhängig von der Ryanodin-Rezeptordichte) dazu erforderlich sind. Realistische Größenverhältnisse dürften etwa im Bereich 40:1 bis maximal 10:1 liegen [58], mit Blick auf Rekonstruktionen von [68] sogar eher noch weniger. Somit wäre zur Bildung einer Calcium-Welle in dünnen Dendriten jedenfalls eine große RyR-Dichte (oder höhere Calcium-Konzentrationen im ER als hier angenommen) vonnöten, in dicken Dendriten könnten – bei gleichem Volumenverhältnis – dagegen schon geringere Dichten ausreichen.

Die Kurve für eine Ryanodin-Rezeptordichte von $0.5 \mu\text{m}^{-2}$ in Abb. 6.7B flacht im Gegensatz zu allen anderen abgebildeten nicht mit zunehmendem Dendritenradius ab (auch nicht, wenn man noch deutlich größere Dendriten untersucht). Hierfür sind die mobilen Calcium-Puffer im Cytosol verantwortlich. Bei der geringen RyR-Dichte ist der Transport von Calcium über die ER-Membran zu langsam, sodass die Puffer den allergrößten Teil des Calciums schneller binden als es an weitere RyR-Kanäle andocken und diese öffnen kann. Tatsächlich führt eine Reduktion der cytosolischen

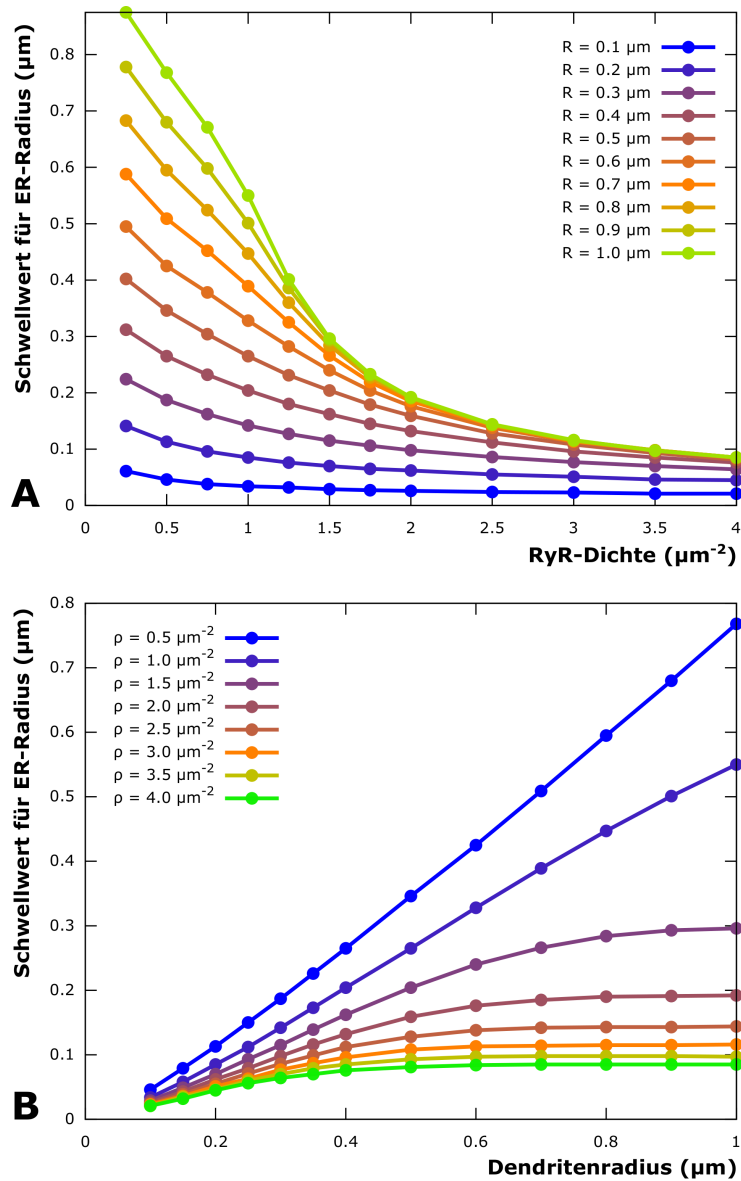


Abbildung 6.7: ER-Radius-Schwellwerte zur Auslösung einer stabilen Welle. A: Für RyR-Dichten zwischen $0.5 \mu\text{m}^{-2}$ und $4.0 \mu\text{m}^{-2}$ als Funktion des Dendritenradius. Mit steigender RyR-Dichte sinkt der zur Bildung stabiler Calcium-Wellen notwendige ER-Radius. Ein minimaler Radius ist aber abhängig von der Dendritengröße immer erforderlich, da eine Mindestmenge an Calcium benötigt wird. B: Für Dendritenradien zwischen $0.1 \mu\text{m}$ und $1.0 \mu\text{m}$ als Funktion der Ryanodin-Rezeptordichte. Mit steigendem Dendritenradius steigt auch der zur Bildung stabiler Calcium-Wellen notwendige ER-Radius, allerdings flacht der für kleine Dendriten annähernd lineare Zusammenhang mit zunehmender Dendritengröße (außer bei der sehr kleinen RyR-Dichte von $0.5 \mu\text{m}^{-2}$) immer mehr ab und erreicht ein Plateau. (Abb. leicht modifiziert aus [16] übernommen.)

Puffer-Konzentration (um den Faktor 10) dazu, dass auch für die niedrigste hier untersuchte Ryanodin-Rezeptordichte ein Plateau im Schwellwert für den ER-Radius bei wachsendem Dendritenradius erreicht wird.

Die ermittelten Schwellwerte liegen auf einer Mannigfaltigkeit im dreidimensionalen Parameterraum, der von Dendriten- und ER-Radius sowie der Ryanodin-Rezeptordichte gebildet wird. Diese lässt sich über den Abstand d zwischen ER- und Plasmamembran grob in drei Regime einteilen, nämlich dasjenige, wo d klein ist (sodass die cytosolische Calcium-Konzentration nahezu radial konstant ist); dasjenige, wo d sehr groß ist (sodass der Dendritenradius nicht mehr releviert); und zuletzt eines, das alle dazwischen liegenden Fälle umfasst.

Kleine Abstände zwischen ER- und Plasmamembran sind besonders in sehr dünnen Dendriten gegeben. Die Verläufe zu den beiden kleinsten ER-Radien in Abb. 6.7A lassen sich deswegen gut mit der Beziehung

$$\frac{\rho(r-b)}{R^2-r^2} = c \quad (6.1)$$

mit den Parametern b, c approximieren, wobei der Ausdruck $\rho(r-b)$ als proportional zur in kurzer Zeitdauer ausströmenden Calcium-Menge angenommen wird und R^2-r^2 proportional zum cytosolischen Volumen ist, in das diese Ionen ausströmen und in dem sie sich annähernd instantan gleichmäßig verteilen.

Große Abstände zwischen ER- und Plasmamembran sind dort gegeben, wo Plateauwerte in Abb. 6.7B angenommen werden. Diese Plateauwerte lassen sich gut durch die Beziehung

$$r = \frac{ac + b\rho}{\rho - c} \quad (6.2)$$

mit den Parametern a, b, c beschreiben. In den Parameter c geht insbesondere die Wirksamkeit des Calcium-Puffers im Cytosol mit ein, sodass für RyR-Dichten unterhalb von c dieses Regime nicht existiert. Für die Puffer-Konzentration, die für die Simulationen verwendet wurde, deren Ergebnisse in Abb. 6.7 dargestellt sind, ergibt sich beim Fitting ein Wert von $0.637 \mu\text{m}^{-2}$ für c , mit nur einem Zehntel der Puffer-Konzentration liegt der Wert bei $0.007 \mu\text{m}^{-2}$, also praktisch bei Null.

Für mittlere Abstände zwischen der Plasma- und der ER-Membran konnte keine einheitliche Beziehung zwischen den drei untersuchten Modellparametern gefunden werden. Das nicht einfach zu beschreibende radiale Diffusionsverhalten des aus dem ER ausströmenden Calciums ist dafür verantwortlich und dieses ist der Grund, wieso für die Simulation von dendritischen Calcium-Wellen die radiale Koordinate (und, wo keine Rotationssymmetrie herrscht, alle drei Raumkoordinaten) unbedingt bei der Simulation mit berücksichtigt werden muss.

6.1.5 Diskrete Modellierung der RyR-Kanäle

Ryanodin-Rezeptor-Kanäle erlauben einen sehr starken Calcium-Strom über die ER-Membran. Dafür ist ihre Dichte in der ER-Membran vermutlich deutlich weniger groß als etwa die von IP_3R -Kanälen [12] und erst recht als die von SERCA-Pumpen, die bei wesentlich geringerer Transportleistung erheblich dichter liegen. Für Ryanodin-Rezeptoren wird damit die Annahme einer kontinuierlichen Dichteverteilung zumindest im Fall kleiner ER-Radien und geringer Dichten fragwürdig. Betrachtet man etwa ein ER vom Radius 50 nm bei einer RyR-Dichte von $2\ \mu\text{m}^{-2}$, müssen die Kanäle bei gleichmäßiger Verteilung immerhin in einem Abstand von etwa $1.6\ \mu\text{m}$ in die Membran eingelassen sein. Eine Calciumwelle müsste sich also eher in saltatorischer Weise von Kanal zu Kanal fortpflanzen als wie im kontinuierlichen Modell mit gleichmäßiger Geschwindigkeit durch den gesamten Dendriten zu laufen.

Um den Einfluss dieser Modellgenauigkeit auf die in den vorigen Abschnitten zusammengefassten Ergebnisse der Untersuchung von dendritischen Calciumwellen zu ermesen, wurden Geometrien erzeugt, in denen die einzelnen Kanäle diskret, d.h., in Form von Punkten in der ER-Membran vorlagen. Bei vorgegebenem Radius des ERs und vorgegebener Dichte wurden die Kanäle in gleichmäßigen Abständen verteilt. Abb. 6.8 zeigt die Ausbreitung der Wellenfront für einen Dendritenradius von $0.2\ \mu\text{m}$, einen ER-Radius von 50 nm und gleiche Kanaldichten von $4.5\ \mu\text{m}^{-2}$ im Vergleich des diskreten Modells mit dem kontinuierlichen. Um die Position der Wel-

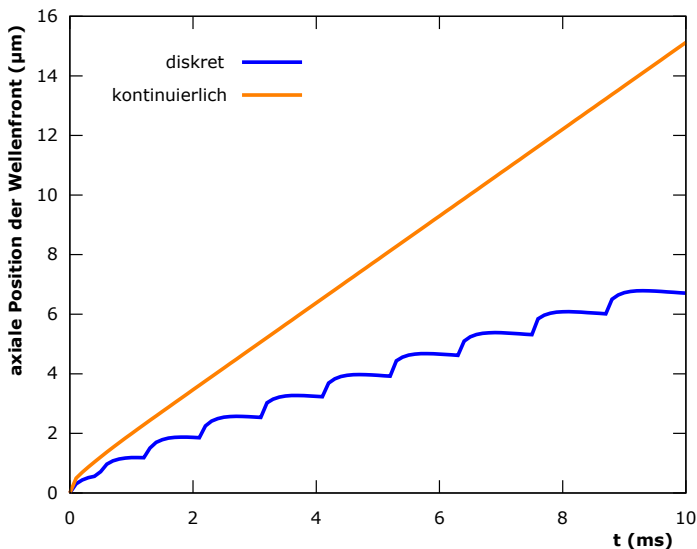


Abbildung 6.8: Ausbreitung der Calcium-Wellenfront bei diskreter und kontinuierlicher Modellierung der Ryanodin-Rezeptorkanäle. Die saltatorische Natur der Ausbreitung bei diskret in die ER-Membran eingelassenen Kanälen ist gut sichtbar.

lenfront auch im diskreten Fall ermitteln zu können, wurde die bis dato von der Öffnungswahrscheinlichkeit der RyR-Kanäle abhängige Definition der Wellenfront-

position geringfügig angepasst und ist hier als die am weitesten rechts gelegene Position definiert, an welcher die Calcium-Konzentration den Wert $0.6 \mu\text{M}$ überschreitet. An der gewellten Form des Graphen für die diskrete Version ist gut zu erkennen, dass die Front sich saltatorisch ausbreitet. Zwischen je zwei Kanälen breitet sich die Wellenfront immer zunächst schnell aus, nämlich bei einsetzender Öffnung des ersten Kanals, dann immer langsamer, während die Diffusion das ausströmende Calcium zum zweiten Kanal transportiert. Insgesamt ist die Welle dabei langsamer als im kontinuierlichen Modell, weil die Diffusionsgeschwindigkeit mit zunehmendem Abstand zur Quelle des Ausstroms (also einem Kanal) immer geringer wird.

An diesem Beispiel ist bereits erkennbar, dass es erhebliche Unterschiede zwischen Simulationen mit diskret gesetzten und kontinuierlich verteilten Ryanodin-Rezeptorkanälen geben kann. Tatsächlich ist die Calcium-Welle in diesem Fall stabil für das kontinuierliche Modell, während sie im diskreten nicht nur eine deutlich geringere Ausbreitungsgeschwindigkeit hat, sondern (außerhalb des dargestellten Bereichs) sogar zum Erliegen kommt.

Dies wirft die Frage auf, inwieweit die übrigen Ergebnisse der zuvor zusammengefassten Studie zu dendritischen Calcium-Wellen von der Wahl einer kontinuierlichen RyR-Verteilung beeinflusst sind und ob möglicherweise sogar qualitative Resultate bei diskreter Verteilung nicht mehr gelten. Um diese Frage zu untersuchen, wurden Simulationen wie in Abschnitt 6.1.2 sowohl mit diskreten als auch mit kontinuierlichen RyR-Verteilungen bei variabler RyR-Dichte auf drei geometrischen Konfigurationen durchgeführt: einem dünnen Dendriten ($R = 0.2 \mu\text{m}$, $r = 50 \text{ nm}$), einem mittleren ($R = 0.4 \mu\text{m}$, $r = 0.1 \mu\text{m}$) und einem dicken Dendriten ($R = 0.8 \mu\text{m}$, $r = 0.2 \mu\text{m}$). Da der Abstand zwischen je zwei Kanälen bei zunehmendem ER-Radius und gleichbleibender Dichte abnimmt, war davon auszugehen, dass die Größe des ERs für Unterschiede zwischen diskreter und kontinuierlicher Verteilung der Ryanodin-Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt. Deswegen wurden die drei geometrischen Konfigurationen als Vertreter verschiedener Größenklassen prototypisch untersucht.

Dabei hat sich gezeigt, dass bei diskreter Positionierung der RyR-Kanäle die Ausbildung von Calcium-Wellen qualitativ dem gleichen grundsätzlichen Verhalten folgt wie bei kontinuierlicher Modellierung, nämlich dass auch dabei für geringe RyR-Dichten zunächst keine Wellen ausgelöst werden, bei steigender Dichte bilden sich immer weiter reichende abbrechende Wellen, die stabil werden, wenn ein Dichteschwellwert überschritten wird, und sich umso schneller ausbreiten, je weiter die RyR-Dichte über diesem Schwellwert liegt. Abb. 6.9 verdeutlicht dies. Die Lage des Schwellwerts unterscheidet sich allerdings im Fall des dünnen ERs zwischen beiden Modellierungen erheblich. Mit der kontinuierlichen Modellierung treten stabile Wellen bereits bei deutlich zu geringen RyR-Dichten in der ER-Membran auf (um $3 \mu\text{m}^{-2}$ anstatt bei etwa $4.5 \mu\text{m}^{-2}$). Für den mittleren und großen ER-Radius sind

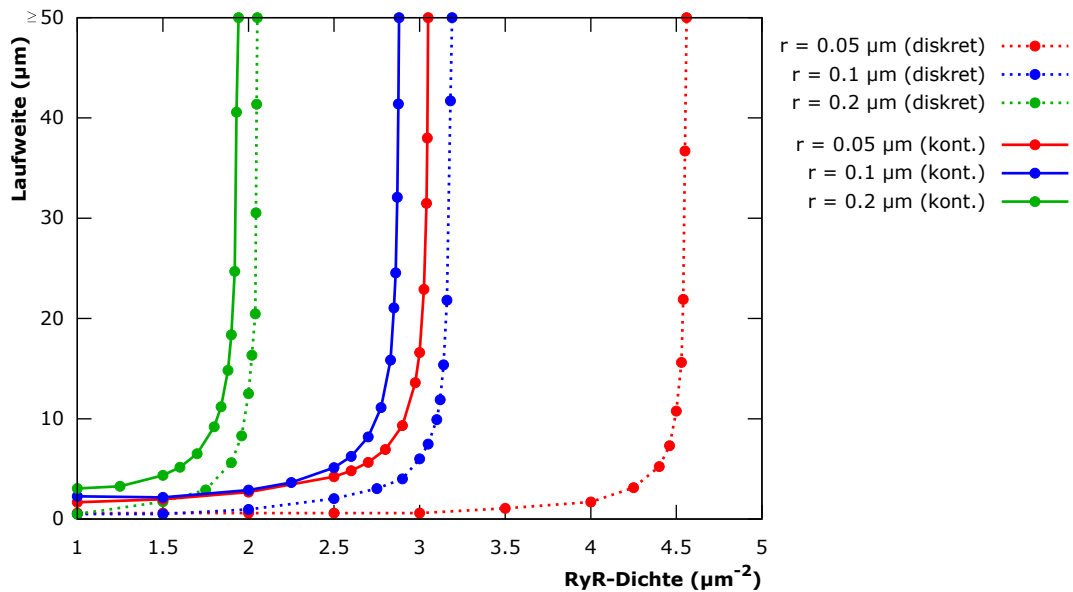


Abbildung 6.9: Vergleich der dendritischen Calciumdynamik bei Wahl einer diskreten (gestrichelte) und einer kontinuierlichen (durchgehende Linien) Verteilung der RyR-Kanäle bei kleinem, mittlerem und großem ER-Radius r . Qualitativ verhält sich die Dynamik in beiden Fällen gleich (Existenz von Stabilitätsschwellen für Calcium-Wellen), doch sind vor allem für das kleine ER die Schwellenwerte deutlich verschoben. Der Unterschied fällt für größere ERs geringer aus, Indiz für die Konvergenz der diskreten Formulierung gegen die kontinuierliche bei schrumpfenden Kanalabständen.

Unterschiede zwar auch auszumachen, bewegen sich allerdings in einer deutlich geringeren Größenordnung, sodass sie bei Berücksichtigung natürlicher Schwankungen in der RyR-Dichte und zu erwartenden Messungenauigkeiten bei deren Bestimmung kaum ins Gewicht fallen dürften. An der Tatsache, dass die Unterschiede mit zunehmendem ER-Radius (und auch, was hier nicht gezeigt ist, mit zunehmender RyR-Dichte) geringer werden, ist auch abzusehen, dass die kontinuierliche Modellierung umso präziser wird, je enger die diskreten Kanäle in der Realität beieinander liegen. Besonders für kleine ER-Radien und geringe Ryanodin-Rezeptordichten aber, das zeigt diese Untersuchung, ist sie mit erheblichen Ungenauigkeiten behaftet.

6.2 Dendritische Calcium-Dynamik in einem Netzwerk

Nachdem im vorangegangenen Abschnitt grundlegende morphologische Parameter modellhafter Dendriten auf ihren Einfluss auf die Calcium-Dynamik hin analysiert

wurden, sollen abschließend realistischere Geometrien mit wirklichkeitsnäheren Eingangssignalen Gegenstand der Untersuchung sein.

Zu diesem Zweck wurde die Software NeuGen [25] verwendet. Mit statistischen Daten, die ursprünglich aus dem somatosensorischen Kortex von Ratten gewonnen wurden, erlaubt es NeuGen, künstliche, aber realistische kortikale Netzwerke (in Form von Graphen mit Radiusinformation) zu erzeugen, die verschiedenartige Zellen aus mehreren der Schichten enthalten, aus denen der Kortex aufgebaut ist. Wo sich ein Axon und ein Dendrit von zwei verschiedenen Neuronen nahe genug kommen, kreiert NeuGen eine Synapse, sofern dies für die jeweiligen Typen der beiden beteiligten Neuronen zulässig ist. Der Distanzschwellwert für diese Regel der Synapsen-Erzeugung ist ein Parameter, der vom Nutzer gewählt werden kann. Dadurch ist es möglich, die Synapsendichte im Netzwerk zu kontrollieren.

Aus einem solchen Netzwerk kann eine der 1D-Zellen (oder Teile davon, etwa ein kompletter Dendrit) extrahiert und mit einem ER versehen in ein 3D-Rechengitter umgewandelt werden. Für die Calcium-Simulation auf einem solchen großen Gitter wird bei der nötigen Feinheit des Gitters ein Löser mit optimaler Laufzeitkomplexität benötigt. Ein geometrisches Mehrgitterverfahren bietet sich an, da man die Geometrie aufgrund ihrer Anisotropie durchaus grob darstellen und somit sogar einen exakten Löser auf dem Grobgitter verwenden kann. Ein entsprechender Algorithmus wurde im Rahmen dieser Arbeit zum Zwecke der Erzeugung der Geometrie entwickelt. Er erzeugt Grobgittergeometrien aus Quadern, die – mit Ausnahme derjenigen, die an Verzweigungspunkten verwendet werden – allesamt ähnliche Anisotropien aufweisen. Beim Verfeinern der Geometrie zu einer Mehrgitterhierarchie werden diese Quader zunächst mehrfach anisotrop (also nur in axialer Dimension) verfeinert, bis die Elemente der feinsten Gitterstufe isotrop sind. Weitere, reguläre Verfeinerungen sorgen dann dafür, dass auch eine radiale (und anguläre) Verfeinerung erreicht wird, die für die Calcium-Simulation benötigt wird. Damit die Geometrien durch die starke Anisotropie im Grobgitter nicht ihre axiale Auflösung verlieren, wird dabei ein Verfeinerungsprojektor genutzt, der die Dendriten (und Axone) als »Schläuche« um kubische Splines im Raum beschreibt. Auf diese werden bei der Verfeinerung entstehende Vertices relokalisiert, sodass die Dendriten mit zunehmender Verfeinerung eine immer glattere Oberfläche bekommen. Auch die im Inneren des Volumens entstehenden Vertices können mit dieser Methode relokalisiert werden, sodass ein Hexaedergitter mit sehr guten Elementqualitäten entsteht. Eine detailliertere Beschreibung dieses Projektors findet sich in Abschnitt 7.2.1.

Damit liegt eine voll dreidimensional aufgelöste Zelle zur Simulation der Calcium-Dynamik vor, für die auch ein 1D-Äquivalent innerhalb eines großen neuronalen Netzwerks existiert (wie in Abb. 6.10 dargestellt). Da beide, 1D- und 3D-Äquivalent

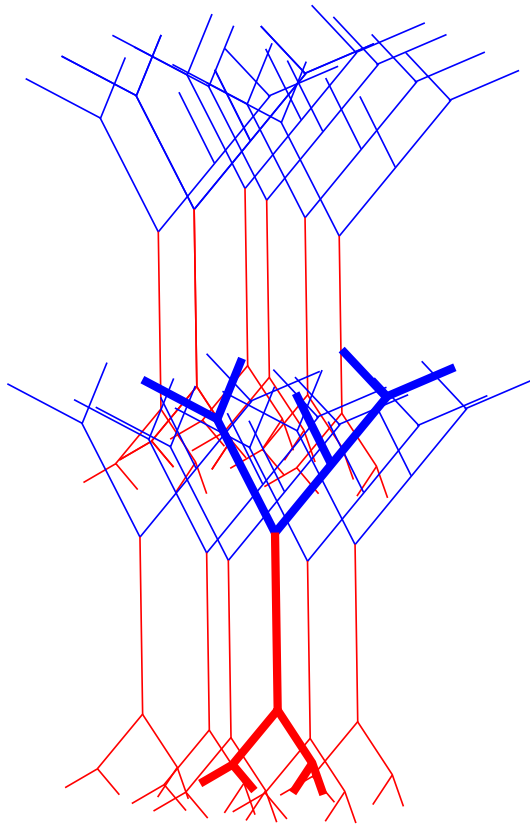


Abbildung 6.10: Schematischer Aufbau einer Simulation der Calcium-Dynamik auf ganzen Neuronen oder Dendriten innerhalb eines aktiven Netzwerks. Das elektrische Verhalten eines Netzwerks von vielen Neuronen wird mithilfe der Kabelgleichung (1D) simuliert. Rote Elemente stellen Axone dar, blaue Dendriten. Zwischen den Dendriten eines Neurons und den Axonen eines anderen Neurons können Synapsen existieren, wo sie sich nahe kommen. Zu einem aus dem Netzwerk extrahierten 1D-Neuron wird eine 3D-Repräsentation konstruiert, die ein ER enthält. Die im Netzwerk berechneten Membranpotentiale und synaptischen Signale werden benutzt, um eine Simulation der Calcium-Dynamik auf der 3D-Zelle mit Randdaten zu versorgen, das heißt, mit synaptischen Calcium-Einströmen samt der zugehörigen Produktion von IP_3 sowie mit Strömen durch spannungsabhängige Calcium-Kanäle.

sich im Raum überdecken, kann eine Zuordnung von Freiheitsgraden beider Geometrien zueinander anhand ihrer Koordinaten erfolgen. Dadurch wird es möglich, das elektrische Verhalten der 1D-Zelle innerhalb des großen Netzwerks zu simulieren und die sich ergebenden Membranpotentiale auf die Plasmamembran der 3D-Zelle abzubilden, um dort damit spannungsabhängige Calcium-Kanäle zu steuern, die einen von zwei wesentlichen Mechanismen darstellen, über die Calcium aus dem extrazellulären Raum ins Cytosol gelangen kann. Der andere wesentliche Mechanismus für einen solchen Einstrom sind Kationen-Kanäle an aktiven Synapsen. Auch diese Ströme können von aktiven Synapsen des 1D-Modells als Flussrandbedingung auf die Plasmamembran der 3D-Geometrie abgebildet werden. Somit ist es möglich, realistische synaptische Aktivität und damit einhergehende elektrische Signale als Randbedingungen für die Simulation der Calcium-Dynamik zu setzen.

Bei der Implementierung der Funktionalität, welche die Abbildung von Synapsenströmen und Membranpotential von der 1D- auf die 3D-Geometrie realisiert und welche in Zusammenarbeit mit dem Studenten Lukas Reinhardt erfolgt ist, war im Besonderen zu beachten, dass sowohl die 1D-Netzwerk- als auch die 3D-Calcium-

Simulation jeweils parallel auf vielen Prozessen durchgeführt wird, sodass zum Austausch der Daten immer auch zwischen den Prozessen kommuniziert werden muss. Diese Kommunikation ist so angelegt, dass nach (Um-) Verteilung der beiden Geometrien zunächst die koordinatenbasierte Zuordnung von 1D-Elementen zu 3D-Elementen stattfindet. Diese Zuordnung wird gespeichert, solange sie valide ist, und in jedem Zeitschritt der Simulation benutzt, um Werte für Membranpotential und, wo erforderlich, Synapsenströme auszutauschen.

Zum Nachweis der prinzipiellen Funktionalität der entwickelten Programmteile wurde in NeuGen ein kortikales Netzwerk von 1200 Neuronen generiert (300 L2/3-Pyramidalzellen, 500 L4-Stellatezellen, sowie je 200 L5A- und L5B-Pyramidalzellen in einer Kolumne mit einer Grundfläche von 0.6 mm x 0.6 mm und einer Tiefe von 1.2 mm). Realistischerweise liegen die Neuronen in solchen kortikalen Kolumnen beim Menschen noch deutlich dichter (um einen zweistelligen Faktor), zur Demonstration der Funktionalität genügt aber die gewählte Dichte. Von der am zentralsten gelegenen Pyramidalzelle aus der L5A-Schicht (wichtige Ausgabe-Schicht) des eindimensionalen Netzwerks wurde eine voll aufgelöste 3D-Darstellung erzeugt (nur Dendriten), die auch ein endoplasmatisches Reticulum als »Kabel im Kabel« enthielt. Als Radius des ERs wurde überall ein Viertel des jeweiligen Radius der Plasmamembran gewählt.

Eine gleichzeitige Simulation der Elektrik des (1D-) Netzwerks und der Calcium-Dynamik eines kompletten Dendriten der daraus extrahierten (3D-) Zelle wurde ohne zusätzliche Verfeinerung der Netzwerkgeometrie durchgeführt. Die 3D-Dendritengeometrie wurde zur Regularisierung der Quader-Elemente global fünffach anisotrop orthogonal zum Dendriten und zusätzlich einmal regulär verfeinert. Als linearer Löser innerhalb des Newton-Verfahrens, das die Nichtlinearitäten im Calcium-Modell behandelt, wurde ein Bi-CGSTAB-Verfahren eingesetzt, das durch ein geometrisches Mehrgitterverfahren mit ILU-Glättung und exaktem Basislöser vorkonditioniert wurde. Die wegen des dedizierten Verfahrens zur Erzeugung des Rechengitters sehr hohe Elementqualität spiegelt sich in sehr guten Konvergenzraten: Die geforderte Defektreduktion von 10^{-6} wurde typischerweise in drei oder vier Iterationen des Bi-CGSTAB-Verfahrens erreicht. Die Simulation wurden parallel auf 384 Prozessoren des Großrechners JUWELS in Jülich ausgeführt.

Abb. 6.11 zeigt eine Visualisierung der Simulation. Nach etwa 3 ms haben einige Synapsen, die als Signalgeber des Dendriten fungieren, gefeuert. Dort strömt Calcium durch die PSD in die Zelle ein. Ursprünglich durch Synapsen von Neuronen in Layer 4 der kortikalen Kolumne ausgelöst, benötigt die neuronale Aktivität diese Zeit, um durch die interne synaptische Verschaltung bis zur untersuchten Zelle in Layer 5A vorzudringen. Das Feuern der Synapsen führt zur Auslösung eines Aktionspotentials, das nicht nur durch das Axon, sondern auch rückwärts, aber schwächer

werdend, durch die Dendriten propagiert, wodurch dort befindliche spannungsabhängige Calcium-Kanäle besonders in der Nähe des Somas (in der Abbildung ganz links mittig) aktiviert werden, was nach etwa 6 ms im Calcium-Signal sichtbar wird. Währenddessen bilden sich um die aktiven Synapsen, Wellenfronten sowohl in Richtung Soma als auch in Richtung distalerer Regionen aus, die sich nach und nach durch die gesamte Zelle ausbreiten. Nach 20 ms weist in der Simulation bereits ein Großteil des Dendriten hohe Calciumkonzentrationen durch Ausstrom aus dem ER auf. Nach 100 ms ist die gesamte Zelle von den Calcium-Wellen durchlaufen worden und in weiten Bereichen ist die Calciumkonzentration bereits wieder auf ein deutlich niedrigeres Niveau abgefallen.

Es ist anzumerken, dass der gewählte (radiale) Verfeinerungsgrad für eine exakte Simulation der Calcium-Dynamik bei Vorhandensein von RyR-Kanälen in der ER-Membran nicht ausreichend ist, wie eine in dieser Arbeit nicht dargelegte Untersuchung der Gitterkonvergenz nahelegt, die im Zusammenhang mit den in Abschnitt 6.1 behandelten Simulationen durchgeführt wurde. Die Stabilität und Reichweite von ausgelösten Calcium-Wellen kann durch die mangelnde Verfeinerung stark fehlerbehaftet sein (üblicherweise zu große Reichweite). Um Rechenressourcen zu sparen, ist für eine genaue Simulation eine adaptive Verfeinerungsmethode angezeigt, weil in den sich vor allen Dingen zu Beginn der Simulation über weite Bereiche erstreckenden Zonen, in denen keine Calcium-Aktivität stattfindet, ein sehr geringer Verfeinerungsgrad genügt, während vor allem in der Nähe der fortlaufenden Wellenfronten eine hohe radiale (und axiale) Auflösung benötigt wird. Hierfür können residuenbasierte Fehlerschätzer benutzt werden, die von den für die Simulationssoftware UG 4 implementierten Modellen der an der Calcium-Dynamik beteiligten Mechanismen unterstützt werden. Ein adaptives, anisotropes paralleles Mehrgitter birgt allerdings etliche technische Tücken, weshalb eine solche Simulation an dieser Stelle (leider!) ausgespart bleibt.

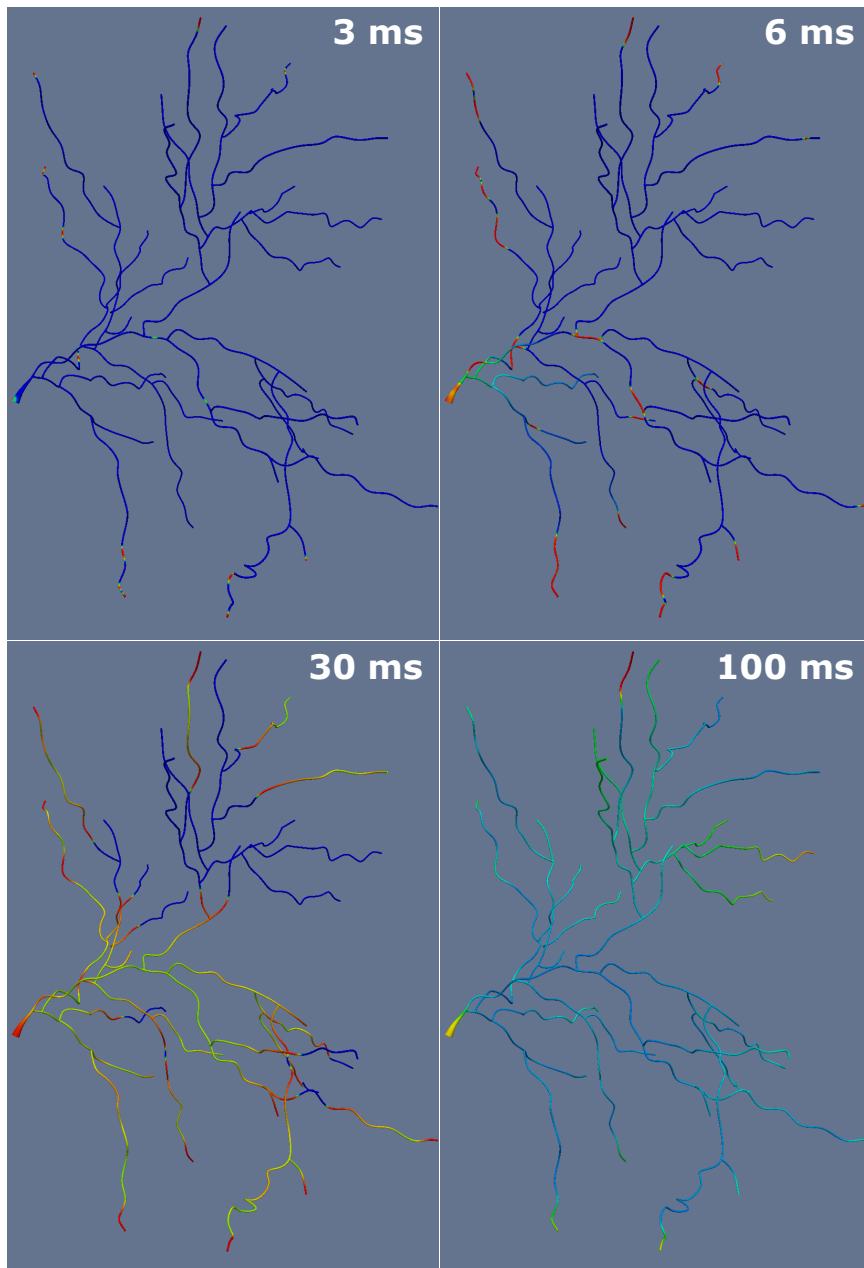


Abbildung 6.11: 3D-Simulation der Calcium-Dynamik auf einem kompletten Dendriten innerhalb eines aktiven Netzwerks. Nach 3 ms ist der Calcium-Einstrom durch mehrere aktivierte Synapsen sichtbar, nach 6 ms der Einstrom durch spannungsabhängige Calcium-Kanäle, die in der Nähe des Somas durch das dort ausgelöste Aktionspotential aktiviert werden. In der Folge durchqueren mehrere Wellenfronten das gesamte Neuron. Am Ende der Simulation, nach 100 ms, ist die Calcium-Konzentration in weiten Teilen des Dendriten bereits wieder auf niedrigere Niveaus zurückgekehrt.

7 Implementierung

Sämtliche Funktionalität für Simulationen der elektrischen neuronalen Signale sowie der Calcium-Dynamik wurde innerhalb des in C++ implementierten numerischen Frameworks UG 4 entwickelt [65]. Dieses ist unter Version 3 der GNU Lesser General Public License veröffentlicht und umfasst vorgefertigte numerische Kernfunktionalität zur Erzeugung, Manipulation und Verfeinerung von unstrukturierten (Mehr-)Gittern; zur Diskretisierung partieller Differentialgleichungen mit verschiedenen Methoden (Finite-Volumen, Finite-Elemente) und Wahlmöglichkeiten für Art und Ordnung von Ansatzfunktionen [66]; sowie zur effizienten Lösung der dabei entstehenden Gleichungssysteme mithilfe etlicher Löser, insbesondere eines geometrischen Mehrgitterlösers, der auf adaptive parallele Gitter ausgelegt ist [56, 57]. Die Parallelisierung (beim Diskretisieren und Lösen) wird in UG 4 durch die Aufteilung des Rechengitters auf die beteiligten Prozesse und eine Art inexaktes Block-Jacobi-Verfahren in den Glättern, bzw. Vorkonditionierern realisiert und ist mithilfe des Message Passing Interface Standards (MPI) implementiert. Nahezu optimale Skalierungseigenschaften für massiv-parallele Rechnungen auf Großrechnern sind nachgewiesen ([37, 57]).

UG 4 ist so konzipiert, dass es Strukturen bereitstellt, die unabhängig von der konkreten Anwendung in vielen Zusammenhängen zur Modellierung und Simulation benötigt wird. Problemspezifische Funktionalität, wie etwa besondere Diskretisierungen oder auch Messmethoden, kann in Plugins hinzugefügt werden. In Form eines solchen Plugins ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit in Kollaboration mit den Kollegen Martin Stepniewski und Stephan Grein und unter Partizipation verschiedener Studenten eine große Sammlung von Funktionalität spezifisch für Simulationen im Bereich der Neurowissenschaften entstanden. Diese reicht von Funktionen zur Erzeugung parametrisierter Neuron-Morphologien (wie beispielsweise in [18] beschrieben), über die Diskretisierung zahlreicher Modelle für Transmembranstrommechanismen sowie häufig auftauchender Modellgleichungen wie etwa der 1D-Kabelgleichung [17] bis hin zu auf die besonderen Notwendigkeiten bei der Verteilung von Neuronengittern zugeschnittenen Gebietspartitionierungs- und Lösungsmethoden. Teile dieser Funktionalität, die im Kontext dieser Arbeit als besonders bedeutend oder interessant erscheinen, sollen in diesem Kapitel genauer vorgestellt werden.

7.1 Transmembranmechanismen

Eine zentrale Komponente praktisch jeder Simulation neuronaler Aktivität ist der Transport von Ionen, insb. von K^+ , Na^+ , Cl^- und Ca^{2+} , über Membranen – sei es die das Neuron zum Außenraum hin umschließende Plasmamembran, die ER-Membran oder eine der beiden Membranen der Mitochondrien. Jede Form von neuronaler Signalgebung, die in dieser Arbeit untersucht wurde, hängt wesentlich davon ab, wie diese Ionen über Membranen strömen und so Veränderungen in der Konzentration, bzw. im Potential im Innenraum der Zelle hervorrufen.

Der Grundstein für die Realisierung solcher Transmembranströme innerhalb des UG 4 Frameworks wurde bereits in [15] gelegt. Dabei wurde eine Klasse für die Diskretisierung von Flussdichten über Mannigfaltigkeiten entwickelt, die von Unbekannten auf beiden Seiten der Mannigfaltigkeit abhängen können. Von dieser leiteten spezialisierte Klassen für IP_3R - und RyR -Kanäle sowie SERCA-Pumpen ab. Für Mechanismen in der Plasmamembran wurde darin derweil eine eigene Basisklasse verwendet, da der Außenraum nicht mitsimuliert wurde und Unbekannte, von denen die Ströme abhängen, damit nur auf der cytosolischen Seite der Membran bekannt waren, während sie auf der extrazellulären Seite fest in den Code programmiert waren. Diese Tatsache war unbefriedigend, insofern die Transportmechanismen unabhängig davon, ob sie auf einem äußeren oder inneren Rand der simulierten Morphologie liegen, gleich funktionieren und dies deshalb für die Implementierung auch keine Rolle spielen sollte. Außerdem sollte die Implementierung auf Situationen, in denen der Außenraum mit berücksichtigt wird und die nötigen Unbekannten dort verfügbar sind, verallgemeinert werden. Ferner war es wünschenswert, die Implementierung von der Wahl der in der Simulation gewählten Einheiten unabhängig zu machen, damit jeder Nutzer in Einheiten, die für das jeweils zu lösende Problem günstig sind, rechnen könne. Zuletzt wurde angestrebt, dass ein Transportmechanismus nicht doppelt implementiert werden muss, wenn er sowohl in einer volldimensionalen Simulation als auch in einer Kabelapproximation eingesetzt werden soll.

Es entstand deshalb für die vorliegende Arbeit eine neue Konzeption des Membrantransports, welche den drei Anforderungen gerecht wird. Sie beruht nach wie vor auf der in [15] entwickelten Diskretisierungsklasse für den Transmembranstrom, aber die Hierarchie der davon ableitenden oder damit zusammenspielenden Klassen ist eine andere. Sie soll hier auch zur Dokumentation für nachfolgende Nutzer der Software beschrieben werden.

Zunächst wird konzeptuell klar zwischen der Modellierung der Transportmechanismen und der Diskretisierung der Transmembranströme unterschieden. Dabei wird jedes Modell für einen Transportmechanismus von einer separaten Klasse abgebildet. Diese Modellklassen müssen vor allen Dingen eines leisten, nämlich den Strom durch

einen einzelnen Kanal oder eine einzelne Pumpe in Abhängigkeit von allen zu berücksichtigenden Größen berechnen. Diesen dann in eine räumliche Diskretisierung einzubinden, gehört nicht mehr zu ihren Aufgaben und wird von entsprechenden Diskretisierungsklassen übernommen.

Da die Mechanismen, die einen Ionen-Austausch über die Membran ermöglichen, auf ähnlichen Prinzipien beruhen, liegt es nahe, bei der (objektorientierten) Implementierung eine Schnittstelle zu definieren, die gemeinsame Eigenschaften aller Mechanismen erfasst. Eine solche Schnittstelle wurde in Zusammenarbeit mit Martin Stepniewski unter dem Namen `IMembraneTransporter` definiert. Von ihr können Klassen ableiten, welche die Implementierung einzelner Mechanismen zum Membrantransport realisieren. Sie deklariert eine Reihe von Methoden, die von jeder abgeleiteten Klasse zu implementieren sind:

- `calc_flux`: Diese Methode berechnet in Abhängigkeit aller dazu notwendigen Größen den Strom (oder die Ströme, wenn mehr als ein Stoff fließt) durch eine einzelne Einheit des zugrundeliegenden Transmembranstrommechanismus, also einen einzelnen Kanal oder eine einzelne Pumpe.
- `calc_flux_deriv`: Diese Methode berechnet die partiellen Ableitungen nach allen Unbekannten der zuvor genannten Ströme.
- `n_dependencies`: Anzahl der Unbekannten, von denen der Strom abhängig ist.
- `n_fluxes`: Anzahl der strömenden Stoffe.
- `flux_from_to`: Definiert, von wo nach wo die einzelnen Ströme fließen. Handelt es sich etwa um einen Calciumstrom vom ER ins Cytosol, gibt diese Methode die Indices der Unbekannten für die Calcium-Konzentration in ER und Cytosol zurück.
- `name`: Name des Transmembranstrommechanismus.

Damit stellt die Membrantransporter-Basisklasse eine Art Schablone zur Verfügung, die es einem Anwender ermöglicht, die Funktionalität eines neuen Mechanismus in kurzer Zeit zu programmieren. Darüber hinaus können Overrides für einige Methoden definiert werden, vor allen Dingen für die Methode `prep_timestep`, die es erlaubt, Aktionen zu definieren, die vor jedem Zeitschritt durchgeführt werden sollen, was besonders für Kanäle mit inneren Zuständen interessant ist, die vor jedem Zeitschritt ggf. aktualisiert werden müssen (s. Abschnitt 7.1.1).

Die Basisklasse `IMembraneTransporter` übernimmt überdies Aufgaben, die für alle Membrantransporter gleichermaßen benötigt werden. Dazu gehört das korrekte Skalieren aller Unbekannten und der berechneten Flüsse und die Bereitstellung von

Methoden, die dem Nutzer ermöglichen, die entsprechenden Skalierungsfaktoren zu bestimmen. Außerdem gestattet sie es, anstelle einer für einzelne Mechanismen benötigten Unbekannten einen konstanten Wert zu setzen. Damit wird es möglich, einen Mechanismus, der etwa die Konzentrationen von Calcium auf beiden Seiten der Plasmamembran benötigt, unabhängig davon zu benutzen, ob der Außenraum simuliert wird oder nicht.

Eingebettet in eine dreidimensionale Simulation werden die Transportmechanismen durch eine auf einer Membran-Mannigfaltigkeit definierte Diskretisierungs-klassse `MembraneTransportFV1`, die speziell für Transmembranstromdichten vorgesehen ist, die durch beliebige Mechanismen hervorgerufen werden. Sie leitet ab von der in [15] definierten Klasse `FV1InnerBoundaryElemDisc`. Zur Definition des von ihr vermittelten Transmembranstroms muss einer Instanz von `MembraneTransportFV1` ein Objekt vom Typ `IMembraneTransporter` zugeordnet werden. Zudem muss die Dichte dieses Mechanismus (Kanaldichte / Pumpendichte) in der Membran angegeben werden. Objekte der Klasse `MembraneTransportFV1` berechnen dann in einem Finite-Volumen-Diskretisierungsverfahren die Flussdichten über die Membran, die durch die ihnen zugeordneten Membrantransporter bei den gegebenen Dichten hervorgerufen werden. Eine ähnliche Klasse steht für die Einbettung von Kanälen und Pumpen in ein 1D-Kabelmodell mit `MembraneTransport1d` zur Verfügung. Dieses leitet – wie `FV1InnerBoundaryElemDisc` – direkt vom zentralen Diskretisierungs-interface von UG 4 `IElemDisc` ab. Das Zusammenspiel und die Hierarchie der am Membrantransport beteiligten Klassen ist in Abb. 7.1 zur Übersicht dargestellt.

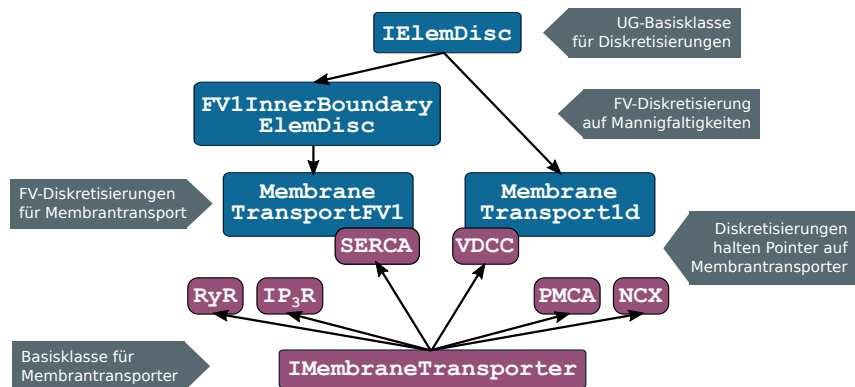


Abbildung 7.1: Konzept der Implementierung von Transmembranströmen. Klassen zur Diskretisierung (blau) und zur Modellierung von Membrantransportmechanismen (magenta) werden konsequent unterschieden. Die Diskretisierungsobjekte berechnen Beiträge zu Defekt und Matrix mithilfe der Methoden des ihnen zugeordneten Membrantransporters und einer vom Nutzer gesetzten Transporterdichte. Ein Kanalobjekt kann als Mechanismus sowohl in volldimensionalen als auch in dimensionsreduzierten Kabel-Diskretisierungen eingesetzt werden.

7.1.1 Behandlung von Markov-Zuständen

Viele Beschreibungen, insbesondere für Ionenkanäle, sind in Form eines Markov-Modells gegeben. Dies ist beispielsweise für Ryanodin-Rezeptorkanäle und spannungsabhängige Kanäle mit dem Borg-Graham-Modell der Fall. Zur Simulation benötigt man dann zusätzliche Unbekannte für die Zustände, in denen sich der Kanal befinden kann. Diese Unbekannten werden von Systemen von linearen gewöhnlichen Differentialgleichungen (in der Zeit) bestimmt, die sich leicht lösen lassen. Hierzu hat man in UG 4 (mindestens) zwei verschiedene Möglichkeiten:

1. Attachment-Methode: In UG 4 ist die Möglichkeit vorgesehen, an Objekte des Gitters, also an Knoten, Kanten, Flächen und Volumina, Daten anzuhängen. Diese sogenannten *Attachments* können genutzt werden, um Elementen der Membranen (oder auch Vertices in den Membranen) die Zustandsunbekannten der Markov-Modellierung anzuhängen. Die Zustandsvariablen in den Attachments können dann in jedem Zeitschritt getrennt von der restlichen Diskretisierung und nur für die Modellklasse zugänglich von dieser aktualisiert werden. Dies geschieht über die Methode `prep_timestep` der Basisklasse, die vor jedem Zeitschritt aufgerufen wird.
2. Ansatzraum-Methode: Die Zustandsvariablen können als zusätzliche Funktionen in den Ansatzraum aufgenommen werden. Ihre Gleichungen können dann von einem eigenen Diskretisierungsobjekt innerhalb des globalen Gleichungssystems assembliert werden.

Für den Einsatz der Attachment-Methode spricht, dass sie die nur für den jeweiligen Mechanismus benötigten Zustandsvariablen in der entsprechenden Klasse behandelt und diese für den Anwender nicht sichtbar sind, sodass er sich insbesondere nicht darum kümmern muss, entsprechende Variablen in den Ansatzraum aufzunehmen. Außerdem kann mit dieser Methode die Zeitdiskretisierung der Zustandsvariablen bei Bedarf mit einer kleineren Schrittweite durchgeführt werden, was dann sinnvoll ist, wenn diese Schrittweite deutlich kleiner ist als eine für das globale System ausreichende.

Allerdings hängen die Übergangsraten zwischen den Markov-Zuständen oft von Unbekannten des globalen Systems ab, so zum Beispiel in der Diskretisierung der RyR-Kanäle von der cytosolischen Calcium-Konzentration. Und so ist das eigentlich gewöhnliche Differentialgleichungssystem der Kanalzustände an ein System partieller Differentialgleichungen gekoppelt. Die Abhängigkeit von solchen Systemunbekannten kann mit der Attachment-Methode nur explizit aufgelöst werden, da die Zustände nur vor jedem Zeitschritt mit der dann jeweils gültigen Lösung des partiellen Differentialgleichungssystems aktualisiert werden. Dadurch können sehr restriktive

Zeitschrittweitenbedingungen notwendig werden, was es zu vermeiden gilt. In solchen Situationen ist der Einsatz der Ansatzraum-Methode angezeigt, denn mit ihr können die Kopplungen zwischen Markov-Zuständen und den übrigen Unbekannten voll-implizit aufgelöst werden.

7.2 Geometrieerzeugung

Ein nicht zu unterschätzender Teil der Simulation ist die Wahl einer guten Grobgittergeometrie und einer adäquaten Verfeinerung. Im Rahmen eines geometrischen Mehrgitterverfahrens ist dabei darauf zu achten, dass die Elemente des Gitters möglichst regulär sind, denn je größer etwa das Verhältnis von Um- zu Inkreisradius eines Elements ist, desto schlechter ist die Konvergenzrate. Gleichzeitig ist es wünschenswert, dass das Grobgitter einerseits so grob wie möglich ist, damit es wenige Unbekannte enthält und ein exakter Basislöser darauf schnell ausgeführt werden kann; andererseits müssen wesentliche Eigenschaften der räumlichen Ausdehnung der untersuchten Neuronmorphologie in der Geometrie erfasst sein. Oft sind dies widerstreitende Ziele und gerade bei Simulationen von ganzen Neuronen sind einige Kunstgriffe vonnöten, um sie miteinander zu vereinbaren. Es ist allerdings nötigenfalls auch möglich, anstatt eines direkten Basislösers einen iterativen Löser (etwa ein algebraisches Mehrgitterverfahren) zu benutzen, falls die Größe des Grobgitters nicht weit genug reduziert werden kann, dass ein direkter Löser darauf in akzeptabler Zeit angewandt werden kann.

Einfache Geometrien wie etwa diejenigen für Modellproblem 1 können mithilfe der nutzerfreundlichen Software ProMesh [55, 56] erzeugt und manipuliert werden. Zur parametrisierten Erzeugung von Geometrien, wie sie für die Simulationen von Calciumwellen in Abschnitt 6.1 benötigt werden, ist es dagegen von Vorteil, eine eigene Routine zu schreiben, welche die Grobgittergeometrie automatisiert mithilfe der von UG 4 zur Verfügung gestellten Funktionen auf Codeebene erstellt. Auch für kompliziertere, dreidimensionale Geometrien ist ein solcher Ansatz empfehlenswert. Ein solcher Ansatz ist etwa in [18] beschrieben.

7.2.1 Einsatz von Projektoren

Speziell für die dreidimensionalen Simulationen der Modellprobleme 2a, 2b, und 3 in den Abschnitten 4.2, 4.3 und 4.5 war es zur akkuraten Darstellung der Plasmamembranen erforderlich, die Zylinderform der Neuronen ausreichend fein aufzulösen, da sonst für einen Vergleich mit dem eindimensionalen Kabelmodell zu

wenig Membranoberfläche existiert hätte, was die Ergebnisse verfälscht hätte. Allerdings war es nicht notwendig, dafür das Grobgitter entsprechend fein aufzulösen. Vielmehr wurden auf einer im Grobgitter sechseckigen axialen Querschnittsfläche die in UG 4 verfügbaren Verfeinerungsprojektoren verwendet. Diese bieten die Möglichkeit, bei der Verfeinerung der Grobgitterstruktur entstehende neue Knoten auf eine Modelloberfläche (also etwa die Mantelfläche eines Zylinders) zu verschieben. Liegen schon die Grobgitterknoten auf der Modelloberfläche, wird diese mit zunehmender Verfeinerung immer besser approximiert. Dabei ist allerdings zu beachten, dass durch die Verschiebung von Knotenkoordinaten auch die anliegenden Elemente verzogen werden. Dies kann zur Minderung der Elementqualität führen, im schlimmsten Fall können sich Elemente sogar gegenseitig oder selbst schneiden. Daher muss darauf geachtet werden, dass bereits im Grobgitter die Modelloberfläche, auf welche die Knoten projiziert werden, einigermaßen gut approximiert wird, sodass die Projektionen die Lage der im Verfeinerungsprozess neu entstehenden Knoten nur mehr geringfügig korrigieren, bzw., dass die angrenzenden Raumelemente die Knoten so verbinden, dass sie durch deren Verschiebung nicht stark deformiert werden. Dieses war aber in den Simulationen der elektrischen Modellprobleme ohne großen Aufwand möglich.

Man bemerke, dass durch das Verschieben von Knoten in verfeinerten Gitterstufen die Mehrgitterhierarchie gestört wird. Die Ansatzräume der einzelnen Level des Mehrgitters enthalten nicht mehr die Ansatzräume der jeweils darunter liegenden Levels. Dies wurde jedoch für alle Simulationen in dieser Arbeit bei der Berechnung von Restriktion und Prolongation nicht berücksichtigt, da, wie sich herausstellt, die Konvergenzraten des Mehrgitterverfahrens

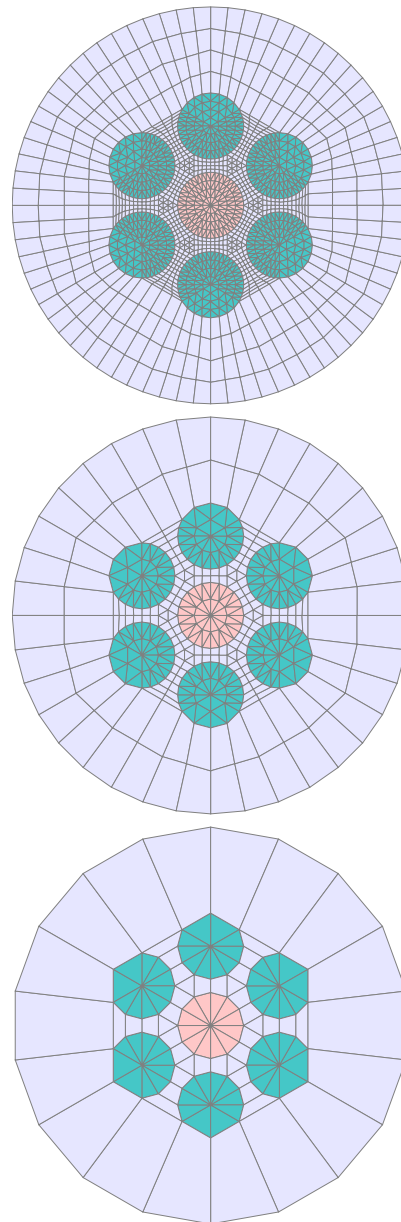


Abbildung 7.2: Einsatz von Zylinderprojektoren für Modellproblem 3. Axialer Querschnitt durch Grobgitter sowie erste und zweite Verfeinerungsstufe.

dennoch sehr gut sind. Die dabei in Kauf genommenen Fehler werden ohnehin mit zunehmender Gitterfeinheit immer geringer.

Für die zylindersymmetrischen Plasmamembranformen des Modellproblems 3 in Abschnitt 4.5 wurde der in UG 4 bereits vorimplementierte `CylinderProjector` benutzt. In Abb. 7.2 sind drei verschiedene Verfeinerungsstufen der verwendeten Geometrie bei Benutzung der Zylinderprojektoren für alle sieben Axonen im Querschnitt veranschaulicht. Für die elliptischen Zylinderaxone in Modellproblem 2a (Abschnitt 4.2) wurde ein eigener Projektor definiert – dies ist ohne großen Aufwand möglich, indem man die notwendigen Interfacemethoden der zu diesem Zweck deklarierten Basisklasse `RefinementProjector` implementiert. Deutlich mehr Aufwand bedeutete die Entwicklung eines Projektors für die dreidimensionale Darstellung von Kabelgeometrien mit Verzweigungspunkten, wie sie in Modellproblem 2b in Abschnitt 4.3 benötigt wurden.

Ein Projektor für Neuronen

Um einen Projektor zu definieren, der bei Verfeinerung einer Grobgittergeometrie eine glatte dreidimensionale Repräsentation einer Kabelgeometrie approximiert, ist es zunächst notwendig, ein Modell der Plasmamembran als der Oberfläche der Geometrie zu entwickeln, die glatt ist. Dies ist keine besondere Herausforderung, solange keine Verzweigungen zu berücksichtigen sind. In diesem Fall lässt sich die Oberfläche der Dendriten oder Axone, wie in Abschnitt 3.3.1 formuliert, durch einen Spline im Raum $\gamma: (0, L) \rightarrow \mathbb{R}^3$ für die Lage und einen Spline $a: (0, L) \rightarrow \mathbb{R}^+$ für den Radius des Kabels beschreiben. Ähnlich wird die Oberfläche in [51] definiert (dort: »canal surface«), um damit problematische Stellen in der eindimensionalen Beschreibung zu lokalisieren (solche, die Schnitte der Geometrie mit sich selbst implizieren, aber ohne räumliche Auflösung der Geometrie kaum auffallen) und schließlich auch, um anhand ihrer eine 3D-Gitteroberfläche zu rekonstruieren.

In [51] wird allerdings nur dieses Modell für Axone und Dendriten verwendet (wobei beide zusammenfassend als *Neuriten* bezeichnet werden, was hier fortgeführt werden soll). Dabei wird jeder von einem anderen Neuriten abzweigende Teilneurit als eigenständig aufgefasst. Verzweigungspunkte selbst sind also nicht Teil einer Modelloberfläche, sondern werden beim Meshing in einem eigens entwickelten Algorithmus aus den sich überlappenden Teilen der angrenzenden Neuriten erzeugt. Dieses algorithmische Vorgehen ist für eine Geometrieverfeinerung mit Projektoren nicht verwendbar, vielmehr ist ein Modell der Oberfläche an Verzweigungspunkten notwendig, das eine möglichst glatte Oberfläche beschreibt. Ein solches erhält man durch eine Regularisierung des eindimensionalen »Skeletts« des Neurons mittels Faltung mit einem Gauß-Kern. Die Niveaumengen der sich ergebenden glatten Funktion

im Raum sind glatte Flächen und können zur Definition der Plasmamembranoberfläche (und tatsächlich auch für das Meshing innerhalb der Zelle, wie später ausgeführt wird) herangezogen werden.

Genauer: Sei I die Indexmenge der an einem Verzweigungspunkt anliegenden Neuriten. Dann wird durch

$$f(\mathbf{x}) = \sum_{i \in I} \int_0^{L_i} a_i^{-1}(t) \exp\left(-\frac{\|\mathbf{x} - \gamma_i(t)\|^2}{a_i^2(t)}\right) \|\dot{\gamma}_i\| dt \quad (7.1)$$

eine glatte Funktion $f: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ definiert. Die Menge

$$B = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3 \mid f(\mathbf{x}) = \sqrt{\pi} \exp(-1)\} \subset \mathbb{R}^3 \quad (7.2)$$

ist dann eine glatte Oberfläche und wird (in der Nähe des Verzweigungspunktes) als Modelloberfläche genutzt. Man beachte, dass für einen ausreichend langen zylindrischen Dendriten mit konstantem Radius R (also etwa mit $\gamma(t) = (t, 0, 0)^T$ und $a(t) = R$, $t \in (0, L)$) die durch (7.1) und (7.2) gegebene Modelloberfläche gerade mit der tatsächlichen Plasmamembran übereinstimmt, wie folgende Rechnung bestätigt:

$$\int_0^L R^{-1} \exp\left(-\frac{\|(x-t, y, z)^T\|^2}{R^2}\right) dt \quad (7.3)$$

$$= \exp\left(-\frac{y^2 + z^2}{R^2}\right) \int_0^L R^{-1} \exp\left(-\frac{(x-t)^2}{R^2}\right) dt \quad (7.4)$$

$$\approx \exp\left(-\frac{y^2 + z^2}{R^2}\right) \int_{-\infty}^{+\infty} R^{-1} \exp\left(-\frac{(x-t)^2}{R^2}\right) dt \quad (7.5)$$

$$= \sqrt{\pi} \exp\left(-\frac{y^2 + z^2}{R^2}\right) \quad (7.6)$$

$$= \sqrt{\pi} \exp(-1) \Leftrightarrow y^2 + z^2 = R^2. \quad (7.7)$$

Dabei ist die gemachte Approximation nur dann gut, wenn $(x, y, z)^T$ ausreichend weit (Größenordnung: $3R$) von den Enden des Neuriten entfernt ist. Das Oberflächenmodell ist also geeignet, nicht nur die Verzweigungspunkte, sondern die ganze neuronale Geometrie zu beschreiben (auch das Soma kann als Verzweigungspunkt aufgefasst werden). Da die Berechnung von Projektionen auf diese implizit gegebene Oberfläche allerdings vergleichsweise aufwändig ist, kann man sich damit begnügen, sie nur in einer bestimmten Umgebung um Verzweigungspunkte zu nutzen, während man in Neuriten-Bereichen, die weit von jeglichen Verzweigungspunkten

entfernt sind, ohne großen Rechenaufwand direkt die Parametrisierung des Kabelmodells nutzt. An den Übergangsstellen von einer Modellierung zur anderen sind, wie die eben erfolgte Rechnung anschaulich macht, nur äußerst geringe Unstetigkeiten zu erwarten, die bei einem endlichen Verfeinerungsgrad ohnehin nicht bemerkbar werden.

Wie geht die Projektion auf diese Modelloberfläche vonstatten? Bei der Verfeinerung entsteht ein neuer Knoten immer aus einem existierenden Element (z.B. in der Mitte einer Kante). Ist diesem Element ein Projektor zugeordnet, wird nach der Erzeugung des neuen Knotens im Gitter eine Methode der Projektor-Klasse aufgerufen, die Zugriff auf die Koordinaten der Ecken des Elements hat. Diese werden zunächst gemittelt, um die Position \mathbf{x}_0 des neuen Knotens bei regulärer Verfeinerung zu bestimmen. Ebenso wird die anguläre Koordinate der Ecken des Elternelements gemittelt und dazu der normierte Normalenvektor \mathbf{n}_a der Isoangulärfläche (Fläche gleichbleibenden Winkels) durch \mathbf{x}_0 bestimmt. Um die Position des neuen Knotens auf die Modelloberfläche zu verschieben, wird dann ein Newton-Verfahren in der Isoangulärfläche eingesetzt, welches folgende Gestalt hat:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k - \frac{f(\mathbf{x}_k) - \sqrt{\pi} \exp(-1)}{\|\mathbf{p}\|} \frac{\mathbf{p}}{\|\mathbf{p}\|} \quad (7.8)$$

$$\text{mit } \mathbf{p} := \nabla f(\mathbf{x}_k) - (\mathbf{n}_a^T \nabla f(\mathbf{x}_k)) \mathbf{n}_a \quad (7.9)$$

Dabei ist \mathbf{p} die Projektion des Gradienten von f auf die Isoangulärfläche. Ferner werden f und ∇f nicht als das komplette (numerische) Integral über alle angrenzenden Neuriten, sondern, um Aufwand zu sparen, lediglich über einen gewissen Bereich um den Verzweigungspunkt herum berechnet, da die weiter entfernten Beiträge ohnehin verschwindend gering sind.

In den Neuriten – fernab von Verzweigungspunkten – ist die Projektion eines neuen Knotens wesentlich simpler: Seine axiale und Winkelkoordinate (in einem Zylinderkoordinatensystem) wird aus denen aller Eckpunkte desjenigen Elementes gemittelt, aus dessen Verfeinerung der neue Knoten hervorgeht (Elternelement), schließlich wird die radiale Koordinate auf den an der axialen Koordinate t geltenden Radius, also auf $a(t)$ gesetzt. Bei diesem Vorgehen muss für jeden Knoten bekannt sein, zu welchem Neuriten-Spline er gehört, sowie welche axiale und Winkelkoordinate er besitzt. Dies wird in einem entsprechenden Attachment gespeichert, auf das der Projektor Zugriff hat. Außerdem hält der Projektor für jeden Neuriten die zugehörigen Spline-Parameter sowie eine Referenz-Richtung, die zur Definition des lokalen Zylinderkoordinatensystems genutzt wird.

Der implementierte `NeuriteProjector` kann allerdings nicht nur die Knoten der Plasmamembran auf die Modelloberfläche projizieren, sondern auch Knoten im In-

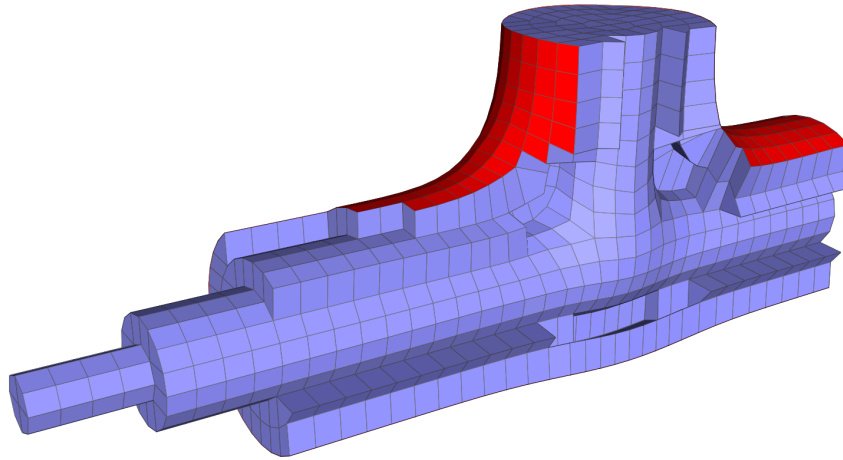


Abbildung 7.3: Dritte Verfeinerungsstufe eines Verzweigungspunkts aus Modellproblem 3 in Abschnitt 4.5 bei Anwendung des `NeuriteProjectors`. Das Innere (blau) wird ähnlich der Plasmamembran (rot) behandelt, was in Schichten resultiert, die wie Zwiebelschalen ineinander liegen.

nenraum des Neurons auf adäquate Positionen, die starke Verzerrungen von Elementen vermeiden helfen. Dazu wird in den Knoten-Attachments zusätzlich zur axialen und angularen Koordinate auch eine radiale Koordinate $0 \leq r \leq 1$ abgespeichert. Diese berechnet sich (bis auf Spezialfälle) als der Mittelwert aus dem maximalen und dem minimalen Wert unter den radialen Koordinaten der Eckpunkte des Elternelements. In den Neuriten wird dann statt auf den Radius der Plasmamembran $a(t)$ auf $r \cdot a(t)$ projiziert, während im Innenraum der Verzweigungspunkte die Regularisierungsfunktion f in (7.1) anstelle von a_i jeweils mit $r \cdot a_i$ berechnet (also im Wesentlichen auch auf einen entsprechenden Radius projiziert) wird. Abbildung 7.3 zeigt zur Veranschaulichung den Aufbau der Gitterhierarchie und die Wirkung des `NeuriteProjectors` auf der Membran und im Innenraum, wie sie für Modellproblem 2c in Abschnitt 4.5 genutzt wurden. Das Grobgitter für diese Geometrie wurde aus einer 1D-Beschreibung im SWC-Format vermitteltst eigens dafür implementierter Gittererzeugungsroutinen generiert.

7.2.2 Anisotropie

Neben der Anwendung von Projektoren ist es zumeist sinnvoll, für Simulationen auf ganzen Neuronen oder langen Stücken von Dendriten oder Axonen deren stark anisotrope Struktur (beide sind sehr lang, aber dabei vergleichsweise dünn) auch im Rechengitter widerzuspiegeln. Zu diesem Zweck wurden in etlichen Simulationen für die Arbeit anisotrope Elemente im Grobgitter verwendet, die in axialer

Richtung wesentlich längere Kanten hatten als in den übrigen Dimensionen. Besonders bei Nutzung eines geometrischen Mehrgitterverfahrens bietet dies den Vorteil von weniger Unbekannten im Grobgitter als bei Verwendung isotroper Elemente. In den ersten Verfeinerungsschritten können die anisotropen Elemente derart verfeinert werden, dass nur die langen Seiten und Kanten geteilt werden, sodass die Gridlevel schrittweise isotropere Elemente beinhalten.

Besonders für die Simulationen mit dem Poisson-Nernst-Planck-Modell spielt die Anisotropie eine wichtige Rolle, denn für die korrekte Auflösung der durch Influenz nahe der Membran sich ansammelnden Ionenkonzentrationen wird dort eine große radiale Auflösung benötigt. Dies kann bereits im Grobgitter durch Einfügen radial sehr schmaler Elemente direkt an der Plasmamembran berücksichtigt werden. Diese sind besonders stark anisotrop und müssen weiter (anisotrop) verfeinert werden als die übrigen Elemente der Geometrie. Dies geschah etwa für Modellproblem 1 mithilfe des in UG 4 zur Verfügung stehenden `HangingNodeDomainRefiners`, der markierte Elemente verfeinert, wobei hängende Knoten dort entstehen, wo Bereiche, die verfeinert werden, an solche grenzen, die nicht verfeinert werden. In diesem Prozess werden alle Bedingungen, die UG 4 an ein adaptives Gitter stellt, berücksichtigt. (So zum Beispiel, dass benachbarte Elemente höchstens ein Mehrgitterlevel auseinanderliegen dürfen. Falls dies durch die gewählten Elementmarkierungen nicht gewährleistet ist, werden weitere Elemente zur Verfeinerung markiert.) In einer speziell dafür implementierten Funktion mussten also die korrekten Markierungen für anisotrope, reguläre, keine Verfeinerung oder Verfeinerung durch Kopieren auf das nächste Level gesetzt werden, damit eine überall ausreichende, aber nicht feiner als notwendige Auflösung der Geometrie erreicht werden konnte.

7.3 Aufteilung des Gitters

Ohne Parallelisierung sind die meisten neuronalen Probleme in der notwendigen Auflösung praktisch nicht zu lösen. Die in UG 4 verwendete Parallelisierungsmethode (Aufteilung des Gitters auf die Prozesse) bringt allerdings neue Herausforderungen mit sich. Insbesondere ist es zu vermeiden, die Domain entlang von anisotropen Schichten aufzutrennen, weil die Kopplungen zwischen den Schichten, welche durch die Diskretisierung des Laplace-Operators (der sowohl in den elektrischen als auch in den Calcium-Problemen zentral ist) entstehen, durch die Anisotropie verstärkt werden, was besonders im Poisson-Nernst-Planck-Modell zu bedeutenden Kopplungen zwischen den Schichten führt. Trennt die Partitionierung genau entlang einer solchen Schicht, gehen diese Kopplungen für den linearen Löser verloren, was sich negativ auf dessen Konvergenzverhalten auswirkt (typischerweise ist dann Divergenz des Löser zu beobachten). Daher ist es notwendig, bei der Aufteilung des Gitters solche

Schnitte zu verhindern. Auch möchte man die Domain nach Möglichkeit nicht entlang der Membranen (über die die größten Ströme fließen) auftrennen, sondern etwa Dendriten bestenfalls durch Schnitte orthogonal zur Achse in Teilgebiete aufteilen. Ferner ist es für den gitter-adaptiven parallelen Mehrgitterlöser in UG 4 notwendig, Geschwister-Elemente, also alle Elemente, welche aus der Verfeinerung desselben Eltern-Elements entstanden sind, bei der Partitionierung zusammenzuhalten.

Es sind noch weitere Bedingungen denkbar, die an die Partitionierung gestellt werden können und die für gewöhnlich aus speziellen (nicht notwendigerweise neurowissenschaftlichen) Problemstellungen resultieren. Zum Beispiel kann es bei Fluidströmungen, die Feststoffpartikel enthalten (und transportieren), sinnvoll sein, die einzelnen Partikel bei der Verteilung des Gitters nicht aufzutrennen, wenn man sie als starre Körper modelliert. Und bei der Verteilung von neuronalen Netzwerken sollen den einzelnen Prozessen nur komplette Neuronen zugewiesen werden.

Konzept der Partitionierung

Allen genannten Anforderungen ist gemein, dass dabei bestimmte Elemente nicht voneinander getrennt werden sollen. Dies bei der Berechnung der Partitionen einer Partitionierung sicherzustellen, ist im Kontext verteilter Mehrgitterhierarchien eine algorithmisch herausfordernde Aufgabe. Schwierig wird diese Aufgabe vor allem dadurch, dass die finale Mehrgitterhierarchie aufgrund ihrer oft enormen Größe schrittweise aus dem Grobgitter verfeinert und in einer Zerlegungshierarchie auf die zur Verfügung stehenden Prozessoren verteilt wird. Dieser Prozess läuft üblicherweise wie folgt ab:

1. Prozess 0 lädt das Grobgitter.
2. Auf jedem Prozessor mit Gitterelementen wird das aktuelle Gitter entweder global (jedes Element) oder lokal (nur ausgewählte Elemente, mithilfe hängender Knoten) einmal verfeinert.
3. Das verfeinerte Gitter wird umverteilt. Dabei gehört jede Verfeinerungsstufe des Mehrgitters zu genau einer Verteilungshierarchiestufe (typischerweise je zwei konsekutive Verfeinerungsstufen zu einer Hierarchiestufe). Weiter bei 2, bis Endverfeinerungsgrad erreicht.

Dabei kann es (und wird es im Allgemeinen) zu Situationen kommen, in denen zwischen Schritt 2 und 3 des oben angeführten Verfeinerungs- und Verteilungsprozesses solche Elemente, die nach dem Verteilen in der gleichen Partition liegen sollen, vorher auf zwei (oder mehr) verschiedenen Prozessoren liegen (s. Abb. 7.4). Schon während

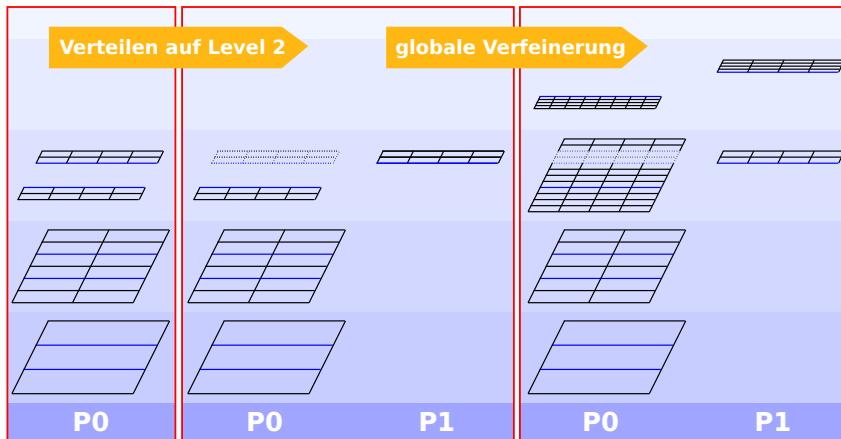


Abbildung 7.4: Verfeinerung-/Verteilung-Szenario (2D), bei dem zusammenhängende anisotrope Elemente um die Plasmamembran (blau) sich nach Verfeinerung nicht auf dem gleichen Prozessor befinden. Ein zweimal lokal um die Membran verfeinertes Gitter auf Prozessor 0 wird auf Level 2 verteilt. Dabei wird die Hälfte der Elemente von Level 2 auf Prozessor 1 umverlagert. Da die verlagerten Elemente auf diesem Level und in diesem Verfeinerungsschritt keine Kopplungen mit den nicht verlagerten haben, ist dies valide. Nach einer weiteren (globalen) Verfeinerung sind die vorher separierten Elemente auf Level 2 allesamt zusammenhängend, befinden sich jedoch nicht alle auf demselben Prozessor. Bei der Repartitionierung müssen Prozessor 0 und Prozessor 1 daher miteinander kommunizieren, um sicherzustellen, dass die zusammengehörigen Elemente derselben Partition zugewiesen werden.

die Partitionierung der einzelnen Verteilungshierarchieebenen berechnet wird, müssen diese Prozesse daher miteinander kommunizieren, um gewährleisten zu können, dass Elemente, die zusammengehören, auch wirklich einer einzigen Partition zugewiesen werden.

Für die Partitionierung wird die für Forschungszwecke frei erhältliche Software ParMETIS benutzt, die einen parallelen Algorithmus zur Partitionierung von Graphen mittels MPI implementiert [43]. Dabei wird ein verteilter Graph mit vektorwertigen Knotengewichten und skalaren Kantengewichten so in Partitionen aufgeteilt, dass der dazu notwendige Kantenschnitt (Summe der Gewichte aller geschnittenen Kanten) minimal ist – unter der Nebenbedingung, dass das Ungleichgewicht der Partitions Gewichte (d.h., der komponentenweisen Summe der Knotengewichte aller Knoten einer Partition) einen vorgegebenen Maximalwert nicht überschreite.

Um dieses Verfahren auf die Aufteilung einer Mehrgitterhierarchie anwenden zu können, kann folgende Basistechnik verwendet werden: Zunächst wird auf jedem Level der Mehrgitterhierarchie, das zerlegt werden soll, ein dualer Graph zum Gitter erzeugt, in welchem jeder Knoten einem volldimensionalen Element des Mehrgitterlevels entspricht und jede Kante einer Seite im Gitter, die zwei volldimensionale

Elemente verbindet. Als Gewichtvektor für den Knoten, der zum volldimensionalen Element e korrespondiert, wird der Vektor $(w_i)_{i=0\dots l}$ mit der Anzahl aller Elemente, die in der Mehrgitterhierarchie i Level über e liegen und durch Verfeinerung aus e hervorgegangen sind, gewählt. Dabei ist l so gewählt, dass Elemente der nächsten Verteilungshierarchieebene nicht berücksichtigt werden. Wenn zum Beispiel in einem Quadrigitter bei globaler Verfeinerung in drei Dimensionen auf jedem zweiten Mehrgitterlevel verteilt werden soll, sind alle Knotengewichtvektoren $(1, 8)$. Als Kantengewicht wird auf jeder Kante 1 verwendet.

Um nun zu bewirken, dass bestimmte Kanten des dualen Graphen von der Partitionierung nicht geschnitten werden, hat man zunächst die Möglichkeit, die zu schützenden Kanten höher zu gewichten. Dies bietet jedoch selbst bei sehr hohen Schutzgewichten keine Garantie, dass die Partitionierung die Kante nicht doch schneidet. Sind viele Kanten mit hohen Gewichten versehen, findet der Algorithmus oft keine Möglichkeit, die Nebenbedingung (gleichmäßige Verteilung der Knotengewichte) einzuhalten, ohne eine solche Kante zu schneiden – sei es, weil eine solche Möglichkeit nicht existiert oder weil der Algorithmus aufgrund der Komplexität des Partitionierungsproblems kein globales Optimum findet.

Eine bessere, weil sichere, Variante besteht im Clustern von Knoten (Elementen). Dabei werden so lange die Endknoten derjenigen Kanten miteinander verschmolzen, die nicht von der Partitionierung geschnitten werden sollen, bis keine solche Kante mehr existiert. Die Reihenfolge der Verschmelzungsoperationen ist dabei unerheblich für die Gestalt des resultierenden Cluster-Graphen. Zur Durchführung des Clusterings, das insbesondere auf bereits verteilten Gittern funktionieren muss, wurden im Rahmen dieser Arbeit die im Folgenden beschriebenen Strukturen entwickelt und implementiert, die eine Vielzahl von Sonderbedingungen bei der Partitionierung (insb. die drei anfangs angeführten) ermöglichen.

Realisierung der Partitionierung

Zur Erzeugung des von ParMETIS verwendeten Graphen steht eine Interface-Klasse `IDualGraphManager` zur Verfügung, welche die Schnittstelle zur Weitergabe der Graphstrukturen (Knoten, Kanten, Gewichte) an den ParMETIS-Partitionierer darstellt. Die Klasse `DualGraphManager` dient als Standard-Implementierung dieses Interfaces und erzeugt den oben beschriebenen, zum Rechengitter dualen Graphen. Dabei können die standardisierten Knoten- und Kantengewichte durch nutzer-definierte Gewichte ersetzt werden: Hierzu existieren die Interfaceklassen `IBalanceWeights` und `ICommunicationWeights`, welche über Methoden verfügen, die zu gegebenem volldimensionalem Element, bzw. Seitenelement passende Gewichte zurückgeben. Die Klasse `DualGraphManager` verfügt über eine Methode `construct_dual_graph`,

die bei der Konstruktion des Graphen für ParMETIS zwischen dem (einfacheren) Fall unterscheidet, wo die gesamte zu partitionierende Geometrie auf einem einzigen Prozessor liegt, und dem (allgemeinen) Fall, wo die Geometrie bereits verteilt ist und um- oder weiterverteilt werden muss.

Von der Klasse `DualGraphManager` leitet die Klasse `ClusteredDualGraphManager` ab, welche die Methode `construct_dual_graph` überlädt. In der überladenen Version (vgl. Abb. 7.5) ruft sie zunächst die Eltern-Methode auf, um den zum Gitter dualen Graphen zu konstruieren. Dann werden über definierbare Vereinigungsre-

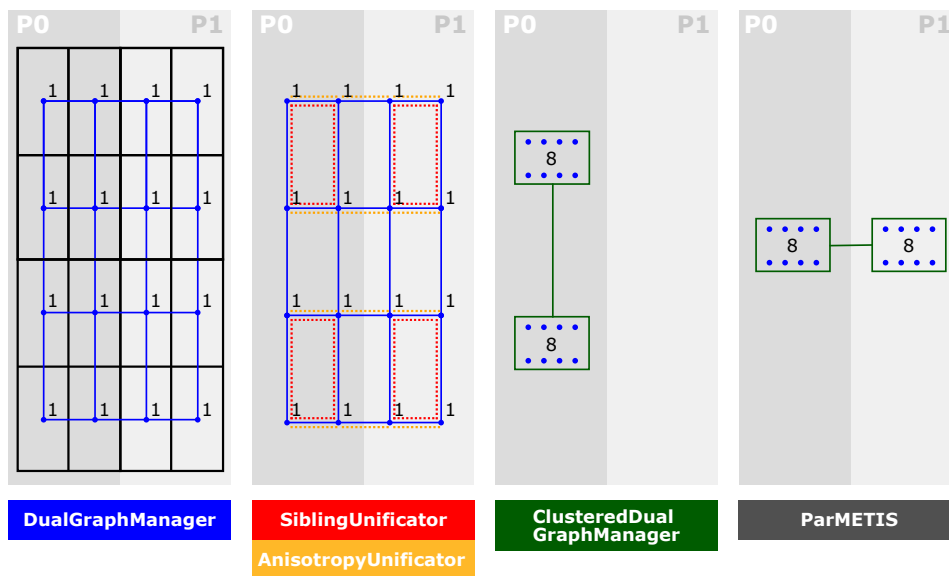


Abbildung 7.5: Prozess der Aufteilung des Rechengitters mithilfe von ParMETIS und der Klasse `ClusteredDualGraphManager`. Links: Das zugrundeliegende verteilte Gitter (schwarz) wird zunächst vom `DualGraphManager` in einen dualen Graphen verwandelt (blau). Mitte links: Dann ermitteln verschiedene Unifikatoren (hier: `SiblingUnificator` und `AnisotropyUnificator`) Paare von Knoten im dualen Graphen, die zu Clustern vereinigt werden sollen. Mitte rechts: Diese Vereinigungen werden mithilfe des `ClusteredDualGraphManager` vollzogen; dabei werden Cluster immer auf dem Prozessor mit niedrigstem Rang unter denjenigen vereinigt, die einen der im Cluster enthaltenen ursprünglichen dualen Knoten besaßen, hier Prozess 0. Rechts: ParMETIS verteilt die Cluster.

geln Paare von Knoten ermittelt, die miteinander in Clustern vereinigt werden sollen. Endlich wird diese Vereinigung vollzogen, was in einem Cluster-Graphen resultiert. Vereinigungsregeln (sog. Unifikatoren) leiten von einem gemeinsamen Interface `IUnificator` ab. Einer Instanz des `ClusteredDualGraphManager` können beliebig viele `IUnificator`-Objekte als Vereinigungsregeln hinzugefügt werden. Den Unifikatoren wird vom `ClusteredDualGraphManager` in einer Methode `unify` die Zuordnung zwischen den Knoten-Indices im dualen Graphen und den Elementen im Gitter

übergeben, welche diese zur Erzeugung einer Menge von beliebigen Knotenpaaren (insb. auch über Prozessorgrenzen hinweg) nutzen können, die für das Clustering verwendet werden.

Ein Beispiel für einen einfachen Unifikator ist der `SiblingUnifikator`, der alle Paare von Elementen zurückgibt, die durch Verfeinerung von einem gemeinsamen Elternelement abstammen. Wird nur dieser angewandt, liegen alle Geschwisterelemente nach der Verteilung immer je auf dem gleichen Prozessor – eine Eigenschaft, die sich auch bei Verfeinerung (ob lokal oder global) nicht ändert. Daher sind die Vereinigungsoperationen beim Clustering in einem solchen Fall immer rein lokal (d.h., sie müssen nicht über Prozessorgrenzen hinweg ausgeführt werden). Dies ist im Allgemeinen nicht gegeben beim `AnisotropyUnifikator`: Dieser vereinigt alle Knoten, die zu anisotropen Elementen gehören, mit den Knoten, die zu Nachbarelementen gehören, welche über eine lange Seite des anisotropen Elements verbunden sind. Da die jeweiligen Nachbarelemente nach Verfeinerung durchaus auf einem anderen Prozessor liegen können (s. Abb. 7.4) müssen die Cluster-Vereinigungen im Allgemeinen auf einer globalen Ebene erfolgen.

Im Folgenden soll auf die Algorithmik dieses Prozesses im Detail eingegangen werden. Indem jeder Knoten des vom `DualGraphManager` konstruierten dualen Graphen einem eigenen Cluster zugewiesen wird, ist der Cluster-Graph initialisiert. Aus diesem Grund wird in der weiteren Beschreibung auf eine Unterscheidung zwischen Knoten und Clustern verzichtet und nur noch von Clustern die Rede sein.

Grundsätzlich wird zwischen lokalen und globalen Cluster-Vereinigungen unterschieden, also zwischen solchen, die zwei Cluster vereinigen, die auf dem gleichen Prozessor liegen (lokal), und solchen, die Cluster von einem Prozess zu einem Cluster auf einem anderen Prozess hinzufügen (global). Beim Vollzug beider Typen von Vereinigungen gilt allerdings der gleiche Grundsatz, nämlich dass immer das Cluster mit dem höheren globalen Index (im Folgenden *Quelle* genannt) demjenigen mit dem kleineren Index (im Folgenden *Ziel* genannt) hinzugefügt wird. Dies dient der einfacheren Implementierung und sichert ab, dass das Clustering-Verfahren terminiert. Allerdings führt diese Vorgehensweise auch dazu, dass der entstehende Cluster-Graph überproportional stark auf Prozesse mit niedrigem Rang verteilt ist, was Konsequenzen hat, die beim Erzeugen der Graph-Struktur für ParMETIS ein zusätzliches Postprocessing notwendig machen (dazu an späterer Stelle mehr).

Der grobe Ablauf des Clusterings ist in Abb. 7.6 dargestellt und besteht aus einem Preprocessing-Schritt und der wiederholten Anwendung von lokalen und globalen Merges, bis alle Vereinigungsoperationen vollzogen sind. Danach wird aus den erzeugten Clustern und anhand der Zusammenhangsstruktur des ursprünglichen dualen Graphen die Graph-Struktur des Cluster-Graphen erzeugt. Im Einzelnen:

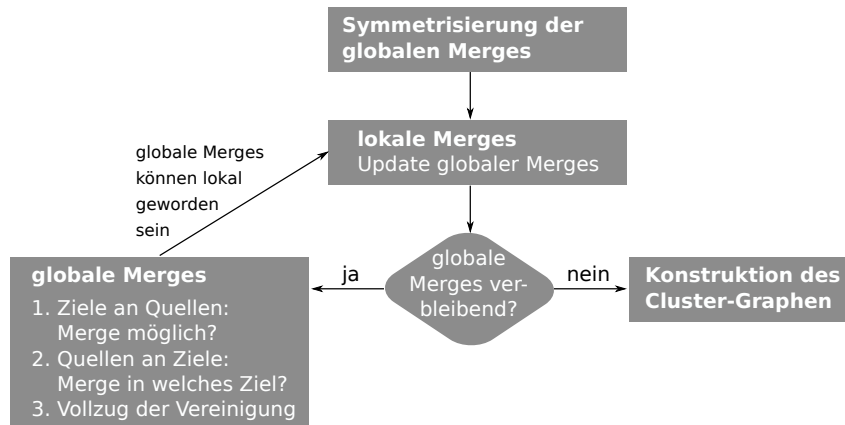


Abbildung 7.6: Schema des Clusterings im `ClusteredDualGraphManager`.

Nach Separation von lokalen und globalen Vereinigungen werden die globalen Vereinigungen symmetrisiert, d.h., sowohl Quelle als auch Ziel wissen um die Vereinigung. Dann werden zunächst alle prozesslokalen Merges durchgeführt. Dabei übernehmen neu entstehende Cluster den niedrigsten Index aller darin vereinigten Knoten. Dadurch können sich die Informationen zu Quellen und Zielen globaler Merges verändern, weswegen die globalen Vereinigungen aktualisiert werden müssen.

Solange auf einem Prozess noch nicht-ausgeführte globale Merges existieren, wird versucht, diese auszuführen. Eine globale Merge-Operation wird genau dann ausgeführt, wenn das Ziel nicht selbst in einem Cluster auf einem anderen Prozessor vereinigt werden soll und die Quelle kein Ziel mit niedrigerem Index hat. Daher senden zunächst alle potentiellen Ziele, ob sie selbst keine Quellen sind und also in diesem Schritt weitere Indices aufnehmen können. Die Quellen finden dann das Ziel mit niedrigstem Index unter denjenigenen, die zuvor Aufnahmebereitschaft signalisiert haben, und informieren alle Ziele über die bevorstehende Vereinigung. Diese wird daraufhin ausgeführt. Dabei werden insb. alle noch auszuführenden Vereinigungsoperationen mit verschoben. Bei diesem Prozess kann es dazu kommen, dass sich globale Vereinigungen in lokale verwandeln, weswegen nach jedem Schritt globaler Vereinigungen eine weitere lokale Vereinigung ausgeführt wird.

Die Schleife aus lokalen und globalen Vereinigungen wird auf jedem Prozess so lange ausgeführt, wie darauf globale Vereinigungen auszuführen bleiben. Sobald die finalen Cluster auf einem Prozess gebildet sind, wird daraus der Cluster-Graph konstruiert.

Die Umsetzung globaler Vereinigungen erfordert Kommunikation zwischen den beteiligten Prozessen. Zu diesem Zweck werden Kommunikationsinterfaces auf jedem Prozess aufgebaut, die für jeden fremden Prozess, zu dem Merge-Verbindungen bestehen, eine sortierte Liste der Paare zu vereinigender Cluster-Indices enthalten. Da globale Vereinigungsoperationen nicht immer auf beiden beteiligten Prozessen bekannt sind, werden in einem Preprocessing-Schritt diese lokal erstellten Interfaces symmetrisiert, d.h., alle Paare zu vereinigender Indices werden zwischen den Prozessen ausgetauscht, damit Prozess i zu Prozess j das gleiche (geordnete) Interface besitzt wie Prozess j zu Prozess i . Dies ermöglicht eine schnelle Zuordnung von zueinander gehörenden Daten auf beiden Seiten während der notwendigen Kommunikationsereignisse.

Danach führt jeder Prozess für sich alle lokalen Merge-Operationen aus. Dies ist im Normalfall bereits die überwiegende Mehrheit aller Operationen. Alle verbleibenden Vereinigungsoperationen sind globaler Natur. Bevor diese jedoch vollzogen werden können, müssen sie zunächst aktualisiert werden – denn durch die lokalen Merge-Operationen können sich die Cluster-Indices von an globalen Vereinigungsoperationen beteiligten Clustern geändert haben. Da auf keinem Prozess bekannt ist, welche Merges auf einem anderen Prozess realisiert worden sind, müssen geänderte Cluster-Indices insbesondere allen Nachbarprozessen, die diese benötigen, bekannt gemacht werden.

In der Folge kann ein Schritt globaler Vereinigungen beginnen. Da zu vereinigende Cluster sich prinzipiell über mehrere Prozesse erstrecken können, jeder Prozess aber nur die Vereinigungsoperationen mit den direkten Nachbarn kennt, ist es zur Vermeidung eines all-to-all-Austauschs aller globalen Merge-Operationen notwendig, schrittweise vorzugehen und Vereinigungen in jedem Schritt nur dann auszuführen, wenn das Ziel nicht gleichzeitig Quelle ist, um zu verhindern, dass das Zielcluster im Moment der Aufnahme der Quelle nicht mehr auf seinem ursprünglichen Prozess liegt. Im schlimmsten Fall (ein Cluster erstreckt sich über alle Prozesse) wäre dabei zwar die Anzahl der globalen Vereinigungsschritte gleich der Anzahl der Prozesse, jedoch ist ein solcher Fall in der Praxis nicht zu erwarten. Tatsächlich durchläuft der Algorithmus etwa für sehr große PNP-Probleme die Merge-Schleife typischerweise zwei-, maximal dreimal.

Globale Merges laufen also wie folgt ab: Zunächst senden die potentiellen Ziele an ihre Quellen, ob sie aufnahmebereit sind, d.h., ob sie selbst in ein anderes Cluster verschmolzen werden oder nicht. Sind die Ziele selbst Quellen, können sie in diesem Schritt keine anderen Cluster aufnehmen und senden, um dies mitzuteilen, allen ihren Quellen deren eigenen Cluster-Index. Kann ein Ziel hingegen Cluster aufnehmen, sendet es an alle Quellen seinen eigenen Cluster-Index. Damit ist für die Quellen leicht zu ermitteln, ob, und falls ja, mit welchem Cluster sie sich vereinigen. Dazu müssen sie lediglich das Minimum aller von ihren potentiellen Zielen gesendeten Werte bilden. Entspricht dieses Minimum dem eigenen Index, bleibt das Cluster in diesem Schritt, wo es ist, ansonsten wird es in das Cluster mit dem minimalen Index verschmolzen. Damit in einem nächsten Vereinigungsschritt alle Paare, an denen eine Quelle beteiligt ist, den dann neuen Cluster-Index der Quelle kennen, sendet die Quelle den ermittelten minimalen Index an alle ihre Ziele und (falls sie selbst Ziel ist) Quellen. In einem dritten Kommunikationsereignis findet dann das eigentliche Versenden der Quellcluster an die Zielcluster statt. Dazu werden die in den Quellclustern enthaltenen Knotenindices sowie alle verbleibenden globalen Vereinigungen, an denen eine Quelle beteiligt ist, an den Prozessor versandt, der deren Ziel enthält. In der Folge führen alle Prozesse die Vereinigung aus und aktualisieren ihre globalen Merge-Interfaces entsprechend den neuen Cluster-Indices.

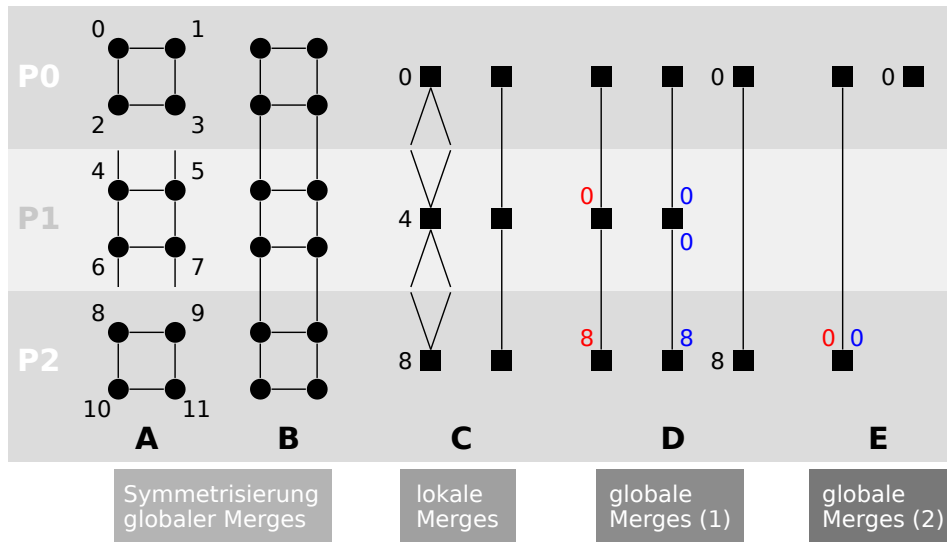


Abbildung 7.7: Beispielhafter Ablauf des Clusterings im ClusteredDualGraphManager. Knoten des vom DualGraphManager erzeugten dualen Graphen sind als Kreise dargestellt, Cluster als Quadrate. Von Unifikatoren erzeugte Knotenpaare sind durch Verbindungslinien gekennzeichnet. Im Falle von globalen (prozessübergreifenden) Vereinigungen ist es möglich, dass diese nur einem der beteiligten Prozesse bekannt sind (A). Daher beginnt der Prozess des Clusterings mit einer Separation von lokalen und globalen und einer Symmetrisierung der globalen Vereinigungen (B). Dann werden alle prozess-lokalen Cluster-Operationen durchgeführt – d.h., auf Prozess 0 werden die Knoten 0, 1, 2 und 3 in einem Cluster mit dem Index 0 vereinigt, auf Prozess 1 die Knoten 4, 5, 6, und 7 in einem Cluster mit dem Index 4 und auf Prozess 2 die Knoten 8, 9, 10 und 11 im Cluster mit dem Index 8 (C, links). Da kein Prozess weiß, welche Knoten auf einem anderen Prozess vereinigt wurden, müssen die neuen Clusterzugehörigkeiten kommuniziert und die globalen Merge-Operationen entsprechend angepasst werden (C, rechts). Im ersten Schritt globaler Vereinigungen senden die potentiellen Ziele (die Cluster 0 und 4) an die zugehörigen Quellen (Cluster 4 und 8), ob sie die Quellen aufnehmen können (D, links, rote Zahlen): Cluster 0 ist selbst keine Quelle, kann also aufnehmen und sendet daher seinen eigenen Index an die Quelle (Cluster 4). Dagegen kann Cluster 4 nicht aufnehmen, weil es selbst in Cluster 0 aufgenommen werden soll, und sendet daher an die Quelle (Cluster 8) deren Index. Cluster 4 ermittelt Cluster 0 als minimales Ziel und kommuniziert dies an alle Merge-Verbindungen (blaue Zahlen), Cluster 8 hat in diesem Schritt kein aufnahmeberechtigtes Ziel und muss zunächst auf Prozess 2 bleiben. Schließlich wird der eigentliche Merge vollzogen (D, rechts): Cluster 4 wird vollständig in Cluster 0 aufgenommen, die verbleibende globale Vereinigungsoperation von Cluster 4 zu Cluster 8 wird ebenfalls auf Prozess 0 kopiert. Danach werden zunächst wieder lokale Merges ausgeführt (hier nicht vorhanden) und daraufhin ein zweiter Schritt globaler Merges, bei dem nun auch Cluster 8 mit Cluster 0 verschmolzen wird (E).

Da nach einem Schritt globalen Clusterings einige der verbleibenden, vormals globalen Merge-Operationen lokal geworden sein können (etwa wenn eine Quelle zwei verschiedene Cluster auf dem gleichen Prozess als Ziel hatte), schließt sich an jeden globalen Merge ein lokaler an, wonach jeder Prozess überprüft, ob noch globale

Merges verbleiben, an denen er beteiligt ist. Falls dies nicht zutrifft, verlässt dieser Prozess die Merge-Schleife, andernfalls geht er in die nächste Iteration. Der gesamte Vorgang des Clusterings wird an einem einfachen Beispielfall in Abb. 7.7 durchgespielt.

Sind auf allen Prozessen alle globalen Merges abgearbeitet, ist das finale Clustering erreicht. Aus diesem muss nun ein Graph erzeugt werden. Dieser ergibt sich kanonisch, indem jedes Cluster zum Knoten wird. Eine Kante zwischen den Knoten A und B existiert genau dann, wenn eine Kante zwischen einem Paar (a, b) von in A bzw. B enthaltenen ursprünglichen Knoten des dualen Graphen existiert. Die Knotengewichte zu einem Cluster-Knoten ergeben sich als Summe der enthaltenen dualen Knoten-Gewichte und die Kantengewichte als Summe aller Gewichte von Kanten zwischen den Clustern im dualen Graphen.

Da es jedoch nicht ausgeschlossen ist – und tatsächlich in nennenswerter Zahl vorkommt –, dass gerade höherrangige Prozesse keine Cluster halten, ParMETIS allerdings auf jedem Prozess mindestens ein Cluster mit mindestens einer Kante benötigt, werden in einem solchen Fall noch Pseudo-Cluster mit Null-Gewichten hinzugefügt, die mit einer Kante vom Gewicht 1 (0 ist nicht zulässig, da in der Implementierung von ParMETIS nicht vorgesehen) verbunden werden. Alle Cluster werden beginnend bei 0 durchgehend durchnummeriert und alle von ParMETIS benötigten Strukturen, die den Graphen beschreiben, erzeugt. Von ParMETIS wird daraufhin der Graph partitioniert und mithilfe der erzeugten Graph-Partitionen kann der `ClusteredDualGraphManager` schließlich den Gitterelementen ihre Partitionen zuweisen, anhand derer das Gitter dann neu verteilt wird.

7.4 NeuroBox

Alle Funktionalität zur Durchführung der Simulationen, die in dieser Arbeit beschrieben werden, ist in C++ implementiert. Die Beschreibung eines Simulationsablaufes, die Einstellung diverser Parameter, die Definition des Löser-Setups etc. erfolgt für gewöhnlich in Form eines Lua-Skripts. Zu diesem Zweck können Funktionen und Klassen mitsamt ihrer Methoden in UG 4 in einer sogenannten *Registry* eingetragen werden, wobei je ein Name mit der zugehörigen C++-Entität assoziiert wird. Die Ausführung der Simulationsskripte erfolgt mithilfe eines Programms namens `ugshell`, welches im Wesentlichen ein Lua-Interpreter ist, der zusätzlich die registrierte Funktionalität aus einer kompilierten UG-Programmbibliothek ausführen kann, wozu beim Parsen des Lua-Skripts die Namen aus der Registry zur Zuordnung verwendet werden.

Dies ist allerdings nicht die einzige Methode, wie die implementierte Funktionalität nutzbar gemacht werden kann. Gerade für oft programmierunerfahrene Nutzer aus den experimentellen Neurowissenschaften stellt das Erzeugen eines Simulationsablaufs per Skript eine Hürde dar. Um ihnen einen möglichst leichten Einstieg in die Simulation zu ermöglichen, ist das graphische Frontend NeuroBox entstanden [17, 62]. Dieses basiert auf der Visual Reflection Library (VRL) [41], die es ermöglicht, Kontroll- und Datenflüsse eines Programms (in diesem Fall: einer Simulation) in einem graphischen Interface zu erstellen und zu manipulieren. Das graphische Frontend dieser Bibliothek ist das Programm VRL-Studio, innerhalb dessen die NeuroBox als Plugin angelegt ist.

Da die VRL in Java geschrieben ist, wird sämtliche in der Registry von UG 4 angemeldete Funktionalität über ein Binding vermittelt des Java Native Interfaces (JNI) in Java verfügbar gemacht. Die VRL visualisiert die registrierten Klassen und ermöglicht automatisch die Eingabe aller notwendigen Parameter zum Aufruf von deren Methoden in einzelnen Objekten. Derweil ist es auch möglich, eigene (Java-) Klassen speziell zur kompakten Darstellung von komplexeren Teilen eines Programmablaufs (wie etwa der Definition eines Löser oder einer Diskretisierung) zu erstellen.

Für spezielle Anwendungen wurde dies im Rahmen dieser Arbeit getan und so verfügt die NeuroBox auch über einige Template-Projekte, mit denen zum Beispiel elektrische Simulationen von einzelnen Zellen oder sogar kleinen Netzwerken oder auch Simulationen der Calcium-Dynamik in dendritischen Spines leicht und schnell aufgesetzt werden können, ohne eine einzige Zeile Code zu schreiben. Abb. 7.8 zeigt die Darstellung des Ablaufs einer solchen Calcium-Simulation in der NeuroBox.

Am Beginn jeder Simulation steht üblicherweise die Wahl einer Geometrie und die Definition von Unbekannten auf jeweils der ganzen oder Teilen dieser Geometrie. Dafür existiert eine eigene Komponente, die in praktisch jeder Simulation, die in der NeuroBox beschrieben ist, benötigt wird. Im abgebildeten Beispiel wird die Geometrie von einer Generator-Komponente zunächst parametrisiert erzeugt (wie in [18] beschrieben). Auf Daten der gewählten Geometrie, ebenfalls auf die definierten Unbekannten kann in anderen Komponenten zugegriffen werden, was etwa zur Definition von Startwerten oder zu erhebenden Messwerten nützlich ist. Der abgebildete Screenshot zeigt, wie mehrere Mechanismen, unter anderem für Diffusion, Pufferung und Transmembranströme in einer zentralen Komponente, die speziell auf Calcium-Probleme zugeschnitten ist, zu einer Gesamtdiskretisierung zusammengefügt werden. Auch Rand- und Startwerte werden in dieser Komponente gesetzt. Ferner existiert eine Komponente, in welcher der Output der Simulation konfiguriert werden kann. Dazu gehört das Aufsetzen von Messzonen für bestimmte Unbekannte sowie die Option zur Ausgabe von VTK-Daten, die eine spätere Visualisierung der Simulation in Bildern oder Videos ermöglichen. Schließlich muss ein Löser definiert

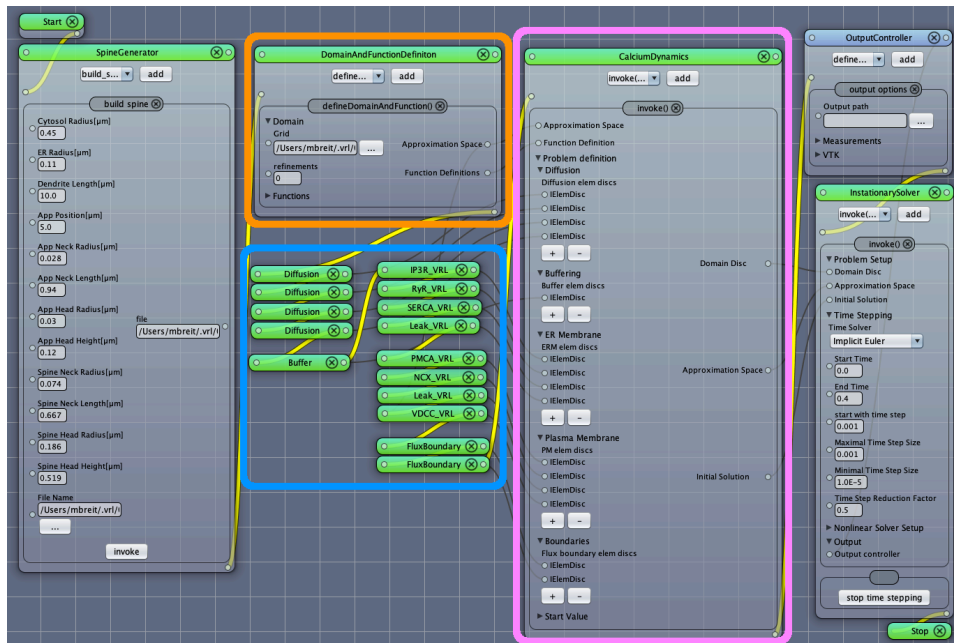


Abbildung 7.8: Darstellung des Ablaufs einer Spine-Calcium-Simulation in der NeuroBox. Gelbe Verbindungslinien stellen den Kontrollfluss, graue den Datenfluss dar. Jedes Fenster entspricht einem Objekt und die Panels in den Fenstern dem Aufruf einer Methode. In der orange umrandeten Komponente können ein Rechengitter bestimmt und Unbekannte auf ihm definiert werden. Die magenta umrandete Komponente dient der Diskretisierung und ist hier speziell auf die Simulation von Calcium-Dynamiken ausgelegt. Die blau umrandeten Diskretisierungen für Diffusion, Puffer-Reaktion, Transportmechanismen und synaptischen Einstrom können durch Verbinden der globalen Diskretisierung hinzugefügt werden. Hier komplettieren eine automatisierte parametrische Geometrieerzeugung (links), die Definition von zu erhebenden Messwerten und das Aufsetzen eines geeigneten Löser (rechts) den Ablauf.

werden, wofür es eine separate Komponente gibt, die mit einem sinnvollen Standard-Setup zum Lösen von (hier) nichtlinearen Problemen initialisiert wird, die Experten-Nutzern aber auch vielfältige Einstellungsmöglichkeiten zur Auswahl problemspezifischer Löser bietet. Durch einen Klick auf die Start-Schaltfläche am Beginn des Kontrollflusses kann die so konfigurierte Simulation gestartet werden. Ein Log-Fenster (nicht abgebildet) ermöglicht dem Anwender Einsicht in das Fortschreiten der Simulation.

8 Zusammenfassung

Dieser Arbeit war zum Ziel gesetzt, Methoden zur Simulation von neuronalen Prozessen zu entwickeln, zu implementieren, einzusetzen und zu vergleichen. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Frage, wo eine volle räumliche Auflösung der Modelle benötigt wird und wo darauf zugunsten von vereinfachenden niederdimensionalen Modellen, die wesentlich weniger Ressourcen und mathematischen Sachverstand erfordern, verzichtet werden kann. Außerdem wurde speziell bei der Beschreibung der verschiedenen Modelle für die Elektrik der Nervenzellen das Anliegen verfolgt, deren Zusammenhänge und die Natur vereinfachender Annahmen herauszuarbeiten, um deutlich zu machen, an welchen Stellen Probleme bei der Benutzung der weniger komplexen Modelle auftreten können.

In etlichen Beispielen wurde daraufhin untersucht, inwieweit die Vereinfachung auf ein eindimensionales Kabelmodell sowie der Verzicht auf die Betrachtung einzelner Ionensorten die realistische Darstellung der zellulären Elektrik beeinträchtigen können. Dabei stellte sich heraus, dass alle betrachteten Modelle für das rein elektrische Verhalten der Neuronen im Wesentlichen dieselben Ergebnisse liefern, weshalb zu dessen Simulation in den allermeisten Fällen ein 1D-Kabelmodell völlig ausreichend und angezeigt sein dürfte. Nur wenn Größen von Interesse sind, die in diesem Modell nicht erfasst werden, etwa das Außenraumpotential oder die Ionenkonzentrationen, muss auf genauere Modelle zurückgegriffen werden. Außerdem ist in einer Konvergenzstudie exemplarisch vorgeführt worden, dass bereits eine recht grobe Darstellung der zugrundeliegenden Rechengitter genügt, um korrekte Ergebnisse bei der Simulation der rein elektrischen Signale sicherzustellen.

In scharfem Kontrast steht hierzu die Simulation von einzelnen Ionen-Dynamiken. Bereits in der Untersuchung des Poisson-Nernst-Planck-Modells für das Membranpotential erwies sich, dass für eine korrekte Simulation der diffusiven Anteile der Ionenbewegung wesentlich feinere Gitter benötigt werden. Noch viel deutlicher wurde dies in Simulationen von Calcium-Wellen in Dendriten, wo – neben anderen Einsichten – aufgezeigt werden konnte, dass nicht nur eine feine axiale (und Zeit-) Auflösung der Dendritengeometrie zur Sicherstellung exakter Ergebnisse notwendig ist, sondern auch die räumliche Auflösung in die übrigen Dimensionen wichtig ist, weswegen eine eindimensionale Kabeldarstellung der Calcium-Dynamik erheblich fehlerbehaftet und (jedenfalls im Zusammenhang mit Ryanodin-Rezeptorkanälen)

von deren Nutzung dringend abzuraten ist. Auch die Darstellung von Kanälen als eine kontinuierliche Dichte in der Membran kann, wie darüber hinaus vorgeführt wurde, problematisch sein. Ihre exaktere Modellierung, etwa durch Einbettung auch probabilistischer Einzelkanaldarstellungen in das räumliche Modell sollte in zukünftigen Arbeiten noch mehr thematisiert werden.

Mit Blick auf die Wiederverwendbarkeit bereits implementierter Funktionalität innerhalb dieser Arbeiten wurden spezielle Teile dieser Funktionalität hier in einem gesonderten Kapitel genauer beschrieben. Als komplexes Beispiel für das, was simulationstechnisch bereits im Bereich des Machbaren liegt, und gleichsam für eine Anwendung, die zeigt, wie möglichst viele der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden miteinander kombiniert werden können, wurde die Calcium-Dynamik eines kompletten Dendriten innerhalb eines großen aktiven neuronalen Netzwerks simuliert.

Literatur

- [1] E. D. Adrian. „The impulses produced by sensory nerve endings, part I“. In: *The Journal of Physiology* 61.1 (1926), S. 49–72.
- [2] E. D. Adrian. In: *Nobel lectures, physiology or medicine 1922–1941*. Elsevier Publishing Company, 1965.
- [3] E. D. Adrian und Y. Zotterman. „The impulses produced by sensory nerve-endings, part II“. In: *The Journal of Physiology* 61.2 (1926), S. 151–171.
- [4] C. A. Anastassiou et al. „Ephaptic coupling of cortical neurons“. In: *Nature Neuroscience* 14 (Jan. 2011), S. 217–223.
- [5] A. Arvanitaki. „Effects evoked in an axon by the activity of a contiguous one“. In: *Journal of Neurophysiology* 5.2 (1942), S. 89–108.
- [6] G. A. Ascoli, D. E. Donohue und M. Halavi. „NeuroMorpho.Org: a central resource for neuronal morphologies“. In: *Journal of Neuroscience* 27.35 (2007), S. 9247–9251.
- [7] H. Bading. „Transcription-dependent neuronal plasticity“. In: *European Journal of Biochemistry* 267.17 (2000), S. 5280–5283.
- [8] H. Bading, D. Ginty und M. Greenberg. „Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways“. In: *Science* 260.5105 (1993), S. 181–186.
- [9] T. Berggård et al. „Calbindin D_{28k} exhibits properties characteristic of a Ca²⁺ sensor“. In: *Journal of Biological Chemistry* 277.19 (2002), S. 16662–16672.
- [10] J. Bernstein. „Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme“. In: *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 92.10 (Nov. 1902), S. 521–562.
- [11] I. Bezprozvanny und B. E. Ehrlich. „Inositol (1,4,5)-trisphosphate (InsP₃)-gated Ca channels from cerebellum: conduction properties for divalent cations and regulation by intraluminal calcium“. In: *The Journal of General Physiology* 104.5 (1994), S. 821–856.

- [12] I. Bezprozvanny, J. Watras und B. E. Ehrlich. „Bell-shaped calcium-response curves of Ins(1,4,5)P₃- and calcium-gated channels from endoplasmic reticulum of cerebellum“. In: *Nature* 351.6329 (1991), S. 751–754.
- [13] L. J. Borg-Graham. „Models of cortical circuits“. In: Hrsg. von P. S. Ulinski, E. G. Jones und A. Peters. Boston, MA: Springer US, 1999. Kap. Interpretations of data and mechanisms for hippocampal pyramidal cell models, S. 19–138.
- [14] J. M. Bower und D. Beeman. *The book of GENESIS: Exploring realistic neural models with the GEneral NEural Simulation System*. New York: Springer, 1997.
- [15] M. Breit. „Modellierung und Simulation der Calcium-Dynamik in Neuronen“. Universität Heidelberg, Diplomarbeit, 2013.
- [16] M. Breit und G. Queisser. „What is required for neuronal calcium waves? A numerical parameter study“. In: *The Journal of Mathematical Neuroscience* 8.1 (Juli 2018), S. 9.
- [17] M. Breit et al. „Anatomically detailed and large-scale simulations studying synapse loss and synchrony using NeuroBox“. In: *Frontiers in Neuroanatomy* 10 (2016), S. 8.
- [18] M. Breit et al. „Spine-to-dendrite calcium modeling discloses relevance for precise positioning of ryanodine receptor-containing spine endoplasmic reticulum“. In: *Scientific Reports* 8.1 (2018), S. 15624.
- [19] R. Bud und D. J. Warner, Hrsg. *Instruments of science: an historical encyclopedia*. Garland Publishing, 1998.
- [20] K.-H. Cheung et al. „Mechanism of Ca²⁺ disruption in Alzheimer’s disease by presenilin regulation of InsP₃ receptor channel gating“. In: *Neuron* 58.6 (2008), S. 871–883.
- [21] V. C. K. Chiu und D. H. Haynes. „Rapid kinetic studies of active Ca²⁺ transport in sarcoplasmic reticulum“. In: *Journal of Membrane Biology* 56 (3 1980), S. 219–239.
- [22] E. Clarke und C. D. O’Malley. *The human brain and spinal cord – A historical study illustrated by writings from antiquity to the twentieth century*. University of California Press, Cambridge University Press, 1968.
- [23] J. Cooley und F. Dodge. „Digital computer solutions for excitation and propagation of the nerve impulse“. In: *Biophysical Journal* 6.5 (1966), S. 583–599.

- [24] G. W. De Young und J. Keizer. „A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in Ca^{2+} concentration“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89.20 (1992), S. 9895–9899.
- [25] J. Eberhard, A. Wanner und G. Wittum. „NeuGen: A tool for the generation of realistic morphology of cortical neurons and neural networks in 3D“. In: *Neurocomputing* 70.1–3 (2006), S. 327–342.
- [26] E. Emmanouilidou et al. „Cell-produced α -synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival“. In: *Journal of Neuroscience* 30.20 (2010), S. 6838–6851.
- [27] F. Gabbiani, J. Midtgaard und T. Knöpfel. „Synaptic integration in a model of cerebellar granule cells“. In: *Journal of Neurophysiology* 72.2 (1994), S. 999–1009.
- [28] J. C. Gant et al. „Early and simultaneous emergence of multiple hippocampal biomarkers of aging is mediated by Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release“. In: *Journal of Neuroscience* 26.13 (2006), S. 3482–3490.
- [29] D. E. Goldman. „Potential, impedance, and rectification in membranes“. In: *The Journal of General Physiology* 27.1 (1943), S. 37–60.
- [30] M. Graupner. „A theory of plasma membrane calcium pump function and its consequences for presynaptic calcium dynamics“. Technische Universität Dresden, Diplomarbeit, 2003.
- [31] N. Guisoni et al. „Abortive and propagating intracellular calcium waves: analysis from a hybrid model“. In: *PLOS ONE* 10 (1 2015), S. 1–15.
- [32] H. K. Gummel. „A self-consistent iterative scheme for one-dimensional steady state transistor calculations“. In: *IEEE Transactions on Electron Devices* 11 (Okt. 1964), S. 455–465.
- [33] G. E. Hardingham et al. „Distinct functions of nuclear and cytoplasmic calcium in the control of gene expression“. In: *Nature* 385.6613 (1997), S. 260–265.
- [34] S. C. Harward et al. „Autocrine BDNF-TrkB signalling within a single dendritic spine“. In: *Nature* 538 (Sep. 2016), S. 99–103.
- [35] N. G. Hedrick et al. „Rho GTPase complementation underlies BDNF-dependent homo- and heterosynaptic plasticity“. In: *Nature* 538 (Sep. 2016), S. 104–108.
- [36] H. L. F. Helmholtz. „Vorläufiger Bericht über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Nervenreizung“. In: *Bericht über die zur Bekanntmachung geeigneten*

Verhandlungen der Königl. Preuß. Akademie der Wissenschaften zu Berlin.
Bd. 1850. Jan. 1850, S. 14–15.

- [37] I. Heppner et al. „Software framework ug4: Parallel multigrid on the Hermit supercomputer“. In: *High Performance Computing in Science and Engineering 12*. Springer, 2013, S. 435–449.
- [38] L. Hermann. „Zur Theorie der Erregungsleitung und der elektrischen Erregung“. In: *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 75.11 (1899), S. 574–590.
- [39] M. L. Hines und N. T. Carnevale. „The NEURON simulation environment“. In: *Neural computation* 9.6 (1997), S. 1179–1209.
- [40] A. L. Hodgkin und A. F. Huxley. „A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve“. In: *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), S. 500–544.
- [41] M. Hoffer, C. Poliwoda und G. Wittum. „Visual reflection library: a framework for declarative GUI programming on the Java platform“. In: *Computing and Visualization in Science* 16.4 (2013), S. 181–192.
- [42] J. G. Jefferys. „Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions“. In: *Physiological Reviews* 75.4 (1995). PMID: 7480159, S. 689–723.
- [43] G. Karypis und V. Kumar. „A parallel algorithm for multilevel graph partitioning and sparse matrix ordering“. In: *Journal of Parallel and Distributed Computing* 48.1 (1998), S. 71–95.
- [44] J. Keizer und L. Levine. „Ryanodine receptor adaptation and Ca²⁺-induced Ca²⁺ release-dependent Ca²⁺ oscillations“. In: *Biophysical Journal* 71.6 (1996), S. 3477–3487.
- [45] M.-C. Kilhoffer, J. Haiech und J. G. Demaille. „Ion binding to calmodulin“. In: *Molecular and Cellular Biochemistry* 51.1 (März 1983), S. 33–54.
- [46] K. Limbäck-Stokin et al. „Nuclear calcium/calmodulin regulates memory consolidation“. In: *Journal of Neuroscience* 24.48 (2004), S. 10858–10867.
- [47] I. C. Marshall und C. W. Taylor. „Regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors“. In: *Journal of Experimental Biology* 184.1 (1993), S. 161–182.
- [48] C. Matteucci. „Deuxième mémoire sur le courant électrique propre de la grenouille et sur celui des animaux à sang chaud“. In: *Annales de chimie et de physique*. Troisième série 6 (1842), S. 301–339.

- [49] M. Mattson et al. „ β -amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity“. In: *Journal of Neuroscience* 12.2 (1992), S. 376–389.
- [50] H. Mi et al. „Differential distribution of closely related potassium channels in rat Schwann cells“. In: *Journal of Neuroscience* 15.5 (1995), S. 3761–3774.
- [51] K. Mörschel, M. Breit und G. Queisser. „Generating neuron geometries for detailed three-dimensional simulations using AnaMorph“. In: *Neuroinformatics* 15.3 (Juli 2017), S. 247–269.
- [52] U. V. Nägerl et al. „Binding kinetics of calbindin-D_{28k} determined by flash photolysis of caged Ca²⁺“. In: *Biophysical Journal* 79.6 (2000), S. 3009–3018.
- [53] V. Popov et al. „Mitochondria form a filamentous reticular network in hippocampal dendrites but are present as discrete bodies in axons: a three-dimensional ultrastructural study“. In: *The Journal of Comparative Neurology* 492.1 (2005), S. 50–65.
- [54] W. Rall. „Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations“. In: *Neural theory and modeling : proceedings of the 1962 Ojai Symposium*. Hrsg. von R. F. Reiss. Stanford University Press, 1964, S. 73–97.
- [55] S. Reiter. *ProMesh – Meshing of unstructured grids in 1, 2, and 3 dimensions*. 2012.
- [56] S. Reiter. „Effiziente Algorithmen und Datenstrukturen für die Realisierung von adaptiven, hierarchischen Gittern auf massiv parallelen Systemen“. Diss. Universität Frankfurt am Main, 2014.
- [57] S. Reiter et al. „A massively parallel geometric multigrid solver on hierarchically distributed grids“. In: *Computing and Visualization in Science* 16.4 (Aug. 2013), S. 151–164.
- [58] T. Schikorski, S. M. Young und Y. Hu. „Horseradish peroxidase cDNA as a marker for electron microscopy in neurons“. In: *Journal of Neuroscience Methods* 165.2 (2007), S. 210–215.
- [59] P. B. Shieh et al. „Identification of a signaling pathway involved in calcium regulation of BDNF expression“. In: *Neuron* 20.4 (1998), S. 727–740.
- [60] S. L. Smart et al. „Deletion of the KV1.1 potassium channel causes epilepsy in mice“. In: *Neuron* 20.4 (1998), S. 809–819.
- [61] J. Sneyd et al. „A model of calcium waves in pancreatic and parotid acinar cells“. In: *Biophysical Journal* 85.3 (2003), S. 1392–1405.

- [62] M. Stepniewski et al. „NeuroBox: computational mathematics in multiscale neuroscience“. In: *Computing and Visualization in Science* (Juni 2019).
- [63] A. Tinker, A. R. G. Lindsay und A. J. Williams. „Cation conduction in the calcium release channel of the cardiac sarcoplasmic reticulum under physiological and pathophysiological conditions“. In: *Cardiovascular Research* 27.10 (1993), S. 1820–1825.
- [64] T. D. Veenstra et al. „Determination of calcium-binding sites in rat brain calbindin D_{28k} by electrospray ionization mass spectrometry“. In: *Biochemistry* 36.12 (1997). PMID: 9132004, S. 3535–3542.
- [65] A. Vogel et al. „UG 4: A novel flexible software system for simulating PDE based models on high performance computers“. In: *Computing and Visualization in Science* 16.4 (2013), S. 165–179.
- [66] A. Vogel. „Flexible und kombinierbare Implementierung von Finite-Volumen-Verfahren höherer Ordnung mit Anwendungen für die Konvektions-Diffusions-, Navier-Stokes- und Nernst-Planck-Gleichungen sowie dichtegetriebene Grundwasserströmung in porösen Medien“. Diss. Universität Frankfurt am Main, 2014.
- [67] M. Wittmann et al. „Synaptic activity induces dramatic changes in the geometry of the cell nucleus: Interplay between nuclear structure, histone H3 phosphorylation, and nuclear calcium signaling“. In: *J Neurosci* 29.47 (2009), S. 14687–14700.
- [68] Y. Wu et al. „Contacts between the endoplasmic reticulum and other membranes in neurons“. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114.24 (2017), S. 4859–4867.
- [69] K. Xylouris. „Die dreidimensionale Kabelgleichung und ihre Anwendung in den Neurowissenschaften“. Universität Frankfurt (Main). Diss. 2013.
- [70] K. Xylouris und G. Wittum. „A three-dimensional mathematical model for the signal propagation on a neuron’s membrane“. In: *Frontiers in Computational Neuroscience* 9 (2015), S. 94.
- [71] S.-J. Zhang et al. „A signaling cascade of nuclear calcium-CREB-ATF3 activated by synaptic NMDA receptors defines a gene repression module that protects against extrasynaptic NMDA receptor-induced neuronal cell death and ischemic brain damage“. In: *Journal of Neuroscience* 31.13 (2011), S. 4978–4990.