

# Neurodynamik in Echtzeit

Auf dem Weg zu einem Verständnis der Okulomotorik und der neuronalen Grundlagen des Sehens

Klaus Hepp

**H**ochgeehrte DPG, meine Damen und Herren! Herzlichst danken möchte ich Ihnen für die Verleihung der Max-Planck-Medaille und für Ihr Kommen zu diesem Anlass. Ich weiß, dass ich auf den Schultern von Giganten stehe [1]. Meine Anwesenheit hier ist etwa zur Hälfte dem Erbgut und der Erziehung durch meine Eltern, den Medizinerinnen Liselotte und Oskar Hepp, zu danken und zur Hälfte der Weisheit meiner Lehrer Markus Fierz, Rudolf Haag, Res Jost, Arthur Wightman und meinen wissenschaftlichen Weggefährten Huzihiro Araki, Jürg Fröhlich, Walter Hunziker, Elliott Lieb, David Ruelle und Othmar Steinmann. Doch auch viel Glück habe ich gehabt, z. B. dass ich dank meiner Frau Marie-Claude Hepp-Reymond noch während meiner aktiven Jahre mit der Neurobiologie in Kontakt kam und mich der Neurologe Volker Henn zusammen mit John Van Opstal als „Post-Doc“ in das „Henn-Lab“, sein vestibulo-okulomotorisches Laboratorium, aufnahm. Über die Logik der Forschung in dieser Zeit und aus dem Institut für Neuroinformatik, mit Rodney Douglas und Paul Verschure, möchte ich hier berichten, und ich hoffe, Ihnen einige Hinweise zum Weiterdenken mitzugeben.

Struktur mit Funktion zu verknüpfen ist in beiden Richtungen eine mehrdeutige Abbildung, sowohl in der Biologie als auch in der Technik. In der Genomik bringt man die sequentielle Struktur der DNS in den Chromosomen mit der Funktion von Proteinen in der Zelle in Verbindung und strebt danach, einen Organismus wie eine Fliege (*Drosophila*) aus ihrem Genom und realistischen Rand- und Anfangsbedingungen zu berechnen. Das menschliche Gehirn ist auf unserem Planeten das komplexeste System, das in einem Volumen von weniger als zwei Litern Platz findet. Es ist unmöglich, vom aktiven Gehirn eine kompakte Beschreibung zu geben, denn zu viele räumliche und zeitliche Skalen müssen in dem Struktur-Funktion-Zusammenhang nichttrivial berücksichtigt werden [2].

„Neurodynamik“ in meinem Titel bedeutet, dass ich Neuronen (Nervenzellen) und ihre Wechselwirkungen im Gehirn und die Kopplung an die Außenwelt durch Sensoren und Effektoren als Struktur vorgebe und daraus makroskopische Funktionen des Gehirns wie Sehen und motorische Kontrolle erklären möchte. „Echtzeit“ bedeutet, dass ich hoch optimierte Prozesse beschreibe, bei denen wie in der Informationstechnologie die Erfolgskriterien in einem engen Zeitrahmen erfüllt sein müssen. Zu diesen „Reflexen“ [3] gehören als

Echtzeitprozesse auch der „visuelle Greifreflex“ durch schnelle Augenbewegungen und das „Sehen auf einen Blick“. Auf Prozesse mit langen Zeitskalen, die komplexe Funktionen kognitiver Strategien, Gedächtnis und Lernen einbeziehen, kann ich nicht eingehen.

Kant, Helmholtz und Mach schufen die Grundlagen für eine erfolgreiche Zusammenarbeit von Philosophie, Medizin und Physik. Ich möchte mit Fragestellungen dieser großen Männer Themen vorstellen, die ich dann mit interessanten Beispielen aus der Hirnforschung orchestriere, an denen ich selber etwas Anteil hatte und die sehr rasch auf wissenschaftliches Neuland führen.

Kant ist unter anderem ein bedeutender Vorläufer der kognitiven Neurowissenschaften, der wichtige Einsichten über die Funktionsweise des Gehirns durch Introspektion gewonnen hat. Der Raum wurde von ihm „a priori“ als „Form des äußeren Sinnes“ eingeführt, in einer anderen Sicht als der Newtonsche Raum, aber wie dieser mit euklidischer Geometrie versehen. Für mich ist die „synthetische Apperzeption“ durch das Gehirn als Echtzeitprozess wichtig, die in dem folgenden Zitat [4, S. B137] treffend charakterisiert ist:

So ist die bloße Form der äußeren sinnlichen Anschauung, der Raum, noch gar keine Erkenntnis; er gibt nur das Mannigfaltige der Anschauung a priori zu einem möglichen Erkenntnis. Um aber irgend etwas im Raume zu erkennen, z. B. eine Linie, muss ich sie ziehen, und also eine bestimmte Verbindung des gegebenen Mannigfaltigen synthetisch zu Stande bringen, so, dass die Einheit dieser Handlung zugleich die Einheit des Bewusstseins (im Begriffe einer Linie) ist, und dadurch allererst ein Objekt (ein bestimmter Raum) erkannt wird. Die synthetische Einheit des Bewusstseins ist also eine objektive Bedingung aller Erkenntnis, nicht deren ich bloß selbst bedarf, um ein Objekt zu erkennen, sondern unter der jede Anschauung stehen muss, um für mich Objekt zu werden, weil auf andere Art, und ohne diese Synthesis, das Mannigfaltige sich nicht in einem Bewusstsein vereinigen würde.

Helmholtz untersuchte die Denkform „Raum“ empirisch mit „psychophysikalischen“ Experimenten. Ein wichtiger Teil seiner „Grundlagen der physiologischen Optik“ [5] ist den Prinzipien der Wahrnehmung gewidmet, wo er über Kant hinaus einen empirischen Zugang zu den Gehirnfunktionen zu finden hoffte. So findet man in [5] nach dem grundlegenden Kapitel 26 „Von den Wahrnehmungen im allgemeinen“ das schwergewichtige Kapitel „Die Augenbewegungen“. Denn durch die koordinierte Bewegung von Auge und Hand, durch Sehen und Tasten, wird nach Helmholtz' Auffassung

Prof. Dr. Klaus Hepp, Institut für Theoretische Physik, ETH, Hönggerberg, CH-8093 Zürich – Vortrag anlässlich der Verleihung der Max-Planck-Medaille 2004 auf der 68. Physikertagung in München.

die Raumvorstellung erlernt, und diese entsteht nicht wie bei Kant durch die apriorische Einprogrammierung der euklidischen Geometrie in das Denken.

Das Auge ist in guter Näherung eine Kugel mit festem Drehpunkt und drei Muskelpaaren für die drei Freiheitsgrade der Rotation. Die Richtung des Sehstrahls durch das Zentrum der Pupille auf das der Fovea, dem Fleck (von etwa zwei Grad Durchmesser) höchster Sehschärfe auf der „Netzhaut“ (Retina), ist leicht messbar und heute auch die „Raddrehung“ (Torsion) um die Blickrichtung. Um mit festem Kopf einen Punkt im Unendlichen zu fixieren, braucht es den Torsionsfreiheitsgrad nicht. Da keine Fernkräfte auf den Augapfel wirken und die Augenbewegungen hoch optimiert sind, sollte ein einfaches Prinzip der Kontrolltheorie redundanter Manipulatoren erfüllt sein, das Gesetz von Donders, dass bei Fixation mit festem Kopf die Torsion eine glatte Funktion der Blickrichtung ist. Da jede Augenposition im Kopf durch die Rotation zwischen je einem vorgegebenen augenfesten und kopffesten Koordinatensystem charakterisiert ist, ist der Konfigurationsraum des Auges die dreidimensionale (3D) Rotationsgruppe  $SO(3)$ . Von dem Göttinger mathematischen Physiker Listing stammt das Gesetz, dass bei Fixation mit raumfestem Kopf alle Augenpositionen ihre Rotationsachse in einer kopffesten Ebene, der „Listingschen Ebene“ haben. Diese Beziehung ist experimentell sehr gut beim Primaten erfüllt: Die Horizontal- und Vertikalwinkel des Sehstrahles

überstreichen mehr als 60 Grad und die torsionellen Abweichungen von der Ebene haben nur eine Standardabweichung von etwa einem Grad (Abb. 1).

Helmholtz [5] versuchte, das Listingsche Gesetz mit dem scharfen Sehen in der Umgebung der Fovea in Verbindung zu bringen. Er schreibt:

Es wird also am leichtesten sein, die Veränderung der Empfindung bei der Bewegung des Augapfels als Ausdruck einer solchen Bewegung und nicht als einer Bewegung der Objekte zu erkennen, wenn der Uebergang des Blicks auf den dem Netzhautpunkte entsprechenden Punkt des Gesichtsfeldes immer mit derselben Verrückung des Netzhautbildes auf der Retina begleitet ist, unabhängig davon, welche Anfragslage der Augapfel hat.

Helmholtz erkannte durch Selbstversuche mit Nachbildern, dass bei peripherischer Stellung des Auges die Lage von Objekten im Gesichtsfeld nicht fest ist und in einem ausgedehnten Gesichtsfeld Raddrehungen der Augen, die solche Inkonsequenzen hervorrufen, nicht ganz vermieden werden können. So fordert er das

Prinzip der leichtesten Orientierung: Die Raddrehungen des Auges bei verschiedenen Stellungen der Gesichtslinie sind so, dass die Summe der Fehlerquadrate für alle vorkommenden unendlich kleinen Bewegungen des Auges ein Minimum wird.

In einem geometrisch komplizierten Sinne ist bei Helmholtz der Fehler die Differenz einer visuellen und einer okulomotorischen Komponente. Sein Beweis des Listingschen Gesetzes (unter Voraussetzung des Gesetzes von Donders in einem kreisförmigen Blickfeld) war für die damalige Biologie ungewöhnlich mathematisch [6]. Aber es ist unphysiologisch, das Listingsche Gesetz allein mit dem Sehen in Verbindung zu bringen, denn wenn man mit frei beweglichen Kopf in die Ferne schaut, gilt zwar das Listingsche Gesetz für die Positionen des Auges im Kopf, aber nur eine der Biomechanik des Kopfes angepasste Form des Gesetzes von Donders für die visuell relevanten Positionen des Auges im Raum.

Das Studium von Augenbewegungen (Okulomotorik) ist sowohl für Mediziner als auch für Naturwissenschaftler wichtig. Für Neurologen und Ophthalmologen können okulomotorische Fehlleistungen manchmal eine rationale Erklärung eines Krankheitsbildes geben [7]. Dem Neurobiologen zeigt die Kontrolle der Augenbewegungen mit ihrer engen Kopplung an den mächtigen Seh- und Bewegungssinn, wie Funktionsprinzipien des Gehirns implementiert werden [8].

Verschiedene neuronale „Programme“ sind durch ihren Beitrag zum Sehen klar charakterisiert [7]. Normale Augenbewegungen sind für scharfes, stabiles und doppelbildfreies Sehen notwendig. Zum Lesen dieses Textes müssen die Worte auf die Fovea abgebildet werden und dort mit einem Drift von weniger als 5 Grad/s gehalten werden. Die Sehstrahlen beider Augen sind in den „konjugierten“ Bewegungen parallel. Vestibuläre und optokinetische Reflexe (VOR) stabilisieren ein Bild auf der Fovea, auch wenn der Kopf bewegt wird. „Sakkaden“ (schnelle diskrete Augenbewegungen), glatte Folgebewegungen und Konvergenz arbeiten zusammen, um Bilder von interessanten Objekten in die Fovea zu bringen und sie dort zu halten. Durch diese Form des aktiven Sehens wird unwesentliche Information unterdrückt, besonders wenn man die Dinge im Augenwinkel auch ohne Augenbewegungen mit räumlicher visueller Aufmerksamkeit analysieren kann. Hier werde ich mich meist auf konjugierte Augenbewegungen beschränken: Fixationen, Sakkaden und den rotatorischen VOR bei bewegtem Kopf.

### Das Listingsche Gesetz und die Mechanik des Auges

Wir parametrisieren Rotationen durch ihren sog. Euler-Rodrigues-Vektor  $\mathbf{r} = \tan(\alpha/2) \cdot \mathbf{e}$ , mit Rotationswinkel  $\alpha$  und Einheitsvektor  $\mathbf{e}$  der Rotationsachse. Ist  $\mathbf{s} = (u, v, w)$  mit  $u = (1 - v^2 - w^2)^{1/2}$  die Richtung eines Zielpunktes, dann sind die Rotationen des Auge, die den Blick nach  $\mathbf{s}$  richten, parametrisiert durch  $\mathbf{r}(\mathbf{s}) = (x, y + x \cdot z, z - x \cdot y)$ , mit  $y = -w/(1+u)$ ,  $z = v/(1+u)$ . Das Gesetz von Donders fordert nur, dass zu jeder Blickrichtung  $\mathbf{s}$  das Auge in einer eindeutigen Position  $\mathbf{r}(\mathbf{s})$  ist, wodurch das Sehen bei wiederholter Fixation des gleichen Punktes und die motorische Kontrolle des Auges erleichtert wird. Dies definiert eine Fläche der Torsion  $x(u, v)$  zu jedem  $(u, v)$ . Die Listingsche Augenposition  $\mathbf{r}'(\mathbf{s})$  erfüllt speziell  $x = 0$ . Wegen  $|\mathbf{r}(\mathbf{s})|^2 = x^2 + (1+x^2) \cdot |\mathbf{r}'(\mathbf{s})|^2$  hat von allen Augenpositionen  $\mathbf{r}(\mathbf{s})$  die Listingsche Position  $\mathbf{r}'(\mathbf{s})$  den kleinsten Rotationswinkel  $\alpha(\mathbf{s})$ . Die Minimierung von  $\alpha(\mathbf{s})$  könnte eine Folge der Augenmuskelmekhanik sein.

Um von dieser einfachen mathematischen Formel zu einer rationalen Erklärung von Sehstörungen zu kommen, muss man die Muskelphysiologie berücksichtigen. Statisch ist die Spannung  $T$  eines Augenmuskels eine Funktion seiner Innervation  $I$ , der Summe der Feuerraten seiner Motoneurone, und seiner Länge  $L(\mathbf{r})$ . Diese ist eine Funktion der Augenposition  $\mathbf{r}$ , ebenso wie der Einheitsvektor  $\mathbf{m}(\mathbf{r})$  des Muskeldrehmoments. Dabei muss zu jedem  $\mathbf{r}$  der Verlauf des Muskels von seinem Ursprung hinter dem Auge zu seinem Ansatzpunkt am Augapfel bekannt sein. Robinson, der „Helmholtz der Neuro-Ophthalmologie“, konnte aus den drei Gleichungen des statischen

Gleichgewichts, dass die Summe der Muskeldrehmomente  $T(I, L(\mathbf{r})) \cdot \mathbf{m}(\mathbf{r})$  der sechs Muskeln gleich dem passiven elastischen Drehmoment des Augapfels auf den Kopf ist, die Spannungen und Innervationen jedes der sechs Muskeln berechnen. Dazu setzte er voraus, dass die beiden horizontalen Rectusmuskeln (LR, MR), die vertikalen Rectusmuskeln (SR, IR) und die vertikalen Obliquusmuskeln (SO, IO) drei Paare bilden, deren Innervationen sich gegenseitig „reziprok“ bestimmen, wobei er die Form der Reziprozität durch Messungen bei Augenoperationen erschlossen hatte. Setzt man die heute plausiblen Längenfunktionen  $L(\mathbf{r})$  in die Robinsonschen Gleichungen ein, so findet man, dass die zwei horizontalen Muskeln in der Listingschen Ebene vertikale und die vier vertikalen Muskeln nahezu horizontale Linien konstanter Innervation haben [9]. Man erhält daraus ein einfaches Kontrollgesetz für das Auge in der Listingschen Ebene, denn das Gehirn braucht zur Fixation von  $\mathbf{r} = (0, y, z)$  als Kommando für das horizontale Muskel-paar nur eine Funktion  $I_h(z)$  und für die vertikalen Paare nur zwei Funktionen  $I_v(y)$  und  $I_o(y)$  je einer Variablen. Diese theoretische Vorhersage ist verifizierbar, da man die Feuerraten  $F(\mathbf{r})$  einzelner Motoneurone messen kann, die den Verlauf der  $I(\mathbf{r})$  bestimmen. In linearer Approximation stimmt die Theorie mit dem Experiment überein [10], und man ist auf dem richtigen Weg, die vielen Unbekannten des Modells festzulegen. Das ambitionöse Ziel ist die Entwicklung einer Software [11], die bei Korrekturoperationen der Muskelgeometrie dem Operateur zur Seite steht.

## Der Augapfel als dynamisches System

Es gibt eine triviale Erklärung des Listingschen Gesetzes [6], die auch seine geometrische Bedeutung veranschaulicht (s. Infokasten). Jedoch spricht vieles dagegen, das Listingsche Gesetz allein aus der Mechanik des Auges zu erklären. Zum Beispiel bricht im leichten Schlaf die neuronale Kontrolle zusammen, und die Augen „rollen“ um Achsen, die einen Kompromiss zwischen denen der willkürlichen Augenbewegungen und denen des kompensatorischen VOR machen [12].

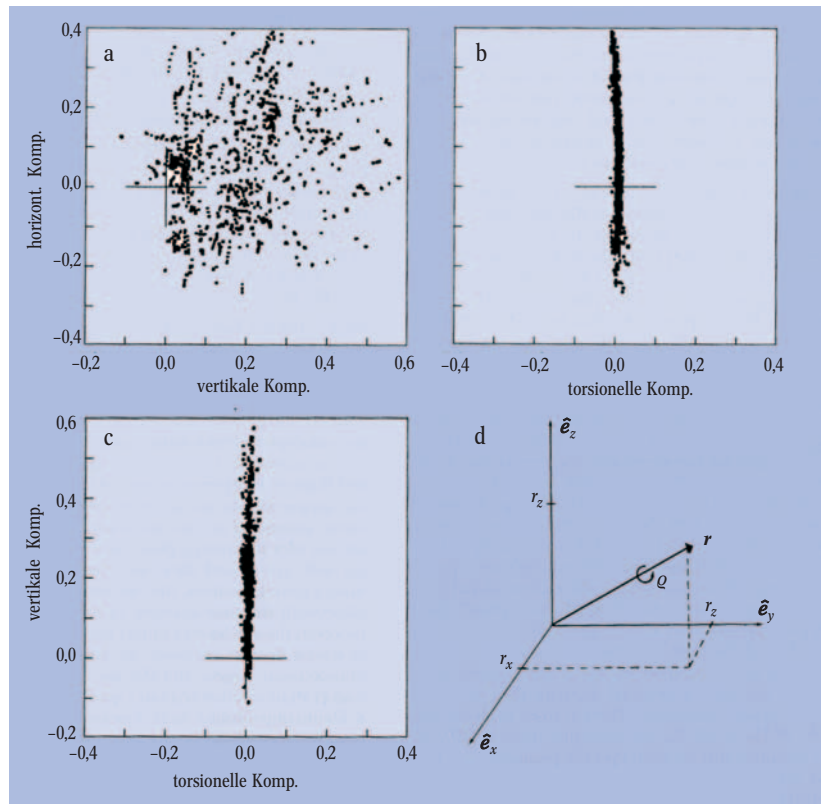
Mach [13] war zusammen mit Breuer und Brown der erste, der die Bogengänge im Labyrinth des rechten und linken Innerohrs als zwei zueinander spiegelbildlich angeordnete 3D-Koordinatensysteme von Beschleunigungsmessern der Kopfdrotation erkannt hatte. Flourens hatte früher gefunden, dass die Reizung eines Bogengangs Augen- und Kopfbewegungen in der Ebene des untersuchten Kanals hervorriefen. Mach baute mit einfachen Mitteln 3D-Drehstühle, in denen er Versuchspersonen passiv oder die visuelle Umwelt um sie rotierte, und interpretierte quantitativ die Bewegungsempfindungen (unseren sechsten Sinn) mit Hilfe der klassischen Mechanik [13, S.124]:

Es gibt besondere Bewegungsempfindungen der Progressivbewegung und Drehung des Körpers und wahrscheinlich auch besondere Empfindungen der Lage... Die Progressiv- und Winkelbeschleunigung wirkt als Reiz dieser Empfindungen... Je zwei dieser Empfindungen stehen im Gegensatz... Die Annahme, dass ein Teil des Labyrinths Organ der Bewegungsempfindung sei,... namentlich dass die sechs Ampullen der Bogengänge den sechs paarweise entgegengesetzten Grundempfindungen der Drehung entsprechen, erklärt alle hier beschriebenen und auch die Flourens'schen Versuche bis ins Detail.

Machs Entdeckung ist bemerkenswert, weil er eine sensorische Funktion, die Messung der sechs Freiheitsgrade der Kopfbewegung im Raume, mit der anatomischen Struktur des Labyrinths und mit optokinetischen Flussmustern richtig verbinden und durch sorgfältige psychophysikalische Experimente erhärten konnte. Indirekt konnte er vorhersagen, dass visuelle und vestibuläre Informationen zentral im Bewegungssinn integriert werden, der sich im VOR äußert.

Man stößt auf viele interessante Probleme, wenn man von der Muskeldynamik des Auges ins Innere des Gehirns vorstößt. Die Feuerrate eines Motoneurons ist für ein bewegtes Auge in guter Approximation eine lineare Funktion von Augenposition und Geschwindigkeit auf der Trajektorie  $r(t)$  des Auges [14]. Von Robinson stammt die fruchtbare Idee [15], dass die verschiedenen okulomotorischen Programme, wie Sakkaden und der VOR, vom Gehirn durch Geschwindigkeitssignale an die Motoneurone kodiert werden, die dann durch einen neuronalen „Integrator“ noch das notwendige Positionssignal bekommen. So wäre bei Fixation das Geschwindigkeitssignal Null, und der Integrator gibt über die Motoneurone den Muskeln die richtige Innervation. Normale Sakkaden bewegen das Auge geradlinig vom Anfangspunkt  $a$  zum Ziel  $z$  mit einem stereotypen Geschwindigkeitsprofil, das nur vom Beitrag des Sakkadenvektors  $d = z - a$  abhängt, wobei die Dauer linear mit der Amplitude zunimmt. Das Gehirn kontrolliert eine Sakkade durch einen neuronalen Entladungspuls („Burst“), der im Integrator das neue Positionssignal erzeugt. Mit Funktionsuntersuchungen an Gesunden und Patienten und mit Einzelzellableitungen am Affen und lokalen Inaktivierungen von anatomisch definierten neuronalen Populationen hat das „Henn-

Lab“ im Hirnstamm verschiedene Kerne für horizontale und vertikal-torsionelle Integratoren und Burst-Generatoren untersucht, deren Vorzugsrichtungen denen der Motoneurone entsprechen. Viele klinische Tests in der Neuro-Ophthalmologie beruhen auf einem Verständnis der komplizierten geometrischen Verbindungen zwischen diesen Kernen und deren Beitrag zur 3D-Echtzeitdynamik von Sakkaden und VOR [7].



**Abb. 1:** Listingsche Ebene beim Affen während Fixationen, Sakkaden und glatten Folgebewegungen. Die Augenposition wurde alle 60 ms während 90 Sekunden aufgenommen. Jeder Punkt entspricht in (a) der horizontal-vertikalen, in (b) der horizontal-torsionellen und in (c) der vertikal-torsionellen Komponente des Rotationsvektors  $r = (r_x, r_y, r_z) = (x, y, z)$  in einem Bezugssystem, in dem die Listingsche Ebene  $\{r : r_x = 0\}$  ist. In (d) bestimmt  $r$  eine Rotation nach der Rechte-Hand Regel, die wegen  $r_x > 0$  nicht in der Listingschen Ebene liegt.

Biophysikalisch realistische Neurone generieren Aktionspotentiale, die durch die nichtlinearen Membrangleichungen von Hodgkin und Huxley beschrieben werden [8]. Seung und Mitarbeiter [16] konnten die Dynamik eines 1D neuronalen Integrators in einem rekurrenten Netzwerk von realistischen Neuronen analysieren und mit zellulären Experimenten am Goldfisch testen. Damit der Integrator, der im Dunklen eine Zeitkonstante von 20 Sekunden hat, diese lebenslang behält, ist eine präzise Adaptation der Kopplungsstärken der einzelnen Neurone erforderlich, deren Mechanismus heute noch unbekannt ist. Wir sehen, wie sich die Helmholtzsche Hypothese über das Erlernen der Raumschauung in modernsten Untersuchungen konkretisiert.

## Sakkaden als raumzeitliche Transformationen

Mathematisch kann man beweisen, dass eine Menge von Augenpositionen in  $SO(3)$  eine Listingsche Ebene bildet, wenn alle Positionen durch Sakkaden verbunden sind, deren Trajektorien in  $SO(3)$  Geodäten sind und auf denen unterwegs das Gesetz von Donders gilt [17]. Die physiologische Begründung der Voraussetzung ist, dass Geodäten auf der  $SO(3)$  Rotationen mit fester

Drehachse (und daher Geraden in Rotationsvektorkoordinaten) sind, und dass die Mehrzahl von Sakkaden von Startpunkt  $a$  zum Ziel  $z$  geradlinig verlaufen. In Listing'schen Koordinaten ist der Sakkaden-Vektor  $d = z - a$  zweidimensional und kodiert gleichzeitig den Seh-Vektor des Zielpunktes auf der 2D-Retina relativ zur Fovea.

Auf der „vorderen Vierhügelplatte“ (englisch „superior colliculus“, mit „SC“ abgekürzt im gleichen Stil wie im Folgenden alle anatomischen Strukturen [8]) im Hirnstamm gibt es eine Schicht von motorischen Neuronen, die topologisch eine Karte mit Koordinate  $d$  bilden, da bei Mikrostimulation an der Stelle  $d$  normale Sakkaden des Vektors  $d$  erzeugt werden [18]. Darüber liegt eine Karte von visuellen Neuronen, die auf ein Ziel mit Seh-Vektor  $d$  präferentiell ansprechen. Wenn aus potentiellen Zielen  $d'$ ,  $d''$ ,... das Gehirn einen Seh-Vektor  $d$  im Raume ausgewählt hat, dann könnte der visuelle SC durch Stimulation an der Stelle  $d$  im motorischen SC eine Sakkade auslösen, die die Raumrichtung mit der zeitlichen Trajektorie einer ausgelösten Sakkade „ergreift“. Diese raumzeitliche Transformation ist mathematisch nichts mehr, als dass der  $d$ -Vektor das Zeitintegral der Augengeschwindigkeit  $dr/dt$  ist. Man sucht heute intensiv nach dem realistischen neuronalen Netzwerk, das diese Transformation zwischen dem SC und den Motoneuronen dynamisch implementiert.

Goossens und van Opstal [19] nehmen an, dass bei normalen Sakkaden jedes Aktionspotential von jedem Neuron im motorischen SC einen nur vom  $d$ -Vektor

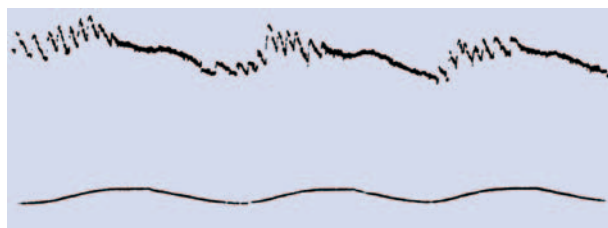
und seinem Bewegungsfeld (Konturfläche im Raume der  $d$ -Vektoren, parametrisiert durch die Burst-Stärke des Neurons) abhängigen Beitrag zur geplanten Sakkade gibt und durch ein lineares Feedback-Modell ausgelesen wird, das aus horizontalen und vertikalen Burst-, Integrator- und Motoneuronenpopulationen besteht. Nach Festlegung einiger Kopplungskonstanten erzeugt dieses Netzwerk normale Sakkaden mit realistischen Trajektorien, wo die Dauer linear mit der Amplitude zunimmt. Es ist bemerkenswert, dass in diesem Modell auch das Entladungsmuster der Neurone im motorischen SC bei durch Lidschlag gestörten Sakkaden festgelegt ist [19].

Dieses Modell zeigt sehr schön, wie man nichtlineare Eigenschaften des sakkadischen Systems aus einem einfachen neuronalen Netzwerkmodell erhalten kann. Jedoch erklärt dieses Modell nicht, wie für ein Sakkadenziel  $d$  das Aktivationsmuster im motorischen SC erzeugt wird, durch welchen Rückkopplungsmechanismus das Auge bei vorgegebenen  $d$  trotz Störungen sein Ziel erreicht und wie man dieses 2D-Sakkadenmodell auf 3D-Sakkaden mit freiem Kopf verallgemeinern kann. Bei einer Augen-Kopf-Sakkade zwischen zwei Fixationen startet und endet das Auge in der kopffesten Listing'schen Ebene und der Kopf auf seiner Donders-Fläche relativ zum Rumpf. Das Auge macht zum Erreichen des Ziels eine komplizierte Folge von raschen und kompensatorischen Augenbewegungen. Tweed [20] hat einen plausiblen dynamischen Regelkreis entworfen, in den die zielgerichtete Forderung, dass das Auge nach der Sakkade wieder in der Listing'schen Ebene landet, wesentlich eingeht. Damit können die komplexen Trajektorien von Auge und Kopf befriedigend erklärt werden. In Verallgemeinerung zu [18] löst jetzt Mikrostimulation im motorischen SC natürliche Augen-Kopf-Sakkaden aus, bei denen das Auge transient die Listing'sche Ebene verlässt [21].

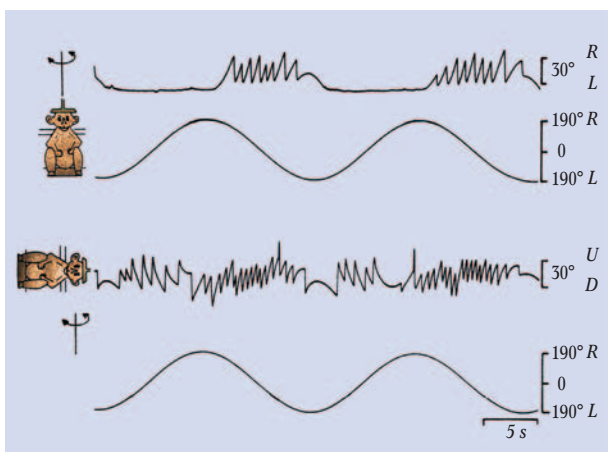
Ein plausibles neuronales Netzwerkmodell zu konstruieren, das die vielen nichtlinearen Funktionen des sakkadischen Systems mit freiem Kopf, der als starrer Körper im Raum sechs Freiheitsgrade hat, mit einem entsprechenden rotatorischen und translatorischen 6D VOR und mit einer realistischen Muskeldynamik beider Augen verbindet, ist ein hochgestecktes Ziel der Echtzeit-Neurodynamik für die nächste Dekade. Das volle „Standard-Modell“ der Okulomotorik sollte außerdem die Dynamik von Konvergenz- und glatten Folgebewegungen erklären.

### Raumkonstanz

Obwohl wir im Wachzustand in jeder Minute etwa hundert sakkadische Augenbewegungen machen, erleben wir eine stabile visuelle Welt. Helmholtz hatte vorgeschlagen, dass, wenn das Gehirn das Kommando für eine Sakkade an das okulomotorische System schickt, eine Kopie davon an die Zentren der stabilen Raumperzeption geht und dort den Beitrag der Augenbewegung kompensiert. Raumkonstanz ist z. B. wichtig, wenn ein komplexes Bild mit der Fovea abgetastet wird und nach jeder Sakkade das nächste Ziel auf der Retina sofort wiedergefunden werden muss. Visuelle Neurone im motorischen SC, in den Augenzentren der frontalen (FEF) und parietalen (LIP) „Grosshirnrinde“ (Kortex) und in kleinerem Anteil schon in der okzipitalen Sehrinde (V1, V2, V3A) zeigen ein Verhalten, das verschiedene Aspekte der Raumkonstanz erklärt. In diesen Arealen haben die Neurone retinozentrische rezeptive Felder (Konturfläche auf der Retina, parametrisiert durch die



**Abb. 2:** Horizontale Augenbewegungen (oben, rechts: aufwärts) und horizontale Drehstuhlposition (unten) als Funktion der Zeit bei einem Patienten mit Hirnstammläsion in der linken Formatio reticularis der Pons (PPRF). Die durch Rechtsdrehung ausgelösten raschen Augenbewegungen sind normal, während sie bei Linksdrehung fehlen.



**Abb. 3:** Horizontale Augenbewegungen bei horizontaler Drehung und vertikale Augenbewegungen bei vertikaler Drehung eines Versuchstieres nach Läsion der rechten PPRF. Rasche Augenbewegungen nach links, oben und unten sind normal. Bei Rechtsdrehung treiben die kompensatorischen Bewegungen die Augen in Extremstellung, weil die Rückstellung durch Rechts-sakkaden nicht mehr möglich ist.

Reizantwort des Neurons), die man auch in räumlichen Koordinaten beschreiben kann, wenn man den Vektor der Fovea  $f$  im raumfesten Kopf hinzuaddiert. Wenn der Affe eine Sakkade von  $f$  nach  $f'$  macht, kann man einen Stimulus in das alte oder das neue rezeptive Feld eines untersuchten Neurons zu verschiedenen Zeiten blitzen. Man findet bei vielen Neuronen, dass das neue rezeptive Feld schon vor Ausführung der Sakkade antwortet und die Antwort im alten schon vor der Sakkade schwächer wird [22, 23]. Diese Bildverschiebung ist also prädiktiv, und das zeitabhängige rezeptive Feld des Neurons wird durch die Planung der Sakkade induziert.

Mathematisch ist das Listingsche Gesetz in quadratischer Approximation die einfachste Linearisierung der 3D-Transformationen zwischen Sehen und Sakkaden, die diesen Aspekt der Raumkonstanz auf eine 2D-Vektoraddition reduziert [17]. Dies könnte einen adaptiven Prozess steuern, durch den das Listingsche Gesetz gelernt werden kann.

Gibt es eine plausible neuronale Implementation dieser Operation? Die Gruppen von Zipser [24] und Andersen [25] haben eine Methode der „neuronalen System-Identifikation“ entwickelt, in der einem rekurrenten neuronalen Netzwerk eine Folge von Input- und Output-Trajektorien für eine gegebene Aufgabe angeboten wird und diese Transformation durch Anpassung der synaptischen Gewichte optimiert wird. Nach dem Lernen werden die neuronalen Entladungsmuster im Netzwerk mit denen bei Einzelzelleitungen im Affen gefundenen verglichen. Für die Aufgabe, den Ort von mehreren Zielen und ihre Priorität zu speichern und dann nacheinander dahin zu sakkadieren, liefert diese Methode experimentell gefundene Entladungsmuster [26] und testbare Vorhersagen. Aufgaben dieser Art gehören zur Untersuchung des Arbeitsspeichers im Frontalkortex, wo heute erfolgreich plausible Modelle von Neuronen mit Aktionspotentialen und Neurotransmitoren eingesetzt werden [27, 28]. Wie weit der Weg ist, Echtzeitfunktionen des Kortex, wie zum Beispiel das Sehen auf einen Blick, das für kategorische Fragen wie „Tier oder nicht“ nur etwa 150 ms braucht [29], mit realistischen Neuronen zu verstehen, ist nicht abzusehen.

### Synthetische Apperzeption

Man kann mit Methoden der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) abschätzen, dass bei der Präsentation eines Bildes mindestens 200 Millionen Neurone in den visuellen Arealen des Großhirns aktiviert werden [30]. Jede dieser kortikalen Pyramidenzellen ist anatomisch mit Tausenden von anderen Neuronen verbunden. So ist es hoffnungslos, in einem realistischen neuronalen Netzwerk genau zu verfolgen, was in dem oben zitierten Kantschen Sinne bei dem bewussten Ziehen einer Linie passiert. Denn das Bewusstsein ist eine globale Operation, die nach Meinung der Experten [31] in einem langsamen Prozess von Hunderten von Millisekunden ein distributives System von kortikalen Arealen involviert. Und doch geben neuere Experimente Anlass zum Nachdenken und zum Modellieren:

Bei Roelfsema und Spekreijse [32] sind es Affen, die den Anfang einer Linie fixieren und dafür belohnt werden, diese aufmerksam bis zum Ende zu verfolgen, zu dem sie eine Sakkade machen sollen. Dabei dürfen sie sich nicht von einer anderen Linie in der Umgebung ablenken lassen, die der ersten an einer kritischen Stelle nahe kommt. Die Forscher leiten von Neuronen im primären visuellen Kortex (V1) ab und finden bei

korrekter Ausführung der Aufgabe verstärkte Aktivität, wenn das rezeptive Feld des Neurons auf der Zielkurve und nicht auf der Störkurve liegt. Die Latenz dieses Aufmerksamkeitseffekts ist eng mit der Zeit korreliert, die es braucht, die Linie zu durchlaufen. Bei Fehlern jenseits der kritischen Stelle geht die Verstärkung auf die Störkurve.

Im Kantschen Sinne definiert die Einheit der Handlung, hier die Vorbereitung und Ausführung der Sakkade zum Endpunkt der verfolgten Kurve, das Objekt. Die Verstärkung auf der Linie durch visuelle Aufmerksamkeit könnte vom Frontalkortex (FEF) kommen. Denn dort unterscheiden visuelle Neurone das Ziel von Störern, und andere Neurone programmieren Sakkaden [22]. Zu jedem Neuron gehört ein rezeptives Feld auf einer Karte von  $d$ -Vektoren, sodass wie im SC Mikrostimulation in  $d$  eine  $d$ -Vektor-Sakkade auslöst. Stimuliert man dagegen unerschwellig, so wird nur die visuelle Aufmerksamkeit für visuelle Details auf der Retina in  $d$  erhöht [34]. In einem anderen visuellen Areal, V4, das reziprok monosynaptisch mit V1 und FEF verbunden ist und in Einzelzelleitungen das notwendige visuomotorische Verhalten zeigt [35], erhöht die unerschwellige FEF-Stimulation in dem Kartenpunkt  $d$  die visuelle Aktivierung von formerkennenden Neuronen mit rezeptiven Feld am Kartenpunkt  $d$  in V4 [34]. Unter den Millionen in Kants Beispiel aktivierten Neuronen kann man also ein ganzes Netzwerk zwischen dem hochauflösenden primären visuellen Kortex V1 und der prämotorischen und kognitiven Area FEF identifizieren, in denen sich der Wille ausdrückt, das Objekt in einer Handlung zu vereinigen.

Ob diese Handlung beim Affen bewusst ist, wissen wir nicht, aber sie verlangt höchste Aufmerksamkeit. Man unterscheidet zwischen „endogener“ und „exogener“ Aufmerksamkeit. Letztere wird z. B. reflexartig durch einen Reiz in der visuellen Peripherie hervorgerufen und verbessert an diesem Ort die Sehleistung, jedoch nur, wenn man eine rasche Augenbewegung zum Reiz planen kann. Dieser Befund an einem Patienten mit angeborener Blicklähmung [36], wo die okulomotorische Prämotorik nicht mehr funktioniert, ist konsistent mit neuronalen Entladungsmustern in den FEF [33] und im SC [37]. Es sieht mir vielversprechend aus, in den nächsten zehn Jahren die Echtzeit-Dynamik der exogenen visuellen Aufmerksamkeit von der okulomotorischen Seite her bis zur Retina zu verstehen.

### Ignorabimus?

Robinson, dessen Beiträge zur dynamischen Erklärung der peripheren und zentralen Wechselwirkungen zwischen Sehen, Bewegungssinn und Augenmotorik die Neuro-Ophthalmologie geprägt haben [7], glaubt nicht, dass man auf neuronaler Ebene höhere Gehirnfunktionen erklären kann. Er schreibt [38]:

*The main message of neural networks for the neurophysiologist is that the study of single neurons or neuron ensembles is unlikely to reveal the task in which they are participating or the contribution they are making to it. Conversely, even if one knows the function of a neural system, recording from single units is not likely to disclose how that function is being fulfilled by the signal processing of the neurons. A corollary is that being able to describe that function mathematically tells little about what to expect when recording from single neurons.*

Robinson schlägt vor, dass Ingenieure komplexe Systeme mit neuronaler Intelligenz synthetisieren und zu

verstehen lernen und Biologen sich auf die Erforschung des synaptischen Lernens konzentrieren, und folgert:

*Unable to understand real neural networks at a synaptic or cellular level, we may be forced to wave our hands and say: "Well, we do not know how it works in detail, but we do know that such and such a learning mechanism is at work here to allow synaptic weight changes that are compatible with observed learning, verified with models, and that's it." This might be as close as we are ever going to get to explaining how a network does its thing. As a result, if we know the learning rules, we may have to accept the inexplicable nature of mature networks.*

### Ada – der intelligente Raum

Prinzipiell hat Robinson Recht mit seinem „Ignorabimus“, aber ich habe durch ausführliche Literaturzitate in meinem Vortrag zeigen wollen, wie viele interessante Mosaiksteine in den letzten Jahren in der System-Neurophysiologie zu „letzten Fragen“ gefunden wurden. Auch ich erwarte, dass analytische Untersuchungen der molekularen Implementation von Lern- und Reparaturmechanismen in der nächsten Dekade die wichtigsten Anwendungen in der Neurologie und im Kindergarten bringen werden. Doch auch eine synthetische Neurobiologie, die Gehirne baut, um sie zu verstehen, wird sich dank der Informationstechnologie in der nächsten Dekade stark entwickeln.

Wir am Institut für Neuroinformatik haben für die Schweizerische Landesausstellung „Expo.02“ an einer solchen Synthese gearbeitet [39]. „Ada“<sup>1)</sup>, unser „intelligenter Raum“, war ein Ausstellungspavillon, der wie ein von außen nach innen gestülpter Roboter simultan mit 20 bis 30 Besuchern in seinem Innersten („AdaSelf“) auf sehr individuelle Weise wechselwirken konnte. Ada hatte eine dem Menschen abgeschautete „Intelligenz“. Ihre wesentliche Komponente war ein Fußboden von etwa 150 Quadratmetern mit großer Computerunterstützung, der die Besucher taktil erkannte und sie mit Lichteffekten verführte, umspielte und gruppierte. Der gleiche, im Fußboden implementierte taktile Folgealgorithmus steuerte ein aktives visuelles System von „Gazern“, das ausgewählte Personen mit beweglichen und zoomenden Videokamera-Augen sakkadisch erfasste und verfolgte. In der Disko-Atmosphäre von AdaSelf wurden die von ihr Erwählten durch Lichtfinger grell beleuchtet, sodass sie ihre Bilder auf einer Rundum-Projektionswand erkennen und sich in Adas Augen spiegeln konnten. Ada lief fast ohne Zusammenbruch während eines halben Jahres und hatte mehr als 500000 Besucher.<sup>2)</sup>

Unsere wichtigste Erfahrung war, dass ein Feedforward-Kontrollsystem mit einem großen Repertoire von Sensoren und Effektoren in Wechselwirkung mit einer spielfreudigen Schar von Besuchern ein reiches nichtdeterministisches Verhalten generieren kann. Trotz einer aktiven Kameraüberwachung durch die zehn Gazer gab es keine „Big Brother“-Effekte, da jeder auserwählte Besucher vor den Augen der anderen mit seinem Ebenbild spielen konnte ([40], La Vue). Ada war kein Computerspiel, in dem ein Mensch mit einer großen Anzahl von virtuellen Ungeheuern kämpft, sondern ein verkörperter künstlicher Organismus in einer realen Vielpersonenwelt. Leider fehlte das Genie eines Shakespeare zu einer neuromorphen Revolution des Theaters [41].

### Literatur

- [1] A. Einstein, Forsch. und Fortschr. **5**, 248 (1929)
- [2] C. F. Stevens, Current Biology **R51** (2004)
- [3] A. Prochazka et al., Exp. Brain Res. **130**, 417 (2000)

- [4] I. Kant, Kritik der reinen Vernunft, 2. Aufl. (1787), neu bei Suhrkamp, Frankfurt (1974)
- [5] H. von Helmholtz, Handbuch der physiologischen Optik, Voss, Leipzig (1867)
- [6] K. Hepp, Vision Res. **35**, 3237 (1995)
- [7] R. J. Leigh und D. S. Zee, The Neurology of Eye Movements, 3. Aufl., Oxford Univ. Press, NY (1999)
- [8] E. Kandel et al., Principles of Neural Science, 4. Aufl., Mc Graw Hill, NY (2000)
- [9] J. Porrill et al., Vision Res. **40**, 3743 (2000)
- [10] K. Hepp und V. Henn, Vision Res. **25**, 493 (1985)
- [11] H. Buchberger et al., SEE++ User's Manual, Upper Austrian Research GmbH (Hagenberg) 2005
- [12] J. H. Cabungcal et al., Vision Res. **42**, 89 (2002)
- [13] E. Mach, Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen (1875), engl.: L. R. Young u. a. (Hrsg.), Kluwer, New York (2001)
- [14] D. L. Sparks, Nature Rev. Neurosci. **3**, 952 (2002)
- [15] D. A. Robinson, Annu. Rev. Neurosci. **4**, 463 (1981)
- [16] H. S. Seung et al., Neuron **26**, 259 (2000)
- [17] K. Hepp et al., in: M. Fetter et al. (Hrsg.), Three-Dimensional Kinematics of Eye, Head and Limb Movements, Harwood, Amsterdam (1997)
- [18] A. J. Van Opstal et al., Science **252**, 1313 (1991)
- [19] H. H. L. M. Goossens und A. J. Van Opstal, J. Neurophysiol. **83**, 3430 (2000) und private Mitteilung
- [20] D. Tweed, J. Neurophysiol. **77**, 654 (1997)
- [21] E. M. Klier et al., J. Neurophysiol. **83**, 2839 (2002)
- [22] C. L. Colby, Annu. Rev. Neurosci. **22**, 319 (1999)
- [23] K. Nakamura und C. L. Colby, PNAS **99**, 4026 (2002)
- [24] J. F. Mitchell und D. Zipser, Vision Res. **43**, 2669 (2003)
- [25] J. Xing und R. A. Andersen, J. Neurophysiol. **84**, 651 (2000)
- [26] J. Tian et al., Exp. Brain Res. **130**, 133 (2000)
- [27] N. Brunel und X.-J. Wang, J. Comput. Neurosci. **11**, 63 (2001)
- [28] G. Deco und E. T. Rolls, Eur. J. Neurosci. **18**, 2374 (2003)
- [29] S. Thorpe et al., Nature **381**, 520 (1996)
- [30] I. Levy et al., Current Biology **14**, 996 (2004)
- [31] C. Koch, The Quest for Consciousness: a Neurobiological Approach, Roberts (2004)
- [32] P. R. Roelfsema und H. Spekreijse, Neuron **31**, 853 (2001)
- [33] K. G. Thompson und J. D. Schall, Vision Res. **40**, 1523 (2000)
- [34] T. Moore et al., Neuron **40**, 671 (2003)
- [35] J. A. Mazer und J. L. Gallant, Neuron **40**, 1241 (2003)
- [36] D. T. Smith et al., Current Biology **14**, 792 (2004)
- [37] A. Ignashchenkova et al., Nature Neuroscience. **7**, 56 (2004)
- [38] D. A. Robinson, Behavioral and Brain Sciences **15**, 644 (1992)
- [39] K. Eng et al., Reviews in the Neurosciences **14**, 145 (2003)
- [40] A. Erlande-Brandenburg, La Dame à la Licorne, Ed. de la Réunion des musées nationaux, Paris (1989)
- [41] J. M. Murray, Hamlet on the Holodeck, MIT Press, Cambridge (1997)

1) www.ada-exhibition.ch

2) Auf Grund der kurzen Entwicklungszeit ließen sich viele der vorgeesehenen Prozesse (wie sensorische Fusion des visuellen Systems der Gazer mit dem somatosensorischen System des Fußbodens, Lernen und Selbstkalibration und eine Echtzeit-Kontrolle durch ein neuronales Betriebssystem) an der Expo.02 nicht implementieren.

### Der Autor

**Klaus Hepp** studierte an der Universität Münster Mathematik und Physik und diplomierte an der ETH Zürich, wo er auch promovierte. Anschließend forschte er zwei Jahre am Institute for Advanced Study. Seit 1966 ist er Professor für allgemeine theoretische Physik an der ETH. Klaus Hepp lieferte wichtige Beiträge zur Quantenfeldtheorie und trug auch zur Quantenstatistik des Lasers und zur Neurobiologie der Augenbewegungen bei.

