

## Zellen des kranken Gehirns

### Digitale Zellulärpathologie ermöglicht besseres Verständnis krankhafter Hirnprozesse

**J. Franz<sup>1,2</sup>, S. Nessler<sup>1</sup>, C. Stadelmann<sup>1</sup>,**  
 1. Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin  
 Göttingen  
 2. Göttingen Campus Institut für Dynamik biologischer Netzwerke CIDBN)

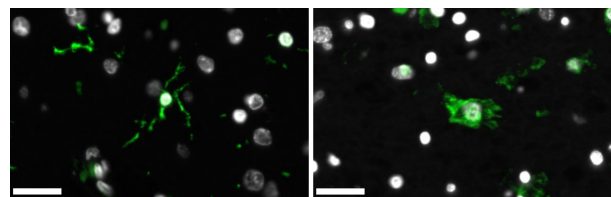
#### Kurzgefasst

- Milliarden Nerven- und Gliazellen des Gehirns bilden komplexe Netzwerke
- Multiple Sklerose schädigt Verbindung zwischen den Zellen und die Zellzusammensetzung
- Räumliche Kartographie der Zelltypen mittels Hochleistungsrechner und künstlicher Intelligenz
- Essentiell für Verständnis der Erkrankung und Therapieentwicklung

Das menschliche Gehirn besteht in etwa aus 80-100 Milliarden Nervenzellen und einer vergleichbaren Anzahl von Gliazellen, die miteinander verknüpft und in Netzwerken organisiert sind. Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind daher dadurch gekennzeichnet, dass lokale Schädigungen regionale und sogar Effekte auf das gesamte Gehirn haben. Nur ein Verständnis der zellulären Dynamik im Gesamthirnkontext erlaubt somit ein Verständnis der Pathogenese und des räumlichen und zeitlichen Verlaufs von ZNS-Erkrankungen. Unmittelbares Ziel dieses Antrages ist somit neben einer zellulären Kartographie im Bereich der Läsion gleichzeitig die regionalen und überregionalen Auswirkungen auf das gesamte Gehirn zu erfassen. Zusätzlich wird die mikroskopische Charakterisierung von Zellen zunehmend durch räumlich aufgelöste Transkriptom- und Proteomdaten ergänzt, die eine hochdimensionale Analyse erfordern, um die zellulären und molekularen Wechselwirkungen bei ZNS-Erkrankungen zu definieren. Im Rahmen der multiplen Sklerose beispielsweise, bei der fokale Läsionen mit Myelinscheidenverlust charakteristisch sind, ist eine globale Schädigung von Neuronen und Aktivierung von Gliazellen beobachtbar, die einer räumlichen und zeitlichen Dynamik unterliegen. Auch bei klassischen neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Parkinson- und der Alzheimer-Erkrankung, haben lokale neuronale Pathologien weitreichende Effekte auf räumlich distante, aber im Netzwerk verbundene Hirnareale [3].

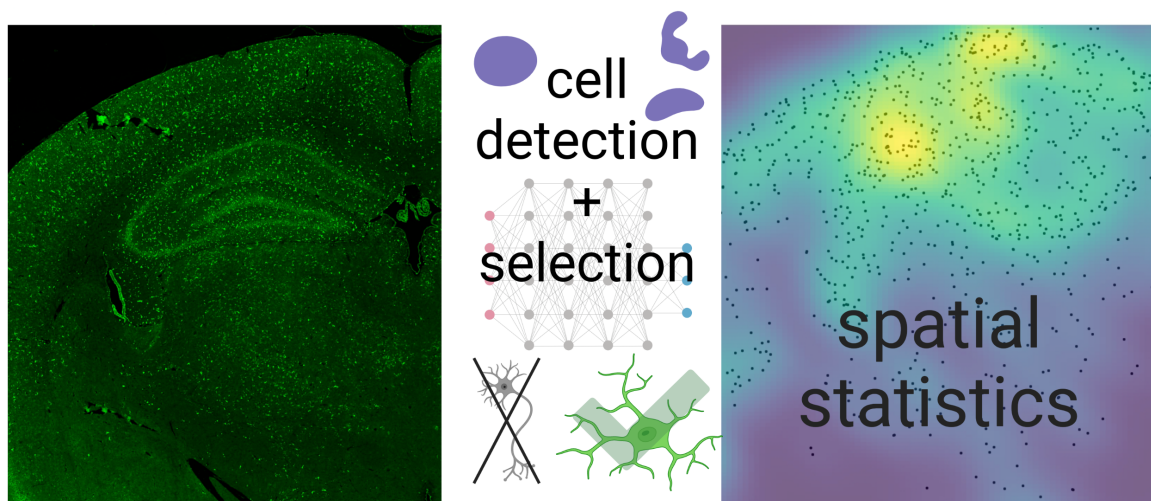
Vor über 150 Jahren führte R. Virchow mit der Zellulärpathologie ein bis heute gültiges Konzept zum

Verständnis gesunden und krankhaft veränderten Gewebes ein. Im Rahmen moderner, robotisierter Mikroskopie ist es heute möglich Zentimeter große Gewebeschnitte mit hunderttausenden Zellen zu digitalisieren. Diese Masse an Daten ist manuell und selbst mit normalen Computern nicht zu bewältigen. In diesem Projekt sollen solche Bilder mittels Hochleistungsrechner dennoch nach aktuellem Bildbearbeitungsstandard automatisch ausgewertet werden. Hier kommen unter anderem Programme die künstliche Intelligenz deep learning - nutzen zur Anwendung. Aber auch die künstliche Intelligenz kann nicht einfach auf das gesamte Bild angewendet werden. Das würde verfügbare Rechenkapazitäten sprengen und würde zudem keinen großen Nutzen bringen. Die Gesamtanalyse muss als in kleine Teilprobleme zerlegt werden. Diese könnten dann zwar auch auf einem "normalen" Computer gerechnet werden, es sind aber so viele, dass es einfach zu lange dauern würde. In diesem Projekt wird die Zer-



**Abbildung 1:** Grün fluoreszierend markierte Zellen des angeborenen Immunsystems. Ruhende Mikroglia (links) und aktivierte Mikroglia (rechts). In weiß sind die Zellkerne markiert. Die Skala entspricht 20  $\mu\text{m}$ .

legung der Gewebeanalyse in Teilprobleme durch Zerlegung in ihre zellulären Bestandteile durchgeführt. Hierzu wurde eine automatisierte Analysepipeline entwickelt, welche auf Basis von frei verfügbarer Software mit bestehenden Datenbanken von Gewebe (OMERO [1]) interagiert, die Bilder vollständig prozessiert und schließlich für die Biologie relevante Analysen extrahiert. Es wird so die zelluläre Zusammensetzung von Hirngewebe in verschiedenen Erkrankungen wie der multiplen Sklerose aber auch Parkinson erforscht. Durch spezifische Identifikation von Proteinen mittels Immunfluoreszenz können einzelne Zelltypen hervorgehoben und leichter identifiziert werden. Beispielsweise bei den Zellen des unspezifischen Immunsystems lassen sich dann auch noch durch Beobachtung der Form der Zelle der Zustand der Aktivierung der Zellen ablesen. So erscheinen aktivierte Zellen amöboide-rundlich, während ruhende, die Umgebung überwachende Zellen zahlreiche "Fühler" bzw. Fortsätze in das Gewebe ausgestreckt haben (siehe Abb. 1). Die mor-



**Abbildung 2:** Zellichtevertelung in einem Mausgehirn. Es zeigt, dass die Fluoreszenzintensität mit dem Autofluoreszenzsignal nicht die gleiche Information liefert, wie die ausgewählte Zelldichte (spatial statistics). Abbildung erzeugt mit BioRender.com

phologische Unterscheidung einzelner Zellen wird zunächst von einem Algorithmus neu gelernt (siehe Abb. 2). Als Basis dient dazu ein Datensatz mit zehntausenden von geschultem medizinischen Personal markierten Zellen. Dieser wird mittels "Data Augmentation" in seiner Vielfalt noch erweitert. Dabei kann auch die Validität der vom Algorithmus generierten Markierungen mit von Expert:innen markierten Zellen verglichen werden. Insbesondere durch das Wiederverwenden von künstlicher Intelligenz, welche erfolgreich an weltweit existierenden Bilddatenbanken trainiert wurde, kann eine erstaunliche Präzision erzielt werden [2]. So wurde abhängig von der Schwierigkeit des Zellerkennungsproblems eine Genauigkeit von bis zu über 97% bei einer falsch positiv Rate von unter 2-3% erzielt. Somit ist für diese spezifische Aufgabe der Algorithmus vergleichbar erfolgreich wie zwei Menschen, die die gleichen Zellen klassifizieren sollen. Der Algorithmus ist aber natürlicherweise dem Menschen überlegen in Hinblick auf Reproduzierbarkeit und insbesondere Masse der zu analysierenden Daten.

Aus medizinischer Sicht versprechen wir uns weitgehende Einblicke in die Dynamik der Prozesse des Gewebeuntergangs (Degeneration) aber auch der Gewebeerholung (Regeneration) nach und während einer krankhaften Veränderung. So wird eine mesoskopische (zehntausende Zellen betreffende) räumliche Dynamik von Immunantwort, Entmarkung der Nervenscheiden und gleichzeitig durch Vorläuferzellen stattfindende Regeneration (Remyelinisierung) genauer verstanden werden können. Mittel- bis Langfristig ist durch die Kombination von hochpräziser räumlicher Analyse mit sich gerade entwickelnder räumlicher Transkriptom- und Proteomtechnik für menschliches Gewebe die Findung von

Schlüsselmolekülen möglich. So könnten verschiedene Zustände von zellulärer Dynamik vergleichbar zu Bifurkationen in komplexer Dynamik von einzelnen Variablen abhängen. Mit anderen Worten kann eine Krankheit durch die zunächst angestrebte Erfassung des gesamten Gewebes mit all seiner Komplexität anschließend auf eine wenige Parameter betreffende Dynamik reduziert werden. Diese wiederum erlauben dann im Idealfall eine medikamentöse Therapie von Hirnerkrankungen.

#### WWW

<https://neuropathologie.umg.eu/>

#### Weitere Informationen

- [1] <https://www.openmicroscopy.org/omero/>
- [2] K He, X Zhang, S Ren, J Sun *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 27-30 June 2016 doi:10.1109/CVPR.2016.90
- [3] C Stadelmann, S Timmler, A Barrantes-Freer, M Simons *Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology, 2019-07-01* doi:10.1152/physrev.00031.2018

#### Projektpartner

Prof. Fred Wolf, Dr. Bernhard Bandow, Göttingen Campus Institut für Dynamik biologischer Netzwerke (CIDBN)

#### Förderung

N/A

#### DFG Fachgebiet

206-06