

Sachbericht zum Projekt "STAXS – Stochastic axon systems: From spatial dynamics to self-organisation"

I. Kurzbericht

Ursprüngliche Aufgabenstellung sowie wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

In diesem Projekt sollten neue Experimente zur räumlichen Dichteverteilung serotonerger Axone (Nervenfasern, die den Neurotransmitter Serotonin abgeben) entwickelt und durchgeführt sowie mathematische Modelle zu deren Beschreibung gefunden werden. Die Grundidee war, daß sich serotonerge Axone stark stochastisch darstellen und Random-walk-Pfaden ähneln. Analog zur Modellierung einfacher, flexibler Polymerketten durch reguläre Random-walks (Gaußsche Pfade ohne Korrelationen, deren Trajektorie dann das Polymer darstellen) wurden persistente (mit langreichweitigen Korrelationen entlang der entstehenden Polymerkette) Random-walks in der Form von superdiffusiver fractional Brownian motion (FBM) zur Modellierung der beobachteten Axonenmorphologie gewählt. Die Zielstellung war: (i) essentielle Verbesserungen in hochauflösenden mikroskopischen Techniken zu entwickeln, um zuverlässig einzelne Faserpfade in dichten Hirnregionen isolieren zu können und (ii) auf Hochleistungsrechnern Simulationen zu implementieren, mit denen dann serotonerge Faserdichten in dreidimensionalen Maus- und Haifischgehirnen mit Hilfe der Pfade reflektierter FBM dargestellt werden können. Die Ergebnisse sollten (iii) durch theoretische Erweiterungen klassischer FBM theoretisch untermauert werden, um eine Grundlage zu schaffen, Axondichteverteilungen als selbstorganisierenden Prozeß zu verstehen. Die Aufgabe der Potsdamer Gruppe war vornehmlich Punkt (iii), aber auch die aktive Mitarbeit an Punkt (ii). Die in Aufgaben (ii) und (iii) gefundene qualitative und quantitative Beschreibung experimentell ermittelter Axonfaserdichteverteilungen sollten damit ein neues Modell für serotonerge Axonfaserverteilungen begründen.

FBM wurde bereits von 1940 Kolmogorov in seiner Beschreibung Wienerischer Spiralen eingeführt und 1968 von Mandelbrot und van Ness näher untersucht. FBM ist durch langreichweitige Geschwindigkeitskorrelationen (im Sinne von Ortsinkrementen in einem bestimmten Zeitschritt) in der Zeit charakterisiert, die via eines Potenzgesetzes sehr langsam abfallen. Diese Korrelationen können negativ sein, z.Bsp. in der Bewegung von Testteilchen in einer viskoelastischen Flüssigkeit ("Honig"); oder positiv, wenn z.Bsp. aktive Teilchen sich gezielt in eine Richtung bewegen. Solche positiven Korrelationen führen zu Superdiffusion, also schnellerer Ausbreitung als normale Diffusion. Als Polymermodell besitzt die von FBM dann beschriebene Trajektorie eine "Persistenz". Am Ausgangspunkt des STAXS-Projekts fanden die Gruppen in Potsdam und Missouri-Rolla heraus, daß superdiffusive FBM auch ungewöhnliche Wechselwirkungen mit mathematisch definierten Rändern besitzen: die Wahrscheinlichkeitsdichte der Trajektorien neben harten (reflektierenden) Rändern ist höher als weiter davon entfernt. Superdiffusive FBM besitzt als stationäre Lösung also nicht die Gleichverteilung normaler Diffusion. Solche erhöhten Dichten von FBM in der Nähe harter Ränder ist genau das beobachtete Verhalten serotonerger Fasern.

In diesem Bericht soll vornehmlich auf die Punkte (ii) und (iii) eingegangen werden, mit Hauptaugenmerk auf den Fortschritt, der in Potsdam erreicht worden ist.

Ablauf des Vorhabens

STAXS wurde als Verbundprojekt zwischen den Gruppen von Skirmantas Janušonis (Uni-

versity of California, Santa Barbara CA), Thomas Vojta (Missouri University of Science and Technology, Rolla MO) und Ralf Metzler (Universität Potsdam) geplant. Mit einem Vorbereitungsgrant der UCSB trafen sich alle drei PIs zu einem mehrtägigen Brainstorming in Santa Barbara, bei dem das Projekt STAXS in Detail ausgearbeitet wurde. Dieses Projekt wurde in einem NSF-BMBF Verbund als förderwürdig eingestuft. Neben mehreren gegenseitigen Besuchen wurde die Projektarbeit vornehmlich durch Internetkommunikation (E-mail, regelmäßige Zoom-Diskussionen) durchgeführt, da vor allem an Anfang noch Covid-bedingte Restriktionen existierten. Innerhalb STAXS konnten die drei Gruppen in enger Zusammenarbeit mehrere wichtige Ergebnisse erreichen und veröffentlichen.

Wesentliche Ergebnisse, Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

(i): Die Janušonis-Gruppe hat sich wesentlich auf die substantielle Verbesserung der mikroskopischen Methoden konzentriert und im Laufe des Projekts mit massiv verbesserter Auflösung große Datenmengen der Dichte serotonerger Fasern geliefert. Diese sind das Fundament des gemeinsamen Vorhabens. Zudem konnten die Janušonis-Gruppe das Wachstum einzelner serotonerger Fasern in künstlicher Umgebung als Funktion der Zeit aufnehmen.

(ii) und (iii): FBM wurde in den Gruppen in Missouri-Rolla und Potsdam durch verschiedene Ansätze implementiert: in der Vojta-Gruppe mit Hilfe einer Fourierdarstellung, welche auf Hochleistungsrechner optimiert wurde; in der Metzler-Gruppe vornehmlich durch die Cholesky-Methode. Das Verhalten der (nicht-Gaußschen) Wahrscheinlichkeitsdichte in der Umgebung harter Ränder sowie steiler Potentiale (z.Bsp. in x^4 - oder noch steileren Töpfen) wurde durch effektive Fitfunktionen und Skalenfunktionen beschrieben. Insbesondere wurden Kriterien gefunden, wann es in bestimmten Potentialen $U(x) \propto |x|^c$ ($c > 0$) stationäre Lösungen gibt.

Weiterhin wurde der Frage nachgegangen, wie sich FBM verhält, wenn der Prozeß in einer zeitlich veränderlichen und/oder heterogenen Umgebung stattfindet. Dabei wurde festgestellt, daß in der Finanzmathematik gebrauchte Verallgemeinerungen von FBM ("multifractional Brownian motion") zwar die lokale Rauigkeit von Zeitreihen finanzieller Marktdaten beschreiben können, die physikalisch wichtigen Gedächtniseffekte aber nicht zufriedenstellend beschreiben können. Um dies zu erreichen, wurden in der Potsdam-Gruppe, in Zusammenarbeit mit Kollegen der Wrocław University of Science & Technolgy, zwei neue verallgemeinerte FBM-Modelle konzipiert und analysiert, "memory-multifractional Brownian motion" (MMFBM) und "incremental multifractional Brownian motion" (IMFBM). Diese liefern das physikalisch wichtige Gedächtnisverhalten. Außerdem konnte gezeigt werden, daß für ortsabhängige Prozesse, in denen sich die Rauschstärke oder der Hurst-Exponent (und damit die Persistenz) als Funktion des Orts verändern, nur die MMFBM-Version physikalisch konsistentes Verhalten liefert (nämlich, daß sich das Testteilchen in langsameren Regionen ansammelt).

Neben diesen Erweiterungen von FBM wurde in Missouri-Rolla der Effekt von Verzweigungen innerhalb einer MSc-Arbeit untersucht. Hier wurden verschiedene Kombinationen verwendet, welcher von zwei neu entstehenden Zweigen das Gedächtnis weiterträgt bzw. nicht. Eine theoretische Berechnung des statistischen Verhaltens dieses Modells ist noch offen.

Erfolgversprechend ist der Ansatz, daß ein wachsendes serotonerges Axon durch das Konzentrationsfeld von Serotonin beeinflusst wird, welches durch umgebende Fasern ausgeschieden wird. Durch einen solchen "mean field"-Effekt können Faser-Faser-Wechselwirkungen beschrieben werden, welche in neueren Experimenten untersucht wurden. Dieser Teil des Projekts ist noch nicht vollständig abgeschlossen, eine erste Publikation wird demnächst erscheinen. Mit den verallgemeinerten FBM-Modellen werden aus diesen Ergebnisse ein quantitatives Verständnis der dynamischen Selbstorganisation von Axonfasern in Wirbeltiergehirnen folgen.

Sachbericht zum Projekt "STAXS – Stochastic axon systems: From spatial dynamics to self-organisation"

II. Eingehende Darstellung

Zentrale Zielstellung

Serotonerge Axonen (lange, dünne Nervenfasern, die den Neurotransmitter Serotonin ausschütten) sind ein universelles Merkmal aller Wirbeltiergehirne. Sie spielen eine maßgebliche Rolle in der Regulierung vielzahliger Prozesse im Gehirn, z.Bsp. Schlaf, Appetit oder persönliche Stimmung. Diese Axone bilden regionalspezifische Netzwerke, die typischerweise durch Messung ihrer Dichte quantifiziert werden. Ziel dieses Projekts war die Untersuchung der Selbstorganisation des serotonergen Systems des Gehirns. In diesem System entspringen die Axone in den Raphe-Kernen des Hirnstamms, breiten sich über weite Strecken hinweg aus und dringen schließlich in alle Hirnregionen ein. Im Gegensatz zu Projektionen mit wohldefinierten Endpunkten (die sich für Analysen durch graphentheoretische Methoden eignen) sind die Trajektorien serotonerger Axone im adulten Gehirn stark stochastisch und ähneln Pfaden von Zufallsbewegungen. Da sie keine bestimmte Orientierung haben und in vielen Hirnarealen extrem dicht gedrängt sind, bilden sie eine dichte, funktionell aktive Fasermatrix, die ein funktionelles Milieu für nahezu alle neuronalen Prozesse darstellt. Das serotonerge System ist grundlegend mit der Neuroplastizität verbunden, einer immanenten Eigenschaft des Nervengewebes—und damit auch mit unmittelbarer Bedeutung für die vergleichende Neurowissenschaft und künstliche neuronale Netzwerke. Ähnlich wie unkorrelierte, flexible Polymere durch Trajektorien von Random-walks modelliert werden können, ist das Ziel dieses Projekts die Nachahmung serotonerger Axone durch gerichtete ("persistente" oder korrelierte) Polymere in Form generalisierter Random-Walks. Für diese wurde fraktionale Brownsche Bewegung (fractional Brownian motion—FBM), welche beispielsweise auch zur Beschreibung von Chromatinfasern verwendet wird, herangezogen. Ist der zugrundeliegende Hurst-Exponent $H \in (1/2, 1)$, dann haben die entstehenden Trajektorien eine langreichweitige Persistenz.

Dieses interdisziplinäre NSF-BMBF-Projekt untersuchte, wie stochastische Eigenschaften einzelner serotonerger Fasern zu regional spezifischen Faserdichteverteilungen führen. Methodisch bestand die Idee darin, experimentelle Ansätze (einschließlich an transgenen Tiere) mit Hilfe moderner Mikroskopie, Supercomputer-Simulationen und der mathematischen Theorie anomaler Diffusionsprozesse zu integrieren. Ziel 1 war es, die stochastischen Eigenschaften einzelner serotonerger Fasern (basierend auf hochauflösenden experimentellen Daten) aufzudecken. Ziel 2 nutzte diese Eigenschaften, um Faserdichten mithilfe von Supercomputer-Simulationen (in 3D-Modellen des Mausgehirns) vorherzusagen. Ziel 3 war die Verifizierung der entdeckten Prinzipien anhand der facettenreichen Geometrien von Engelhai-Gehirnen.

1. Haupeergebnisse

Die Hauptziele des Projekts waren (i) die Implementierung wesentlicher Verbesserungen hochauflösender experimenteller Techniken zur zuverlässigen Isolierung einzelner Axonpfade in dichten Hirnregionen und (ii) Supercomputer-Simulationen der serotonergen Axonfasern in 3D-Maus- und Haifisch-Gehirnmodellen (in denen serotonerge Axone als Pfade reflektierter fraktionaler Brownscher Bewegung (rFBM) modelliert wurden). (iii) Diese Ergebnisse sollten durch Erweiterungen des klassischen FBM-Modells theoretisch untermauert werden.

(i) Die Janušonis-Gruppe entwickelte ein transgenes System zur Markierung einzelner sero-

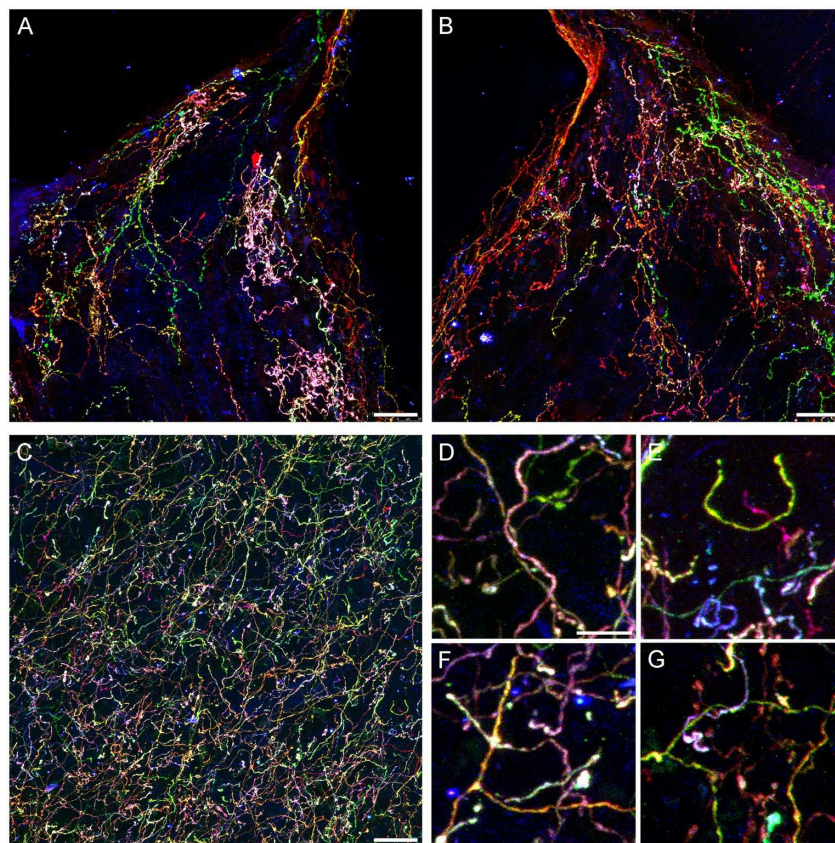


Figure 1: Experimentelle Mikroskopiebilder mit der Brainbowtechnik mit drei Fluorophoren (rote, grüne und blaue Kanäle kombiniert) im Diencephalon und Telencephalon einer Tph2-iCreER-Maus nach Injektion von Brainbow-AAVs im dorsalen Raphebereich. (A,B) Linke und rechte Habenula. In diesem geometrisch beschränkten Bereich bilden individuelle serotonerge Axone lokale Inseln mit hoher Dichte (pink und grün in den Abbildungen). (C) Basolaterale Amygdala in Brainbow-Auflösung. (D-G) Vier vergrößerte Bereiche aus (C), die die stark gewundenen Fasertrajektorien zeigen, die sich aber aufgrund der Farbgebung gut voneinander trennen lassen (D, E) und eindeutige Verzweigungen haben (F, G). Weiße Linie: 20 μm in (A-C) und 5 μm in (D-G). Aus K. C. Mays, J. H. Haiman, and S. Janušonis, *Front. Neurosci.* **17**, 1241919 (2023).

tonerger Fasern mit drei nicht-überlappenden Fluorophoren in zufälliger Intensität. Dadurch wird jeder Faser ein nahezu eindeutiger RGB-Farbcode zugewiesen (Fig. 1). Dieser Ansatz ermöglicht die gezielte Trennung einzelner Fasern, auch in dichten Bereichen, in denen sich Fasern in Abständen unterhalb der optischen Auflösungsgrenze begegnen können. Bei der Einzel-Fluorophor-Bildgebung führen solche Punkte zu Nichteindeutigkeiten im Verlauf einer einzelnen Trajektorie und können zudem als Verzweigungen fehlinterpretiert werden. Darüberhinaus kann die hier verwandte RGB-Markierung Fasern erkennen, die einen physischen Gehirnabschnitt verlassen, aber dorthin zurückkehren (bei der Einzel-Fluorophor-Bildgebung müssten solche Abschnitte als separate Fasern behandelt werden). Das Mäuse-Gehirnsystem basiert auf einer spezifischen transgenen Mauslinie. In diesem Aufbau erhalten adulte Mäuse intrakraniale (auf Raphe-Zellen gerichtete) Injektionen von Brainbow-Konstrukten, die in Adeno-assoziierten Viren (AAVs) verpackt sind. Nach einiger Zeit wird die serotonerge neuronenspezifische Rekombination durch systemische Tamoxifen-Injektionen induziert. Einige Monate nach der Induktion werden die Gehirne seziiert, zur Verstärkung der Fluorophorsignale immungefärbt und mittels konfokaler Mikroskopie mit einer Auflösung im Submikrometerbereich abgebildet. Die gesamte Versuchsvorbereitung dauert 4-6 Monate. Unseres Wissens ist die Janušonis-Gruppe derzeit

immer noch die einzige Forschungsgruppe, die mit einer experimentellen Methode eine eindeutige Identifizierung und zuverlässige Trennung einzelner serotonerger Fasern erreichen kann. Beispiele für die erreichte experimentelle Auflösung in Mäuse-Gehirnen sind in Fig. 1 gezeigt.

In einer Erweiterung der Experimente an Mäuse-Gehirnen wurden serotonerge Fasern im Gehirn des Pazifischen Engelhais (*Squatina californica*) untersucht, einem Vertreter einer besonderen strahlenartigen Linie squalomorpher Haie. Die grundlegende Zytoarchitektur des Engelhai-Gehirns wurde abgebildet, einschließlich der Expression des ionisierten Calcium-bindenden Adaptermoleküls 1 (Iba1, AIF-1), und serotonerge Fasern wurden mittels Immunhistochemie visualisiert. Im Vorderhirn tendierten serotonerge Fasern dazu, in Richtung des dorsalen Palliums vorzudringen, akkumulierten aber auch in signifikant höherer Dichte an Pi-algrenzen. Repräsentative Ergebnisse dieser Experimente sind in Fig. 2 gezeigt.

(ii) In einer ersten theoretischen Arbeit, die während der Seed-Förderphase für das STAXS-Projekt durchgeführt wurde, konnten wir das komplexe Verhalten von FBM an harten Grenzen und bei steiler-als-harmonischen externen Potentialen aufzeigen [1]. Diese Ergebnisse führten dann zu einem mathematischen Modellierungsansatz mit superdiffusiver FBM. Die physikalische Grundidee ist, die Nervenfasern als Polymere aufzufassen. Zufällige Polymere können im einfachsten Fall (flexible Ketten) durch einen regulären Random-walk modelliert werden. Wenn, wie das bei den serotonergen Axonen beobachtet wird, "das Polymer" eine Steifigkeit besitzt, lässt sich dies durch einen "persistenten" Random-walk darstellen, für das wir FBM mit einem Hurst-Index $1/2 < H < 1$ als Modell benutzen.

Wir führten eine Supercomputer-Simulation serotonerger Fasern als Pfade reflektierter FBM (rFBM) durch, zunächst für mikroskopische 2D-Schnitte¹ und anschließend in einem vollständigen 3D-Gehirnmodell. Zu diesem Zweck wurden im Janušonis-Labor anatomisch genaue 3D-Modelle basierend auf Serienschnitten embryonaler Mausgehirne erstellt. In diesem Alter weist das Gehirn bereits die adulte Topologie auf, und die serotonergen Fasern haben bereits das Vorderhirn erreicht. Die nachgezeichneten Konturen wurden sorgfältig gegättet und bilateral symmetrisiert. Diese Konturen wurden für die Simulationen im Vojta-Labor verwendet, mit theoretischem Input der Metzler-Gruppe. Der Hurst-Index H der rFBM wurde auf 0.8 festgelegt, um die stark superdiffusiven Eigenschaften serotonerger Fasern (basierend auf experimentellen Daten) zu approximieren. Die Simulation wurde für 1000 Fasern mit jeweils etwa 33.5 Millionen korrelierten Schritten durchgeführt. Diese Arbeit ergab einen detaillierten Atlas der simulierten Faserverteilungen im gesamten 3D-Modell, vom rostralen Hirnpol bis zum hinteren Mittelhirn. Insbesondere prognostiziert der Atlas relativ hohe Faserdichten im anterioren cingulären Kortex, im piriformen Kortex, im visuellen Kortex, in der medialen Habenula und einigen weiteren Bereichen, welche mit bereits publizierten neuroanatomischen Studien übereinstimmen. Ein Manuskript, das die vollständigen 3D-Mikroskopiebilder mit den rFBM-Simulationen vergleicht und von allen PIs gemeinsam verfaßt wurde, erschien in Ref. [2]. Der Vergleich zwischen Experimenten und Simulationen mit gegebener experimenteller Auflösung ist so gut, daß zu praktischen Zwecken unsere Simulationen bei gegebenem 3D-Modell des Gehirns die quantitative Vorhersage der serotonergen Faserdichten ermöglichen. Neben ihrem Beitrag zur Neurowissenschaft ist diese Arbeit auch die erste Simulation langer rFBM-Pfade in einem räumlichen Bereich mit komplexen 3D-Grenzen.

Für das Haiischgehirn reproduzierten unsere Ergebnisse ebenfalls Schlüsselmerkmale der serotonergen Faserdichte im Telencephalon, einem Gehirnbereich mit signifikanter physikalischer Homogenität und ohne größere "Hindernisse", so daß dichte Axonbahnen beobachtet

¹ 2D: zweidimensional; 3D: dreidimensional

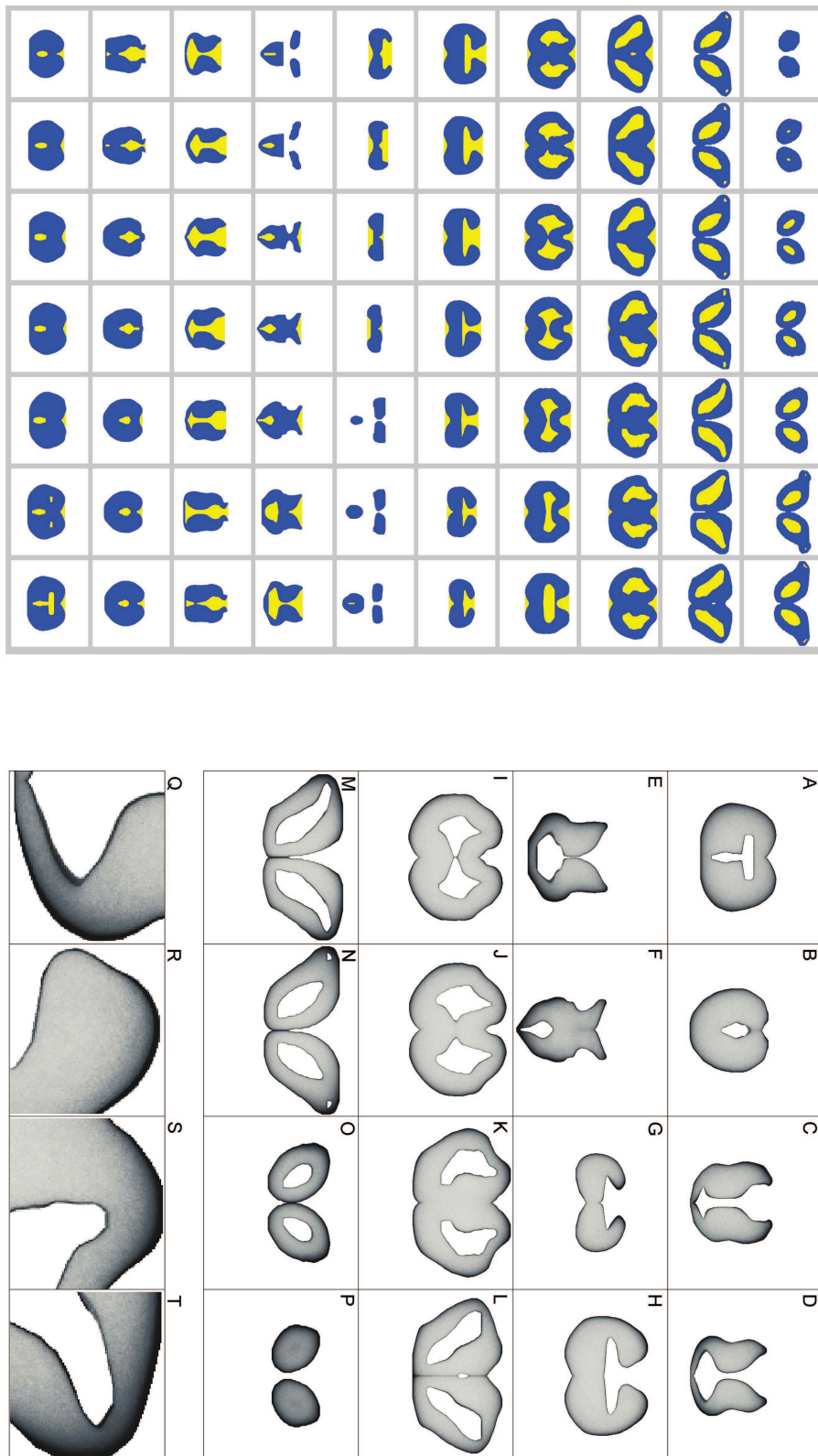


Figure 2: Serotonerge Axondichteverteilungen im Gehirn eines Meerengelhais [3] (rotiert). Links: Digitalisierte 2D-Schnitte des 3D-Volumens für die Axonsimulationen (blau: erlaubte Regionen, gelb: verbotene Regionen). Rechts: Simulierte Axonfaserdichten aus rFBM-Pfaden.

werden können. Diese Studie liefert weitere Belege dafür, daß serotonerge Fasern gut als Pfade eines wohl definierten stochastischen Prozesses, der rFBM, modelliert werden können und daß Axone, die zwar inhärent stochastisch sind, aber auf äußere Potentiale reagieren (Neuroplastizität), ein reichhaltiges Repertoire an selbstorganisierendem Verhalten erzeugen können. Das aus diesem Projektteil resultierende Manuskript wurde kürzlich angenommen [3]. Ein Beispiel für die Dichteverteilung der serotonergen Axonfasern ist in Fig. 2 gezeigt.

Theoretische Modellierung: Erweiterungen traditioneller FBM

Im folgenden werden die theoretischen Fortschritte in der Modellierung der serotonerger Axonfaserdichteverteilungen des Potsdamer Teils des STAXS-Projekts detailliert dargestellt. Die oben beschriebenen Simulationen gehen davon aus, daß das Innere einer begrenzten Gehirnregion homogen ist, sich zeitlich nicht verändert und daß sich serotonerge Fasern nicht verzweigen und gegenseitig beeinflussen. Trotz dieser Idealisierung konnte gezeigt werden, daß die Dichteverteilung serotonerger Axone auf genügend groben Skalen selbst in den relativ detailreichen Gehirnen von Mäusen und Engelhaien quantitativ gut reproduziert werden konnten. Auf kleineren Skalen muß diese idealisierte Modellierung erweitert werden, um Details der Faserdichten ohne oder mit weniger langwierigen und zeitintensiven Experimenten reproduzieren zu können. Insbesondere aber auch in Hinblick auf ein zukünftiges Verständnis einer Selbstorganisation der Dichten sind mehr mikroskopisch orientierte Modelle notwendig. Diese wurden in STAXS als Erweiterungen traditioneller FBM konzipiert. Die FBM-Modellentwicklungen haben sich als sehr anspruchsvoll erwiesen, insbesondere aus einer physikalischen Warte, da bestimmte Annahmen getroffen werden mussten. Unsere theoretischen Ergebnisse sind daher nicht nur von direkter Relevanz für das STAXS-Projekt, sondern stellen auch grundlegende Fortschritte in der Theorie von FBM und ihren allgemeinen Anwendungen dar. Hier und im folgenden sei FBM ein stochastischer Prozeß, dessen Trajektorien $x(t)$ komponentenweise durch die Langevingleichung $\dot{x}(t) = \sqrt{2D_H}\xi_H(t)$ gegeben ist, wobei das zentrierte Gaußsche Rauschen $\xi_H(t)$ eine langreichweitig korrelierte Autokovarianz mit dem Potenzgesetzabfall $C(t) \sim 2D_H H(2H - 1)t^{2H-2}$ bedingt. Die mittlere quadratische Verschiebung (MSD) dieser FBM ist $\langle x^2(t) \rangle = 2D_H t^{2H}$. Wenn der Hurst-Exponent H im Bereich $H \in (0, 1/2)$ ist, hat FBM eine negative Korrelation und beschreibt eine "Subdiffusion" im Sinne des MSDs; für $H \in (1/2, 1)$ sind die Korrelationen positiv und das MSD beschreibt "Superdiffusion". Die von $x(t)$ beschriebenen Trajektorien superdiffusiver FBM bilden Modellpolymere mit einer positiven, langreichweitigen Korrelation/Persistenz, analog dem beobachteten Verhalten serotonerger Axone. Im Grenzfall $H = 1/2$ verschwinden die Korrelationen, FBM beschreibt normale Brownsche Diffusion, und die Trajektorien entsprechen einem Kontinuumsmodell flexibler Polymere.

FBM mit zeitabhängiger Diffusivität und Hurst-Exponent. In der Finanzmathematik ist eine formale Definition der FBM mit einem explizit zeitabhängigen Hurst-Exponenten $H(t)$ als "multifraktionale Brownsche Bewegung" (MFBM) bekannt. Eine genauere Betrachtung dieses Modells zeigt jedoch, daß es sich um einen renewal-Ansatz handelt, bei dem zu jedem Zeitpunkt die Prozeßhistorie gelöscht und durch eine fiktive Historie ersetzt wird. Infolgedessen hängt die mittlere quadratische Verschiebung (MSD) der MFBM ausschließlich vom aktuellen Zeitpunkt t ab: $\langle x^2(t) \rangle \simeq t^{H(t)}$, unabhängig davon, ob der Prozeß zuvor beispielsweise durch niedrige oder hohe H -Werte gekennzeichnet war. In Finanzanwendungen ist dies irrelevant, da nur die zeit-lokale fraktale Dimension der Trajektorie ("Rauheit") von Interesse ist. Angesichts des FBM-inhärenten Korrelationen ist dies für physikalische Anwendungen, für die das

Gedächtnis essenziell ist, z.Bsp. für die Modellierung der Persistenz in serotonergen Axonen, nicht passend. Eine Möglichkeit, dies unmittelbar zu erkennen, ist der unphysikalische Sprung (Diskontinuität) in der Trajektorie und des MSD für MFBM bei einer abrupten Änderung des Hurst-Exponenten, wie das in Fig. 3 dargestellt ist.

Die Metzler-Gruppe entwickelte zwei mögliche Verallgemeinerungen der FBM für einen explizit zeitabhängigen Hurst-Exponenten. Eine davon ist die MMFBM (Memory-MFBM), deren Name gewählt wurde um hervorzuheben, daß dieses Modell im Gegensatz zum renewal-Charakter der MFBM ein echtes Gedächtnis enthält. Der formale Unterschied im MMFBM-Modell besteht darin, daß der stochastische Prozeß (basierend auf einer alternativen Formulierung von FBM im Vergleich zur obigen Langevingleichung)

$$X(t) = \int_0^t \sqrt{\alpha(s)}(t-s)^{(\alpha(s)-1)/2} dB(s) \quad (1)$$

(a) durch ein Riemann-Liouville fraktionales Integral definiert ist, das bei $s = 0$ beginnt— diese Formulierung basiert auf der ursprünglich von Paul Lévy vorgeschlagenen Definition von FBM²; und (ii) der Skalenexponent $\alpha = 2H$ explizit von der Integrationsvariablen s abhängt— in MFBM hingegen hängt α im Integral ausschließlich von der oberen Integrationsgrenze t ab. In der Definition (1) ist $B(t)$ der Wienerprozess. Weitere Details finden sich in [4] (gemeinsam mit allen PIs verfaßt). Wie in Fig. 1 zu sehen ist, sind die MMFBM-Trajektorien selbst für einen sich abrupt ändernden Hurst-Exponenten (Inset in Fig. 3a) kontinuierlich. Darüberhinaus kann der Langzeit-Skalenexponent des MSD vom Wert des Hurst-Exponenten *vor* der Änderung des H -Wertes abhängen. Eine ähnliche Langzeitabhängigkeit zeigt sich auch in der Antwortfunktion auf eine kurze Änderung des H -Wertes, welche in [4] definiert ist.³

MMFBM ist eine natürlich erscheinende Modifikation von MFBM, allerdings ist die Definition nicht eindeutig. Daher haben wir auch eine andere mögliche Definition für zeitabhängigen Skalenexponenten und Diffusivität untersucht [5], nämlich die "Inkrement-MFBM". Hier werden ähnliche Langzeitabhängigkeit nach einem abrupten Wechsel der Modellparameter beobachtet. Wie sich jedoch herausstellt, führt IMFBM bei *ortsabhängigen* Parametern zu nicht-intuitiven Ergebnissen (siehe unten). Zum aktuellen Stand erscheint MMFBM als eine gute physikalische Verallgemeinerung von FBM und wird in unseren weiteren Arbeiten benutzt.

FBM mit ortsveränderlicher Diffusivität und Hurst-Exponent. Die nächste Frage, die wir uns gestellt haben ist, was passiert, wenn sich der Wert des Hurst-Exponenten oder der Diffusivität räumlich, d.h. in einer strukturierten Umgebung, verändert. Biologisch würde dies einer heterogenen Umgebung entsprechen, z.Bsp. verursacht durch die Präsenz anderer (nicht-serotonerger) Nervenfasern oder "Fehlstellen" im verfügbaren Raum. Beispielsweise betrachten wir ein Szenario, in dem der Hurst-Index einen Wert in einem Intervall $x \in [-1, 1]$ und einen zweiten außerhalb davon annimmt. Anschließend betrachten wir die verschiedenen verallgemeinerten FBM-Prozesse (MFBM, MMFBM und IFBM) in dieser *quenched* Umgebung und untersuchen verschiedene statistische Größen wie die von den Prozessen erzeugten Trajektorien, ihre Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen und die zugehörigen Verschiebungskorrelationen. Die Ergebnisse werden in einem demnächst eintreffenden Manuskript veröffentlicht, das von allen Projektteilnehmern gemeinsam verfasst wird [6].

² Diese Wahl ist für Experimente mit wohldefiniertem Anfangswert zum Zeitpunkt $t = 0$ sinnvoll.

³ Es sei angemerkt, daß sich sprunghaft verändernde Parameter in diesen Arbeiten als einfachster und analytisch behandelbarer Ansatz betrachtet wurden. Die Konsistenz von MMFBM und IMFBM wurde z.Bsp. auch durch sich nicht-abrupt verändernde Parameter veranschaulicht [4,5].

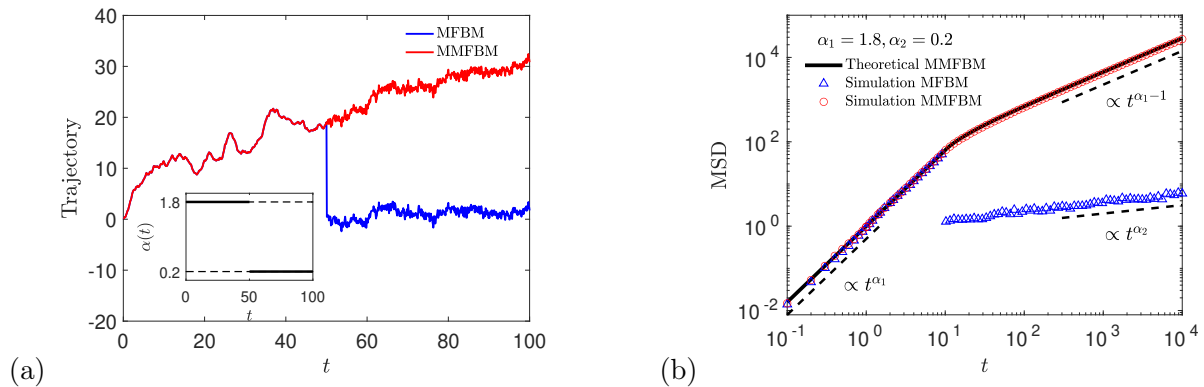


Figure 3: Trajektorien und MSD von MMFBM und MFBM bei einem Sprung des Hurst-Exponenten zum Zeitpunkt $t = \tau$ (die entsprechenden Werte sind im kleinen Bild in Teil (a) dargestellt). Dabei ist zu beachten, daß die Abbildungen die Notation $\alpha = 2H$ des Skalienexponenten verwenden—beides sind äquivalente historische Notationen. Abbildungen aus [4]. Bemerkenswert ist der unphysikalische Sprung (Diskontinuität) der Trajektorie für MFBM, während wir für die in STAXS eingeführte MMFBM eine physikalisch sinnvolle, kontinuierliche Trajektorie zu beobachten ist. (b) MSD von MMFBM im Vergleich zu MFBM. MMFBM besitzt kontinuierliche MSD-Formen, und der Langzeit-Skalierungsexponent des MSD kann vom Wert $\alpha_1 = 2H_1$ des Hurst-Exponenten vor dem Sprung seines Wertes zum Zeitpunkt $t = \tau$ abhängen (rechtes Bild) [4].

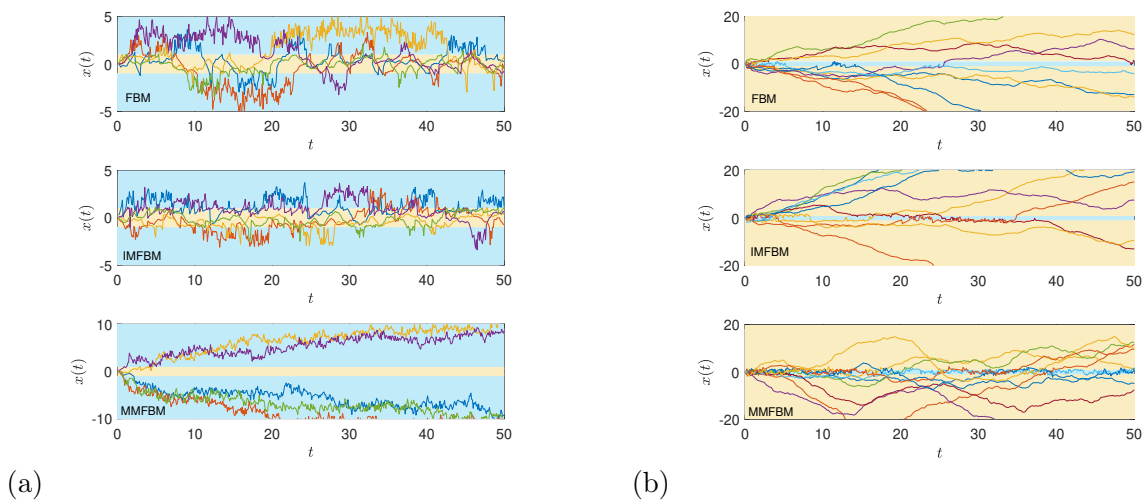


Figure 4: Beispieltrajektorien für MFBM, MMFBM und IMFBM mit ortsabhängigem Hurst-Exponenten $H(x)$. In (a) hat der zentrale Bereich einen größeren H -Wert als der restliche Raum, in (b) hat der zentrale Bereich ein niedrigeres H . Wie man sieht, vermeidet nur MMFBM physikalisch intuitiv Bereiche mit niedrigem Hurst-Exponenten, also langsamerem Transport.

Wie in Fig. 4 dargestellt, bevölkern die von MFBM und IMFBM mit ortsabhängigem Hurst-Exponenten $H(x)$ generierten Trajektorien bevorzugt Regionen mit höherem Hurst-Exponenten, d.h. schnellere Regionen. Dies steht im Widerspruch zu der physikalischen Erwartung, wonach ein stochastischer Prozeß in langsameren Regionen stärker präsent sein sollte. Im Gegensatz dazu zeigt MMFBM das physikalisch erwartete Verhalten, was auf die physikalische Konsistenz dieses Modells hindeutet. Die MSD der Prozesse weisen erwartungsgemäß unterschiedliche Gedächtnisgrade auf und können auf langen Zeitskalen vom Exponenten der zentralen Region, in der der Prozeß gestartet wurde, beeinflusst werden.

Darüberhinaus erweist sich der Übergang zwischen verschiedenen Skalenregimen bei MMFBM vergleichsweise verzögert. MMFBM ist daher ein geeigneter Kandidat als theoretisches Modell für raumzeitabhängige, langreichweitig korrelierte Bewegung. Es ist zu beachten, daß in diesem Szenario die stochastische Interpretation berücksichtigt werden muss, wie sie beispielsweise in [7] innerhalb eines harmonischen Potentialtopfes untersucht wurde.

FBM with zufälliger Diffusivität und Hurst-Exponent. Stochastische Prozesse mit zufälligen Parametern wurden in den letzten Jahren verstärkt untersucht nach experimentellen Beobachtungen in heterogenen Systemen, insbesondere im Zusammenhang mit nicht-Gaußschen Verteilungen der gemessenen Verschiebungs-Wahrscheinlichkeitsdichte. Für stochastische Prozesse mit langreichweitigen Korrelationen ist ein physikalisches Verständnis im Zusammenhang mit heterogenen Umgebungen und nicht-Gaußschen Verteilungen noch immer unklar, doch haben sich einige wichtige Einsichten herauskristallisiert. Nach randomisierten Hurst-Exponenten in früheren Studien erweiterten wir diese Ergebnisse in STAXS auf den physikalischen Fall eines geglätteten telegraphischen Prozesses für den variierenden Hurst-Exponenten und zeigten, daß MMFBM in diesem Szenario für gegebene Zeitreihen prädiktiv ist [8]. Im Kontext zufällig variierender Parameter fanden wir zudem eine bemerkenswerte Eigenschaft [9]: Die Respons der Dynamik auf die zufällige Variation der Parameter hängt entscheidend vom genauen Modell ab, das für FBM verwendet wird. Wie oben beschrieben, kann FBM als stochastische Differentialgleichung (Langevin-Gleichung), als Integral über Wiener-Inkrementen mit Potenzfunktions-Gedächtnis (siehe Gleichung (1)) oder als Spektraldarstellung definiert werden. Interessanterweise weist das MSD für einen Prozeß mit stochastischer Diffusivität in diesen Definitionen unterschiedliche Skalenverhalten auf. Der physikalische Ursprung dieses Verhaltens ist bislang unklar, doch dieses Phänomen ist relevant für zukünftige Arbeiten in der Modellierung serotonerger Axone, aber auch generell für die Anwendung von FBM in der Modellierung heterogener Systemen).

Verzweigende FBM. Auch bei der Modellierung von Verzweigungen von FBM wurden Fortschritte erzielt. Solche Verzweigungen sind experimentell dokumentiert und können nun auch in Echtzeit in neuen Experimenten im Janušonis-Labor verfolgt werden. Dieser Teil des Projekts wurde von einer Masterstudentin der Vojta-Gruppe in ihrer Dissertation [11] bearbeitet. Dabei wurde untersucht, wie sich verschiedene Verzweigungsszenarien auf die resultierenden Netzwerke auswirken. So können die Trajektorien nach der Verzweigung die im Abschnitt vor der Verzweigung kodierte Korrelation mitführen, oder nur einer oder keiner der neuen Zweige verfügt über die Korrelation, wie in Fig. 5 skizziert.

Obwohl die Schrittkorrelationen innerhalb der Zweige erwartungsgemäß verlaufen—abhängig davon, ob es sich um einen Erneuerungszweig oder einen Zweig handelt, der die Erinnerung des Abschnitts vor der Verzweigung mitführt—konnte das Verhalten der Gesamt-MSD des verzweigten FBM-Netzwerks bisher nicht durch analytische Berechnungen erfaßt werden. Darüberhinaus sind die Wahrscheinlichkeitsdichte des gesamten Netzwerks und die stationäre Dichte derzeit noch nicht bekannt. Für ein besseres Verständnis sind deshalb weitere Arbeiten erforderlich. Im Hinblick auf entstehende Dichteverteilungen von Axonen hängt die Relevanz davon ab, wie oft Verzweigungen auftreten, was bisher noch nicht experimentell ersichtlich ist.

Mittlere Dichte-Wechselwirkung von FBM-Pfaden. Um die Dichte serotonerger Axone aufgrund des parallelen Wachstums vieler Axonpfade zu untersuchen, deuten experimentelle Befunde in Mausmodellen darauf hin, daß das Wachstum serotonerger Fasern empfindlich auf den extrazellulären Serotoninspiegel (Serotonin wird von den Fasern selbst freigesetzt) reagiert und daß aktive Selbstabstoßung (im Gegensatz zu physischem Volumenausschluss) zur Verteilung

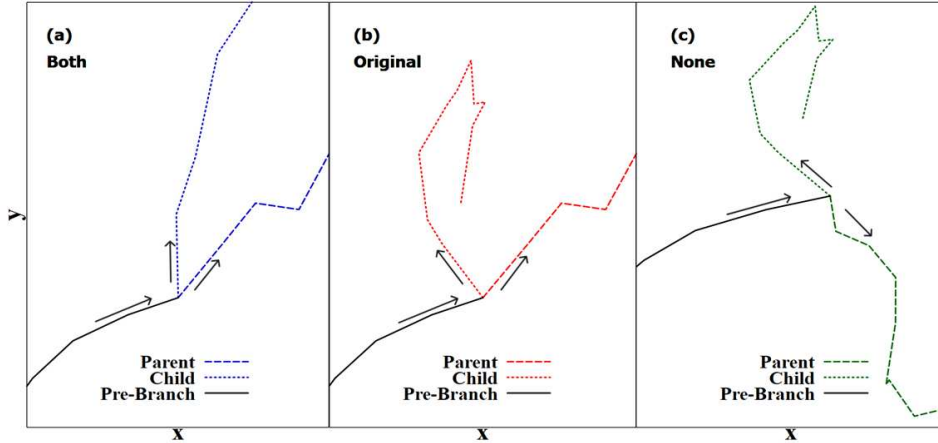


Figure 5: Verschiedene Szenarien verzweigter FBM [11]. (a) Beide Zweige führen die Korrelationen des eingehenden Pfades fort. (b) Der "parent"-Zweig führt die Korrelationen des eingehenden Pfades fort, der "child"-Zweig hingegen nicht. (c) Keiner der Zweige führt die Korrelationen des eingehenden Zweiges fort.

serotonerger Fasern im Gehirn beiträgt. Insbesondere scheint ein Mangel an Serotoninsynthese im sich entwickelnden Gehirn die Dichte serotonerger Axone in einigen Vorderhirnregionen zu erhöhen. Darüberhinaus führt ein pharmakologisch induzierter Anstieg des Serotoninspiegels im Gehirn (durch Fluoxetin, ein häufig verschriebenes Antidepressivum) zu einer Abnahme der Dichte serotonerger Axone in einigen dieser Regionen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß wachsende Axone empfindlich auf die lokale (mittlere) Dichte des gesamten Faserensembles reagieren und von Regionen mit hoher Dichte abgestoßen werden.

Mit Hilfe massiver Computersimulationen und einer einparametrischen Skalierungstheorie stellten wir fest, daß das Verhalten eindimensionaler, unbegrenzter FBM mit mean-field Dichtewechselwirkung in einem von zwei Regimen liegt, abhängig vom Wert des Hurst-Exponenten, der das fraktionale Gaußsche Rauschen charakterisiert. Für $H > 2/3$ wird das Langzeitverhalten durch das fraktionale Gaußsche Rauschen bestimmt, und die Kraftterme durch die Wechselwirkung werden vernachlässigbar klein. Folglich stimmen in diesem Regime das MSD und die PDF mit den entsprechenden Größen nicht-wechselwirkender FBM über lange Zeiträume überein. Für $H < 2/3$ hingegen wird das Langzeitverhalten des Modells von den Wechselwirkungen dominiert, und das fraktionale Gaußsche Rauschen leistet nur untergeordnete Beiträge. Im Resultat wächst das MSD wie $\simeq t^{4/3}$ für alle $H \leq 2/3$, und die PDF ist stark nicht-Gaußsch-verteilt [10]. In höheren Dimensionen sind Simulationen dieses Modells derzeit nicht möglich, da sie zu rechenintensiv sind. Skalierungstheorien zeigen jedoch, daß im relevanten 3D-Fall der kritische Wert für den Hurst-Exponenten $H = 0.8$ beträgt, also der Wert, der für die Simulationen von rFBM in [2,3] benutzt wurde. Detailliertere theoretische und Simulations-Ansätze sind deshalb nötig, um die experimentell beobachtete mean-field-Abhängigkeit zu verstehen.

Neben dieser Abhängigkeit des Effekts vom Hurst-Exponenten hat FBM eine weitere interessante Eigenschaft.⁴ Im superdiffusiven Regime kann FBM durch ein genügend steiles Potential $U(x) \simeq |x|^q$ mit $q > 0$ beschränkt werden und somit eine stationäre Form der Verteilung zu langen Zeiten erreicht werden. Ist q jedoch nicht groß genug, kann der Prozeß

⁴ Siehe T. Guggenberger, A. V. Chechkin, and R. Metzler, Absence of confinement and non-Boltzmann stationary states of fractional Brownian motion in shallow external potentials, New J. Phys. **24**, 073006 (2022).

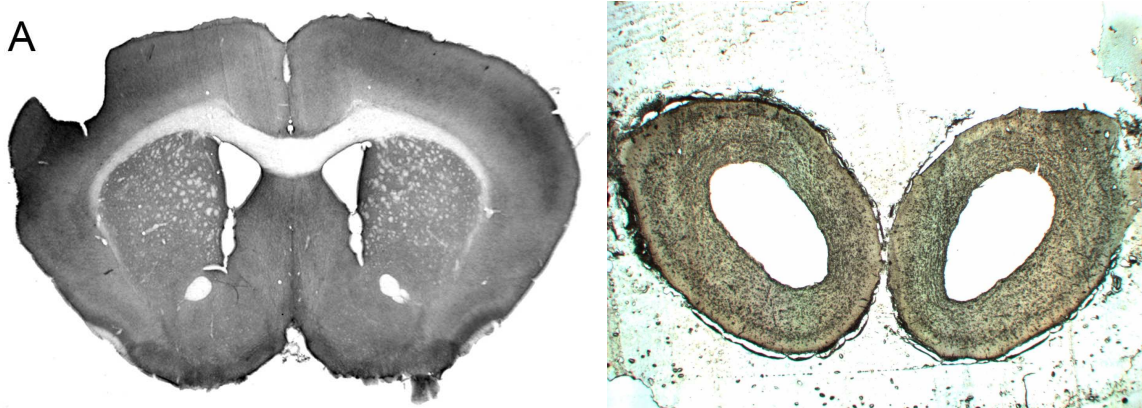


Figure 6: Vergleich des Coronalschnitts in Gehirnbildern von Engelhaien (rechts) mit der serotonerger Axone in den Mausdaten (links) [2].

sich immer noch im ganzen Raum ausbreiten und somit keine Stationarität erreicht werden. Eine solche komplexe Respons von FBM auf mean-field und externe Potentiale ist kritisch für ein weniger vergrößertes Bild der dynamischen Selbstorganisation von Axontrajektorien. Ein besseres Verständnis dieser Fragen sollte daher ein signifikanter Teil zukünftiger experimenteller und theoretischer Forschung sein.

Weitere Wirbeltierformen. Die Janušonis-Gruppe hat die ersten kompetten mikroskopischen Schnitte von Engelhai-Gehirnen hergestellt (Fig. 6), die durch rFBM-Simulationen konsistent reproduziert werden konnten (Fig. 2). Der rFBM-Ansatz erscheint daher als relevante Beschreibung serotonerger Axone über den Fall der Mäuse-Gehirn hinaus. Diese Erkenntnisse werden in zukünftigen vergleichenden Modellen der Axondichte verschiedener anderer Wirbeltiere verwendet. Ultimativ ermöglichen es solche Studien, allgemeinere Aussagen über die stochastische Natur der Axondichte über serotonerger Axone hinaus zu machen.

Zusammenfassung. Dieses STAXS-Projekt war in allen drei geplanten Bereichen äußerst erfolgreich. Erste signifikante experimentelle Fortschritte konnten im Janušonis-Labor erzielt werden. Die Ergebnisse lieferten vollständige 3D-Karten von Maus- und Engelhai-Gehirnen mit beispielloser Auflösung und Farbtiefe, die es ermöglichen, einzelne serotonerger Fasern mit hoher Genauigkeit zu verfolgen. Diese experimentellen Verfahren werden sicherlich ein Maßstab für die zukünftige Forschung sein. Von besonderer Bedeutung ist der gewonnene Zusammenhang zwischen der Dichteverteilung serotonerger Axone und der Physiologie der Gehirnforn. Darüberhinaus konnten einzelne, wachsende serotonerger Axone beobachtet werden, was die notwendigen Informationen für eine polymertheoretische Modellierung der Axone lieferte und in Zukunft eine Basis für das Verständnis der Selbstorganisation der Axondichten darstellt.

Zweitens konnten die Supercomputersimulationen von rFBM optimiert und an die Wiedergabe der vollständig gemessenen 3D-Topographie der untersuchten Gehirne angepasst werden. Es wurde gezeigt, daß diese Simulationen die gemessenen Gehirndichten mit hoher Genauigkeit auf den betreffenden Längenskalen reproduzieren können. Letztendlich werden diese Ergebnisse den Weg dafür ebnen, die Dichte von Axonfasern anhand der Formen der Hirntopographie zu reproduzieren, ohne Tierversuche durchführen zu müssen oder diese zumindest reduzieren zu können. Die Verbindung zwischen Simulationen und Experimenten zeigt bereits jetzt, daß Polymermodelle mit integrierter Persistenz aufgrund der eingebauten langreichweitigen Korrelationen der FBM die Axonformen und -dichten mit hoher Genauigkeit modellieren können.

Bei höherer Auflösung und der Betrachtung dynamischen Wachstums der Axone sind

Verbesserungen des rFBM-Ansatzes nötig. Während die Experimente dahingehend in der Janušonis-Gruppe angegangen werden, braucht es seitens der Simulation und mathematischen Modellierung deutliche Fortschritte. So konnten Szenarien für Axon-Axon-Wechselwirkung durch den von den serotonergen Axonen ausgeschütteten Botenstoff Serotonin in einem 1D-Modell untersucht werden. Außerdem konnten auf dem Bereich der theoretischen Modellierung umfangreiche Fortschritte erzielt werden. So konnte FBM konsequent verallgemeinert werden, um die Raum- und Zeitabhängigkeit der Schlüsselparameter Hurst-Exponent und Diffusivität in das Modell zu integrieren. Darüberhinaus zeigte sich, daß Zufallsparameter zu interessantem Verhalten der FBM-Modelle führen, mit denen Ensembles von Trajektorien modelliert werden können. Unsere Studien zeigten insbesondere, daß die in STAXS entwickelte MMFBM ein guter Kandidat für sowohl raum- als auch zeitabhängige Hurst-Exponenten ist. Diese Ergebnisse sind auch in der allgemeinen Theorie anomaler stochastischer Prozesse und ihren Anwendungen relevant.

2. Ergebnisse im Vergleich zum Zeitplan

Der experimentelle Teil des Projekts konnte sowohl für Maus- als auch für Engelhai-Gehirne vollständig durchgeführt werden, so daß komplette 3D-Aufnahmen von serotonergen Axondichten von verschiedenen Tieren erhalten wurden. Insbesondere die Brainbow-Färbungsmethode war sehr erfolgreich, mit deren Hilfe auch stark gewundene Axontrajektorien voneinander unterschieden werden können. Statistisch relevante Experimente an einzelnen wachsenden Axonen konnten nicht realisiert werden. Der prinzipielle Aufbau solcher Experimente ist aber gelungen.

Die Supercomputer-Modellierung der Axonfaserdichten zur Reproduktion der Experimente auf solchen vergrößerten Skalen ist ebenfalls abgeschlossen. Die Übereinstimmung von simulierter und experimenteller Axondichten ist sehr gut. Das Verhalten der Dichteverteilungen sowohl in den 2D-Schnitten als auch im vollen 3D-Fall mit höherer Dichte an den harten Rändern konnte theoretisch im rFBM-Modell nachvollzogen werden. Insbesondere wurden auch Skalenfunktionen für das Verhalten der Dichteverteilung bestimmt und numerisch bestätigt.

Im Hinblick eines vollständigen Modelles des Axonwachstums bei gegebener Rändergeometrie im Sinne einer dynamischen Selbstorganisation wurde ein mean-field Ansatz ausgearbeitet, in dem wachsende Fasern einen Botenstoff (Serotonin) ausstoßen, welcher eine gegenseitige Abstoßung der wachsenden Axonspitzen bewirkt. Solche Effekte sind experimentell nachgewiesen. Das Modell wurde im 1D-Fall simuliert, in höheren Dimensionen wurden selbstkonsistente Skalentheorien aufgestellt—Simulationen in höheren Dimension selbst sind mit unseren bisherigen Modellen zu rechenintensiv. Jedoch stellt sich heraus, daß im 3D-Fall der in den Simulationen benutzte Wert $H = 0.8$ des Hurst-Exponenten in der rFBM einen kritischen Wert darstellt, bei dem die abstoßende Wechselwirkung in unserem Modell marginal wird. Dieses Ergebnis muß in weiteren Arbeiten biologisch und physikalisch eingeordnet werden.

Um zeitlich und räumlich veränderliche Parameter in die FBM-basierten Modell einzubauen, wurden gute theoretische Fortschritte erzielt. So konnten konsistente Erweiterungen von FBM, die neuen MMFBM- und IMFBM-Modelle, entwickelt werden, die die langreichweitigen Korrelationen des Prozesses widerspiegeln. Insbesondere hat sich MMFBM als konsistent auch für die Modellierung von ortsveränderlichen Prozessen herausgestellt. Mit diesen Modellen kann die Axondichteverteilung nun auch in weniger vergrößerten Umgebungen mit Struktur (z.Bsp. Fehlstellen oder Hindernissen) simuliert werden. Außerdem konnten wir Modelle mit randomisierten Parametern erhalten, welche nützlich für die Simulation von Trajektorienensembles sind.

Weder in Simulationen noch in der Theorie konnte ein vollständiges Bild der entstehenden

Fasernetzwerkstruktur erzielt werden. Es erscheint jedoch so, daß das Einzelfaserbild die wichtigsten Merkmale der Messungen bereits erfaßt, so daß an dieser Stelle wahrscheinlich keine verfeinerten Modelle erforderlich sind. Mehrere a priori überraschende Erkenntnisse verzögerten den Fortschritt, insbesondere die Entdeckung, daß unterschiedliche Definitionen von FBM zu deutlich unterschiedlichen Dynamiken führen können. Diese Beobachtung und ihre Folgerungen wird ultimativ die generelle mathematischen Modellierung stochastischer Prozesse und dem damit verbundenen physikalischen Verständnis weiter beschäftigen.

Insgesamt konnten die Hauptpunkte des Projektes erfolgreich abgearbeitet werden. Zwei Veröffentlichungen dafür sind noch in Revision bzw. kurz vor der Einreichung. Das Projekt hat zu einem deutlich besseren Verständnis serotonerger Axonen und ihres Wachstums beigetragen. Die bereits erreichte Genauigkeit der mathematischen Modellierung als persistente Polymerkette wird u.a. auch dazu beitragen, daß in Zukunft weniger oder gar keine Tierversuche mehr notwendig sind, um die Dichterverteilungen der Axone zu bestimmen.

3. Ergebnisse Dritter mit Relevanz für das Projekt

In Zusammenarbeit mit anderen Gruppen wurden im Rahmen von STAXS folgende gemeinsamen Fortschritte bei der Modellierung langreichweitig korrelierter stochastischer Prozesse erzielt.

Ändert sich die Diffusivität oder der Hurst-Exponent deterministisch oder stochastisch ("doppelt-stochastische Prozesse") innerhalb einer einzelnen Trajektorie oder eines Ensembles von Trajektorien, entwickelten wir in Zusammenarbeit mit Kollegen der Angewandten Mathematik der Wrocław University of Science and Technology mehrere Modelle [4,5,8]. Die Rolle der stochastischen Interpretation in FBM-Modellen mit ortsabhängigen Parametern wurde zusammen mit Kollegen aus Wrocław und der University of Colorado, Fort Collins, untersucht [7].

FBM-Prozesse mit stochastischen Hurst-Exponenten wurden außerhalb von STAXS in der Gruppe von Sergei Fedotov an der University of Manchester sowie in einer Kollaboration unserer Gruppe in Potsdam mit den Kollegen aus Wrocław modelliert.

Weitere grundlegende Ergebnisse zur korrelierten stochastischen Bewegung wurden hinsichtlich der emergenten Nicht-Gaußschen Verteilungen [12], alternativer Definitionen verallgemeinerter Langevin-Gleichungen [13] und des ergodischen Verhaltens in Bezug auf ein neues Moment zweiter Ordnung, das mittlere quadratische Inkrement [14], berichtet.

Zusammen mit der Gruppe von Ludvig Lizana an der Umeå University wurden Techniken zur Modellierung der Suche in komplexen Netzwerken [15] entwickelt, die für zukünftige Studien von First-passage-Zeiten in topologisch verbundenen Räumen wie Gehirnregionen relevant sind.

Schließlich profitierte die Entwicklung stochastischer Prozesse in STAXS von verschiedenen Werkzeugen des maschinellen Lernens für verallgemeinerte stochastische Prozesse, wie beispielsweise Bayesian Deep Learning und Change-Point-Analysen [16-18].

Diese Aktivität in verschiedenen Gruppen unterstreicht die Aktualität unserer Studien zur Erweiterung der Standard-FBM. Trotz der scheinbaren Einfachheit des ursprünglichen Modells sind Erweiterungen physikalisch nicht einfach zu implementieren und zu interpretieren. Angesichts dieser Herausforderungen sind die erzielten Fortschritte beträchtlich.

4. Änderungen in Projektzielen

Wie im vorherigen Bericht angedeutet, konnten wir die Arbeiten an der vollständigen 3D-Netzstruktur der serotonergen Axonmatrix nicht abschließen. Dieser Aspekt benötigt Verbesserungen in der Simulationseffizienz langreichweitig korrelierter Prozesse wie FBM sowie in den theoretischen Grundlagen. Dennoch wurden in diesem Projektteil gute Fortschritte erzielt, beispielsweise bei der Erforschung der dichteabhängigen Rückkopplung auf das Axon-

wachstum. Die übrigen Projektziele konnten erreicht werden.

5. Verwertungsplan

Das Projekt an sich gehört der Grundlagenforschung an, wir gehen aber davon aus, daß unsere Arbeit mittel- und langfristig konkrete Resultate in der medizinischen und biologischen Forschung haben wird. Bereits jetzt steht aber fest, daß das STAXS-Projekt eine solide Basis geschaffen hat, um die biologische Morphologie serotonerger Axone in Wirbeltiergehirnen zu simulieren und zu interpretieren. Die Axone können dementsprechend statistisch als persistente Polymere aufgefaßt werden, so daß sich selbstorganisierend eine erhöhte Axondichte nahe harter Ränder (z.Bsp. Schädelknochen) ausbildet.

In der Praxis erwarten wir, daß unsere theoretischen und numerischen Werkzeuge Experimente an lebenden Tieren, beispielsweise zur Bestimmung der Dichte und Morphologie von Hirnfasern, mittelfristig überflüssig machen werden. Aus modelltechnischer Sicht erwarten wir ebenfalls, daß die von uns formulierten und analysierten stochastischen Prozesse unmittelbar breite Anwendung finden werden, darunter auch in Bereichen kommerzieller Natur wie in der Finanzmathematik oder für Analysemethoden in der Magnetresonanztomographie o.ä. Auch die Fortschritte bei der Simulation verschiedener FBM-Prozesse werden sich für die kommerzielle Nutzung als relevant erweisen.

Ein weiteres Verwertungspotenzial ergibt sich aus dem Partnerlabor Janušonis. Dort wurde festgestellt, daß serotonerge Fasern einen Plastizitätsmechanismus unterstützen könnten, der der Dropout-basierten Regularisierung in künstlichen neuronalen Netzen (KNN) ähnelt. In Zusammenarbeit mit der Fakultät für Elektro- und Computertechnik der UCSB führte das Janušonis-Labor eine Proof-of-Concept-Analyse eines FBM-basierten Dropouts in einem einfachen, vollständig vernetzten neuronalen Netzwerk durch. Die Ergebnisse waren vielversprechend und könnten möglicherweise direkte Anwendung in den Neurowissenschaften finden.

6. Veröffentlichungen aus dem Projekt

Innerhalb STAXS wurden zahlreiche Veröffentlichungen publiziert oder sind kurz vor der Einreichung. Open access-Veröffentlichungen sind mit einem Stern gekennzeichnet:

[1] T. Vojta, S. Halladay, S. Skinner, S. Janušonis, T. Guggenberger, and R. Metzler, *Reflected fractional Brownian motion in one and higher dimensions*, Phys. Rev. E **102**, 032108 (2020). *Diese Veröffentlichung wurde durch ein Cottrell SEED award der Research Corporation während der Vorarbeiten zum STAXS-Projektantrag unterstützt.*

[2] ★ S. Janušonis, J. H. Haiman, R. Metzler, and T. Vojta, *Predicting the distribution of serotonergic axons: a supercomputing simulation of reflected fractional Brownian motion in a 3D-mouse brain model*, Frontiers Comp. Neurosci. **17**, 1189853 (2023).

[3] ★ S. Janušonis, R. Metzler, and T. Vojta, *The organization of serotonergic fibers in the Pacific angelshark brain: Neuroanatomical and supercomputing analyses*, Frontiers Neurosci. **19**, at press; DOI: 10.3389/fnins.2025.1602116.

[4] ★ W. Wang, M. Balcerek, K. Burnecki, A. V. Chechkin, S. Janušonis, J. Ślęzak, T. Vojta, A. Wylomańska, and R. Metzler, *Memory-multi-fractional Brownian motion with continuous correlations*, Phys. Rev. Res. **5**, L032025 (2023).

[5] ★ J. Ślęzak and R. Metzler, *Minimal model of diffusion with time changing Hurst exponent*, J. Phys. A **56**, 35LT01 (2023).

[6] W. Wang, Y. Liang, S. Janušonis, R. Metzler, T. Vojta, and A. G. Cherstvy, *Fractional*

Brownian motion with space-heterogeneous scaling exponents, to be submitted.

[7] ★ A. Pacheco-Pozo, I. M. Sokolov, R. Metzler, and D. Krapf, *Heterogeneous diffusion in an harmonic potential: the role of the interpretation*, New J. Phys. **27**, 064602 (2025).

[8] ★ M. Balcerek, S. Thapa, K. Burnecki, H. Kantz, R. Metzler, A. Wyłomańska, and A. Chechkin, *Multifractional Brownian motion with telegraphic, stochastically varying exponent*, Phys. Rev. Lett. **134**, 197101 (2025).

[9] ★ W. Wang, Q. Wei, A. V. Chechkin, and R. Metzler, *Different behaviors of diffusing diffusivity dynamics based on three different definitions of fractional Brownian motion*, Phys. Rev. E **112**, 014108 (2025).

[10] J. House, S. Janušonis, R. Metzler, and T. Vojta, *Fractional Brownian motion with mean-density interaction*, submitted to Phys. Rev. E; E-print arXiv:2503.15255.

[11] Branching fractional Brownian motion, MSc in Physics thesis by Reece Beattie-Hauser, Missouri University of Science & Technology, Rolla MO, 2024.

[12] W. Wang, Y. Liang, A. V. Chechkin, and R. Metzler, *Non-Gaussian behavior in fractional Laplace motion with drift*, Phys. Rev. E **111**, 034121 (2025).

[13] Q. Wei, W. Wang, Y. Tang, R. Metzler, and A. Chechkin, *Fractional Langevin equation far from equilibrium: Riemann-Liouville fractional Brownian motion, spurious nonergodicity, and aging*, Phys. Rev. E **111**, 014128 (2025).

[14] Q. Wei, W. Wang, H. Zhou, R. Metzler, and A. Chechkin, *Time-fractional Caputo derivative versus other integrodifferential operators in generalized Fokker-Planck and generalized Langevin equations*, Phys. Rev. E **108**, 024125 (2023).

[15] ★ L. Hedström, R. Metzler, and L. Lizana, *Enhancer-insulator pairing reveals heterogeneous dynamics in long-distance 3D gene regulation*, Phys. Rev. X Life **2**, 033008 (2024).

[16] ★ H. Seckler and R. Metzler, *Change-point detection in anomalous-diffusion trajectories utilising machine-learning-based uncertainty estimates*, J. Phys. Phot. **6**, 045025 (2024).

[17] H. Seckler, R. Metzler, D. G. Kelly-Stephen, and M. Mangalam, *Multifractal spectral features enhance classification of anomalous diffusion*, Phys. Rev. E **109**, 044133 (2024).

[18] H. Seckler, J. Szwabiński, and R. Metzler, *Machine-learning solutions for the analysis of single-particle diffusion trajectories*, J. Phys. Chem. Lett. **14**, 7910 (2023).

Weitere öffentliche Verbreitung der Ergebnisse PI Metzler hat über die Ergebnisse aus dem STAXS-Projekt bei den folgenden internationalen Konferenzen berichtet:

- Frontiers in non-equilibrium physics, Chennai, Madras, India
- Statistical mechanics, soft & living matter, Indian Institute of Technology, Bombay
- XXVII Sitges Conference on Statistical Mechanics, Sitges, Spain
- MMSD 2023, CECAM-DE-SMSM at MPI for Polymer Research, Mainz, Germany
- ELLIS workshop, Connections between stochastic calculus, statistical physics, and optimisation, Tübingen
- 22nd ECMI conference on industrial and applied mathematics, Wrocław, Poland
- $\Sigma\Phi$ 2023 International conference on statistical physics, Crete, Greece
- Mathematics of movement, Isaac Newton Institute, Cambridge, UK
- 4th International Symposium on Operational and Stochastic Methods, Kraków, Poland

- Innovations in fractional calculus, CECAM Flagship workshop, Lausanne, Switzerland
- Indo-German Science & Technology IIT Mandi, India
- European Physical Society Conference, Wrocław University of Science & Technology, Poland
- Statistical Physics of Complex, Biological and Nonequilibrium Systems, Padova, Italy
- Transport Properties in Soft Matter Systems, Vienna, Austria
- Complex Spreading Phenomena: From Bacteria to Innovations, Bad Honnef, Germany
- DPG Spring Meeting, Regensburg, Germany
- Workshop on Efficient Numerical Analysis in Complexity Science, Dresden, Germany
- Mini-Symposium on Anomalous diffusion in complex heterogeneous systems, Bari, Italy

PI Metzler hat über die Ergebnisse auch bei Seminaren an den folgenden Institutionen berichtet:

- Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai, India
- Università di Palermo, Italy
- Asia Pacific Centre for Theoretical Physics, POSTECH, Pohang, Korea
- King's College, London, UK
- University of Bristol, UK
- Forschungszentrum Jülich, Germany
- Physics of Life Centre, TU Dresden, Germany