

# Durchblick im neuronalen Konzert

Mit statistischen Methoden interpretieren Mathematiker neurowissenschaftliche Daten

von Gaby Schneider

Informationsverarbeitung im Gehirn basiert auf dem koordinierten Zusammenwirken von Milliarden von Nervenzellen. Um diese Codes zu entschlüsseln, sind komplexe Verfahren experimenteller Datenerhebung und theoretischer Datenanalyse notwendig. Denn auch wenn alle Zellen im selben Rhythmus agieren, kann sich jede auf ihre Art am Konzert beteiligen. Die verschiedenen Stimmen äußern sich in zeitlichen Mustern, die sich experimentell kaum vom Rauschen unterscheiden lassen. Erst mithilfe statistischer Verfahren konnten winzige zeitliche Verzögerungen als nicht zufällig identifiziert werden.



In jedem Augenblick strömt eine Fülle an Informationen auf uns ein. Bereits der Bruchteil einer Sekunde genügt, um ein Szenario zu erkennen und zu beurteilen. Wie schafft es das Gehirn, die Verarbeitungsschritte in so kurzer Zeit umzusetzen? Welches sind die bedeutsamen neuronalen Signale, und wie trennt man sie vom zufälligen Hintergrundrauschen? Welche Sprache sprechen einzelne Neuronen, und wie funktioniert die Kommunikation zwischen Zellverbänden?

Diesen und ähnlichen Fragen widmen sich experimentelle und theoretische Neurowissenschaftler an der Universität Frankfurt und dem assoziierten Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS) gleichermaßen. Denn um aufwändige Informationsverarbeitung zu ermöglichen, müssen viele Nervenzellen miteinander kooperieren. In einem hochkomplexen Netzwerk ist jede Nervenzelle mit tausenden anderer verknüpft. Die Neuronen kommunizieren mithilfe kurzer elektrischer Signale, der Aktionspotenziale, englisch »spikes« genannt. Eingehende »spikes« werden in einer Zelle bis zu einem Schwellenwert angesammelt, dann feuert diese ihrerseits ein Aktionspotenzial ab. So können Informationen aus verschiedenen Quellen integriert und in organisierter Form weitergegeben werden.

Um die Kommunikation vieler Nervenzellen zu studieren, wird in aufwändigen Experimenten bei Versuchstieren die Feueraktivität vieler Neuronen gleichzeitig gemessen. Die dabei entstehenden Daten sind zunächst einfache parallele Zeitreihen, die angeben, zu welchen Zeitpunkten jede Zelle gefeuert hat. Aber welche Zellen müssen aktiv sein, und in welcher Abfolge müssen sie feuern, um eine gedankliche Darstellung zu erzeugen? Um das herauszufinden, sucht man mit statistischen Verfahren nach zeitlichen Mustern in der Aktivität von Neuronengruppen.

### Mikroverzögerungen im gemeinsamen Takt

Eines der bekanntesten neuronalen Aktivitätsmuster ist die synchrone Oszillation. Dabei zeigen größere Neuronenverbände eine gemeinsame rhythmische Feueraktivität. Ein stark vereinfachtes Modell geht von der Vorstellung aus, dass beispielsweise beim Erkennen eines Apfels Gehirnzellen für die Farbe gleichzeitig mit solchen Zellen aktiv werden, die auf die Form oder den Geruch ansprechen. Bereits Anfang der 1980er Jahre hat der Hirnforscher Christoph von der Malsburg, inzwischen Direktor des FIAS, vermutet, dass synchrones Feuern es ermöglichen könnte, im Gehirn weit auseinanderliegende Neuronen zu funktionellen Einheiten zu verbinden.<sup>11</sup> In der Tat zeigte sich kurz darauf, »dass Neuronen ... ihre Antworten mit sehr hoher Präzision synchronisieren können und dies vor allem dann, wenn ihre Aktivität eine rhythmische Modulation ... aufweist«<sup>12</sup>, wie es Wolf Singer, Direktor am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, beobachtet hat. Singer ist zugleich einer der Gründungsdirektoren des FIAS.

Aber wie sieht synchrone Oszillation im Gehirn aus? Welche Abweichungen vom Takt sollen bei der Modellierung ignoriert und welche Verzögerungen als systematisch gewertet werden? Wenn der Dirigent einem Orchester den Einsatz gibt, treten minimale Zeitdifferenzen zwischen den Instrumenten auf. Bis zu einem gewissen Grad werden sie als gleichzeitig wahrgenommen. Jedoch können verzögerte Einsätze wie in einer



Fuge oder einem Kanon auch in systematischer Weise zum Wesen eines Stückes beitragen. Wie trennt man im Konzert der Nervenzellen zwischen dem Rauschen und den systematischen zeitlichen Mustern?

In einer Kooperation zwischen der Autorin am Institut für Mathematik und Danko Nikolic, Max-Planck-Institut für Hirnforschung und FIAS, werden dazu elektrische Signale von Zellen aus dem visuellen Kortex von Katzen analysiert. Wenn man kurze Zeitabschnitte betrachtet, treten dabei zwischen den »spikes« zweier Zellen viele verschiedene Verzögerungen auf. Mal feuert eine Zelle eine Millisekunde vor der anderen, mal umgekehrt, mal beträgt die Verzögerung zwei Millisekunden, mal feuern beide gleichzeitig. Als diese Verzögerungen erstmals auffielen, hielten Skeptiker sie für zufälliges Rauschen, denn sie sind verhältnismäßig klein im Vergleich zur Dauer des Aktionspotenzials. Dennoch ist es durch Beobachtung eines längeren Zeitraums und mithilfe statistischer Verfahren möglich, eine »Primärverzögerung« zwischen den Signalen zweier Zellen auszumachen.<sup>13</sup> Diese Primärverzögerungen betragen meist nur wenige Millisekunden, aber überraschenderweise ist ihre Genauigkeit viel höher, als man bei Beobachtung kurzer Datenstücke annehmen würde. So konnten durch statistische Verfahren im neuronalen Konzert erstmals winzige, aber bedeutsame Abweichungen vom Takt erkannt werden, die auf kurzen Strecken vom Rauschen nicht zu unterscheiden wären.

Und genau diese Abweichungen vom Takt, die jeweils nur zwischen Paaren von Zellen ermittelt wurden, können es ermöglichen, zeitliche Feuermuster für ganze Neuronengruppen zu berechnen. Denn häufig addiert sich die Primärverzögerung zwischen zwei Zellen A und B mit der Verzögerung zwischen B und C so auf, dass sie etwa der Verzögerung zwischen A und C entspricht. Eine solch additive Beziehung bedeutet, dass man alle Zellen leicht auf einer einzigen Zeitachse anordnen kann. Die Position eines Neurons auf dieser Achse entspricht dann dem bevorzugten Zeitpunkt, an dem es ein Aktionspotenzial abfeuert; die Distanz zwischen zwei Zellen entspricht der zugehörigen Primärverzögerung. Zwar sind die winzigen zeitlichen Verzögerungen zwischen der koordinierten Aktivität

Erster Kontakt mit einem Mäusegehirn. Im Statistischen Praktikum »neuronale Feuermuster« haben Studierende der Mathematik erstmals die Möglichkeit, ihr Wissen auf praktische Fragestellungen anzuwenden. Prof. Jochen Röper vom Institut für Neurophysiologie erklärt hier Markus Bingmer und Nele Küsener, in welchen Regionen des Mäusegehirns die Tätigkeit der Neuronen gemessen wird.

einzelner Gehirnzellen zu kurz, als dass sie zum Austausch von Informationen beitragen könnten, aber möglicherweise bilden sie die Grundlage für einen Informationscode, den es zu entschlüsseln gilt.

In der Tat kann in neuronalen Signalen die Additivität so hoch sein, dass über 95 Prozent der in den Primärverzögerungen enthaltenen Information durch die Positionierung der Neuronen auf der Zeitachse erfasst wird.<sup>[4] [5]</sup> Im Konzert der Nervenzellen kann es also zusätzlich zum Taktgeber systematische zeitliche Muster geben, die aus winzigen Zeitverzögerungen zwischen den Einsätzen der Zellen bestehen. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass diese beobachteten Muster mit der im Reiz kodierten Information zusammenhängen. Denn die Reihenfolge, in der die Neuronen feuern, ist nicht immer gleich, sondern abhängig vom dargebotenen Reiz. So kann mal die eine und mal die andere Zelle beim Einsatz die Führung übernehmen.

**Zufälliges Rauschen oder systematisches Muster?**

Problematisch an diesen Mustern ist nur, dass eine Abfolge von »spikes«, ein »spike-train«, bei der Messung so verrauscht ist, dass die minimalen zeitlichen Verzögerungen, mit denen einzelne Neuronen feuern, bei Messungen über kurze Zeitabschnitte nicht sichtbar werden. Allein die statistischen Analysemethoden machen es möglich, bei Beobachtung längerer Zeitreihen die hohe Genauigkeit und die additive Struktur der Primärverzögerungen zutage zu fördern. Doch wie koordiniert das Gehirn solche Verarbeitungsschritte, hat

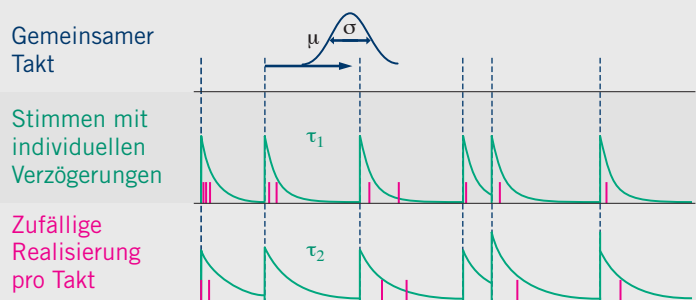
es doch weder die Zeit noch die statistischen Analysetechniken? Welches könnten die Schlüsselmerkmale der Signale sein, aus denen das Gehirn Informationen bezieht? Welche Partitur liegt dem neuronalen Konzert zugrunde, und welche Freiheit ist darin dem einzelnen Neuron überlassen? Um diesem Rätsel auf den Grund zu gehen, ist ein theoretisches Modell gefragt, das Takt und Rauschen sowie die zeitlichen Muster angemessen beschreiben kann und sowohl systematische als auch zufällige Komponenten enthält – ein stochastisches Modell. Das Modell kann helfen, eine Vorstellung davon zu bekommen, wie in kurzen Stücken scheinbar nur zufälliges Rauschen sichtbar ist und dennoch versteckte Mechanismen auf systematische Art und Weise zusammenwirken können.

Das dazu hier verwendete Modell<sup>[7]</sup> ist eine Spezialform des auf den britischen Statistiker Sir David Cox zurückgehenden Cox-Prozesses. Der Zufall wird dabei in zwei Stufen modelliert. Die erste Stufe generiert einen gemeinsamen Taktgeber für alle Neuronen, sozusagen den unsichtbaren Dirigenten. Schon hier kommt der Zufall ins Spiel, denn das Gehirn ist kein perfektes Uhrwerk, und die Dauer zwischen zwei Taktschlägen kann variieren. In der zweiten Stufe wird für jedes Neuron beschrieben, in welcher Weise es auf den globalen Taktgeber reagiert. Einerseits besitzt jedes Neuron eine feste Tendenz, seine Einsätze relativ zum Takt zu verzögern. Diese Verzögerung kann für verschiedene Neuronen unterschiedlich sein, wodurch die zeitlichen Muster erzeugt werden. Andererseits feuert jedes Neu-

**Systematik und Rauschen im stochastischen Modell**

**E**in mathematisches Modell kann helfen, systematische Komponenten und zufälliges Rauschen zu unterscheiden. Das hier verwendete Modell (ELO – »Exponential Locking to a free oscillator«<sup>[7]</sup>) zur Beschreibung des »neuronalen Konzerts« ist zweistufig. Die erste Stufe setzt den gemeinsamen Takt oder die synchrone Oszillation, die allen beobachteten Neuronen zugrunde liegt. Sie ist nicht präzise rhythmisch, sondern die Länge eines Takts kann leicht variieren – hier durch normalverteilte Intervalle zwischen den Takten dargestellt (blau). Jedes einzelne Neuron ist mit einer spezifischen Verzögerung (grün) an diesen Takt gebunden: Intervalle zwischen dem Takteinsatz (blau) und den individuellen »spikes« (rot) sind zwar zufällig, aber dieser Zufall folgt einem ganz bestimmten Gesetz: Sie sind exponentialverteilt mit Zeitkonstante  $\tau$ . Das bedeutet, dass die Feuerrate zu Beginn jedes Taktes

**Zweistufiges stochastisches Modell**



am höchsten ist und dann exponentiell abfällt (grüne Kurven). Ist  $\tau$  klein (mittlere Zeile), so fällt die Intensität schneller, und das Neuron feuert tendenziell näher am Taktstrich. Über längere Strecken wird diese Tendenz – dieses dem Zufall zugrunde liegende Gesetz – sichtbar, obwohl die Realisierungen (rot) des neuronalen Feuerns in jedem Takt zufälligen Schwankungen unterworfen sind.

Die in der Realität beobachteten Daten sind immer verrauscht,

denn sie bestehen nur aus einer oder mehreren (im Bild roten) zufälligen Realisierungen solcher Zeitreihen.

Viele Muster treten auf, viele von diesen Mustern können durch Zufall zustande gekommen sein. Ein stochastisches Modell kann helfen, die systematischen Komponenten im Rauschen zu identifizieren und damit mögliche Mechanismen der Informationsverarbeitung aufzudecken.



2 Gelebte Interdisziplinarität: Mit stochastischen Methoden analysiert Juniorprofessorin Gaby Schneider mit Studierenden in ihrem Seminar die Daten von Röpers Doktorandin Julia Schiemann (stehend).

ron stochastisch und ist daher von Takt zu Takt zufälligen Schwankungen unterworfen. So werden die Muster erst über längere Strecken erkennbar.

Dieses mathematische Modell fördert in erster Linie das Verständnis der beobachteten Datenstruktur, denn es bietet eine mögliche Erklärung dafür, welche Systematik den Signalen zugrunde liegen könnte und auf welche Weise diese vom Rauschen überdeckt wird: Im Modell hat jedes Neuron zwar eine feste Tendenz, seinen Einsatz relativ zum Takt zu verzögern, doch der genaue Einsatz schwankt von Takt zu Takt.

Aber das Modell kann auch verwendet werden, um zusätzliche Hypothesen über die Kooperation zwischen den Zellen zu überprüfen. Beispielsweise kann man durch die Annahme, dass alle Neuronen stets auf denselben Taktgeber reagieren, präzise vorhersagen, wie die Korrelation zwischen den Signalen zweier Zellen unter diesen Bedingungen aussehen würde. In den untersuchten Datensätzen stimmte diese Vorhersage häufig mit den Beobachtungen überein. Abweichungen können zum Beispiel auftreten, wenn zwei Zellen zeitweise auf unterschiedliche Dirigenten reagieren. Herauszufinden, ob es mehr als einen Dirigenten geben kann, wäre ein wichtiger Schritt in der Analyse von Verarbeitungsprozessen innerhalb und zwischen neuronalen Zellverbänden.

### Und die Solisten?

Mithilfe solcher mathematischer Modelle können biologische Vorstellungen konkretisiert und darauf aufbauende Vorhersagen überprüft werden. Dies ist nicht nur beim Zusammenspiel im Konzert vieler Zellen wichtig, sondern auch bei der Beschreibung der Signale einzelner Zellen. Denn es gibt viele verschiedene Neuronen und unzählige Muster, die ihre Signale annehmen können – manche sind selbst kleine regelmäßige Taktgeber, wie die Stimmführer in einem Orchester, andere feuern sehr unregelmäßig, »gedächtnislos«,

wieder andere können plötzlich sehr viele »spikes« in kurzen Intervallen feuern.

Die zellulären Mechanismen, die diese Muster hervorbringen, genauer zu beleuchten, ist Ziel des im Sommersemester 2008 stattfindenden Statistischen Praktikums »Neuronale Feuermuster«, das in Kooperation zwischen der Autorin am Institut für Mathematik und Prof. Dr. Jochen Röper, Direktor am Institut für Neurophysiologie am Neuroscience Center der Universität Frankfurt, durchgeführt wird.<sup>16/</sup> Dabei sollen bestimmte Feuermuster auf molekulare Eigenschaften der Neuronen zurückgeführt werden. Mit welchen Parametern kann man beispielsweise die Regelmäßigkeit eines Taktgebers beschreiben? Gibt es Parameter, die unmittelbar mit den molekularen Eigenschaften der Zellen zusammenhängen? Wie lassen sich pharmakologische Einflüsse auf die Feuermuster einer Zelle adäquat quantifizieren?

### Literatur

<sup>11/</sup> C. von der Malsburg (1981) The correlation theory of brain function. Internal Report 81–2. Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry. Online at: <http://www.neuroinformatik.ruhr-uni-bochum.de/ini/VDM/PUB-LIST/1981>

<sup>12/</sup> W. Singer (2005) Synchronisierte Antworten aus der Großhirnrinde. *Forschung Frankfurt* 04/2005, pp. 45–47.

<sup>13/</sup> G. Schneider & D. Nikolic (2006): Detection and assessment of near-zero delays in neuronal spiking activity. *Journal of Neuroscience Methods*, 152, pp. 97–106.

<sup>14/</sup> G. Schneider, M. N. Havenith & D. Nikolic (2006): Spatio-temporal structure in large neuronal networks detected from cross correlation. *Neural Computation* 18, 2387–2413.

<sup>15/</sup> D. Nikolic (2007) Non-parametric detection of temporal order across pairwise measurements of time delays. *Journal of Computational Neuroscience* 22(1): pp. 5–19.

<sup>16/</sup> <http://ismi.math.uni-frankfurt.de/schneider/StatPrakt08>

<sup>17/</sup> G. Schneider (2008): Messages of oscillatory correlograms – a spike-train model. *Neural Computation*, 20(5), pp. 1211–1238

## Das Statistische Praktikum »Neuronale Feuermuster«

Im Statistischen Praktikum haben Studierende der Mathematik erstmals die Möglichkeit, ihr Wissen auf praktische Fragestellungen anzuwenden. In diesem Sommersemester stammt die Fragestellung aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jochen Röper, Direktor des Instituts für Neurophysiologie am Neuroscience Center der Universität Frankfurt, der den Teilnehmern an Mäusen gemessene Muster von Gehirnaktivitäten präsentiert. Aufgabe ist es, durch statistische Modellierung aus der Datenflut relevante Strukturen zu extrahieren, die Aussagen über systematische Änderungen der neuronalen Feuermuster erlauben. Vier Studierende berichten über ihre Erfahrungen:

? Was ist an diesem Praktikum anders als in Ihrem bisherigen Studium?

**Daniel Jaroszewski:** Hier haben wir zum ersten Mal die Möglichkeit, mit Daten herumzuspielen und erhalten anschließend ein Ergebnis. Das ist etwas anderes, als einen theoretischen Beweis zu führen.

**Nele Küsener:** Interessant ist: Es handelt sich um echte Daten.

Und wenn wir ein statistisches Modell darauf anwenden, stellen wir fest, dass sie sich genauso verhalten, wie die Theorie es vorhersagt. Das finde ich faszinierend!

**Ute Lenz:** Mir gefällt, dass unsere Ergebnisse für die praktische Arbeit der Neurobiologen relevant sind. Es ist nicht nur ein fingiertes Übungsbeispiel, sondern die Doktorandin von Prof. Röper, Julia Schiemann, verwendet unsere Analysen in ihrer Arbeit.

? Wie haben Sie die erste Begegnung mit den Neurobiologen empfunden?

**Jaroszewski:** In der ersten Sitzung, als die Neurobiologen uns ihr Forschungsprojekt erklärt haben, war es schon ein Schock. Sie haben uns zu viel Information gegeben. Um die Analyse ausführen zu können, brauchen wir nur einen Bruchteil davon.

**Küsener:** Ich meine, wir sollten als Mathematiker schon etwas über die biologischen Hintergründe lernen.

**Lenz:** Das finde ich auch. Mich hat die Neurobiologie hinter den Daten sehr interessiert.

**Markus Bingmer:** Für mich war es, wie für Daniel, eher viel Informa-

tion, wobei dies natürlich für das bessere Verständnis der Daten notwendig ist.

**Jaroszewski:** Aber was die interdisziplinäre Zusammenarbeit betrifft, muss ich schon sagen, dass die Arbeitsatmosphäre sehr angenehm ist. Man hat keine Hemmung nachzufragen, wenn man etwas nicht versteht.

**Küsener:** Die Neurowissenschaftler kennen sich mit der Statistik sehr gut aus. Wenn man Prof. Röper etwas erklärt, versteht er es meistens sofort.

? Hat dieses Praktikum einen Einfluss auf Ihre spätere berufliche Ausrichtung?

**Bingmer:** Für mich ist es schon das dritte Praktikum in der Statistik. Ich möchte auf jeden Fall in dieser Richtung weitermachen.

**Jaroszewski:** Mein Ziel ist eher die Finanzmathematik. Aber da braucht man auch statistische Methoden.

**Küsener:** Das hier gefällt mir in meinem Studium bisher am besten.

**Lenz:** Ich weiß es noch nicht. Es ist auf jeden Fall eine Erfahrung, aus der man etwas lernen kann.

Die Fragen stellte Anne Hardy.

## Die Autorin



**Juniorprofessorin Dr. Gaby Schneider**, 30, studierte Mathematik und Psychologie in Frankfurt und promovierte in Mathematik zum Thema stochastische Modellierung feiner Zeitmuster in neuronaler Feueraktivität. Seit 2006 ist sie Juniorprofessorin für Angewandte Mathematische Statistik im Fachbereich

Informatik und Mathematik. Ihre Forschungsschwerpunkte liegen auf der mathematisch-stochastischen Modellierung und der Entwicklung statistischer Verfahren im naturwissenschaftlichen Kontext, vor allem in den Neurowissenschaften, in der Biologie und Medizin. Dabei legt sie großen Wert auf enge Kooperation und interdisziplinären Austausch.

[schneider@math.uni-frankfurt.de](mailto:schneider@math.uni-frankfurt.de)  
<http://ismi.math.uni-frankfurt.de/schneider/>

Die Teilnehmer sind Studierende der Mathematik, die im Praktikum ihre erworbenen Kenntnisse in Statistik an praktischen Fragestellungen erproben. Der Umgang mit Problemen der angewandten Datenanalyse ist dabei für die meisten eine der wichtigsten Erfahrungen. Denn die mathematische Herangehensweise mit ihren absoluten Wahrheiten und rigorosen Beweisen ist, obwohl mächtiges Werkzeug in den Händen eines Mathematikers, in der Praxis nur die halbe Miete. Sich in neue komplexe Sachverhalte hineinzudenken, die wichtigen Informationen aus einer Flut biologischer Details herauszufiltern, mit großen Datenmengen adäquat umzugehen, Fragestellungen zu übersetzen in die Sprache der Mathematik und wieder zurück, sich einzulassen auf enge Kooperation und Kommunikation mit Neurophysiologen, eröffnet den Blick für aktuelle Fragestellungen und ermöglicht es erst, die Potenziale mathematischer Methoden in den Anwendungsfeldern wirksam zu entfalten. ♦



## Abonnement FORSCHUNG FRANKFURT

FORSCHUNG FRANKFURT, das Wissenschaftsmagazin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, stellt dreimal im Jahr Forschungsaktivitäten der Universität Frankfurt vor. Es wendet sich an die wissenschaftlich interessierte Öffentlichkeit und die Mitglieder und Freunde der Universität innerhalb und außerhalb des Rhein-Main-Gebiets.

- Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von 15 Euro pro Jahr einschließlich Porto. Die Kündigung ist jeweils zum Jahresende möglich.
- Hiermit bestelle ich FORSCHUNG FRANKFURT zum Preis von 10 Euro als Schüler- bzw. Studentenabo einschließlich Porto (Kopie des Schüler- bzw. Studen-tenausweise lege ich bei).

-----  
 Name Vorname

-----  
 Straße, Nr. PLZ, Wohnort

-----  
 (nur für Universitätsangehörige:) Hauspost-Anschrift

-----  
 Datum Unterschrift

**Widerrufsrecht:** Mir ist bekannt, dass ich diese Bestellung innerhalb von zehn Tagen schriftlich bei der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Vertrieb FORSCHUNG FRANKFURT, widerrufen kann und zur Wahrung der Frist die rechtzeitige Absendung des Widerrufs genügt. Ich bestätige diesen Hinweis durch meine zweite Unterschrift.

-----  
 Datum Unterschrift

- Ich bin damit einverstanden, dass die Abonnementsgebühren aufgrund der obigen Bestellung einmal jährlich von meinem Konto abgebucht werden.

-----  
 Konto-Nr. Bankinstitut

-----  
 Bankleitzahl Ort

-----  
 Datum Unterschrift

- Ich zahle die Abonnementsgebühren nach Erhalt der Rechnung per Einzahlung oder Überweisung.

Bitte richten Sie Ihre Bestellung:  
 An den Präsidenten der  
 Johann Wolfgang Goethe-Universität  
 »FORSCHUNG FRANKFURT«  
 Postfach 11 19 32, 60054 Frankfurt