

Das simulierte Gehirn

Eine Schweizerische Forschergruppe baut in einem Supercomputer ein künstliches Gehirn: das »Blue Brain«. Damit wollen die Wissenschaftler per Simulation das Rätsel ergründen, wie unser Denkorgan arbeitet.

TEXT: FELIX SCHÜRMANN | BILDER: BLUE BRAIN PROJECT / EPFL



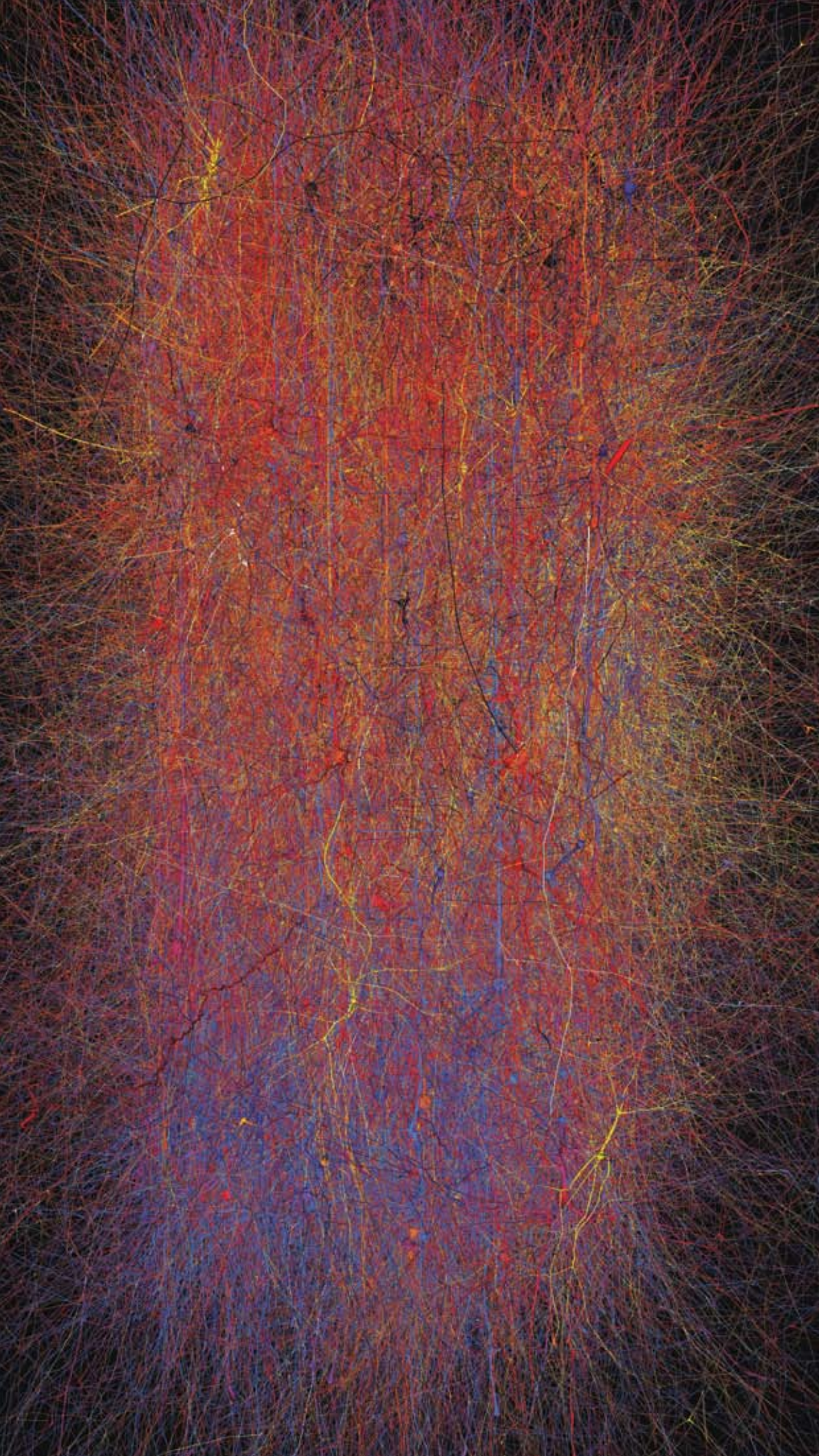
VERWIRRENDES INNENLEBEN
Wenn man in die Visualisierung des simulierten Nervengewebes hineinzoomt, erkennt man die großen Zellkörper, von denen die Nervenfortsätze (Axone und Dendriten) ausgehen.

Wie findet man heraus, wie das menschliche Gehirn funktioniert? Indem man es nachbaut – davon ist Henry Markram überzeugt. Seit rund 15 Jahren erforscht der Biologe die elementaren Bestandteile unseres Denkorgans: die Nervenzellen. So untersuchte er in den 1990er Jahren zusammen mit dem Nobelpreisträger Bert Sakmann am Heidelberger Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, wie zwei miteinander verbundene Neurone in lebendem Nervengewebe über ihre Kontaktstellen kommunizieren.

Markram stellte damals fest, dass die zeitliche Abfolge der Feuerimpulse der beiden Zellen von zentraler Bedeutung ist. Bereits die Verzögerung eines Aktionspotenzials um wenige Millisekunden lässt die elektrische Unterhaltung innerhalb von biologischen Nervenzellnetzwerken abbrechen.

2002 gründete Markram das Brain Mind Institute an der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Lausanne (EPFL, Abkürzung für Ecole Polytechnique Fédérale Lausanne), Schweiz, um sich dort ganz der Erforschung von Struktur, Funktion und Plastizität der Großhirnrinde zu widmen. Er konzentrierte sich dabei zunächst auf den primären somatosensorischen Kortex der Ratte – jene Hirnregion, wo Berührungssignale und andere Informationen von der Körperoberfläche eintreffen und einer ersten Analyse unterworfen werden.

Wie die gesamte Großhirnrinde besteht auch dieser Bereich aus sechsschichtigem Nervengewebe. Es ist so dicht gepackt, dass in einem Volumen von einem Kubikmillimeter – was in etwa einem Stecknadelkopf entspricht – die Zellkörper von ungefähr 10 000 Neuronen



FARBENFLIMMERN

Modell einer vollständigen »kortikalen Säule« mit rund 10 000 Neuronen. Zur besseren Übersichtlichkeit ist hier nur jede zehnte Zelle gleichzeitig visualisiert worden – also insgesamt 1000. Die Farben entsprechen den im Computermodell errechneten elektrischen Spannungen zu einem bestimmten Zeitpunkt. Derartig detaillierte Informationen über das Innenleben der Großhirnrinde können mit konventionellen Laborexperimenten nicht erhoben werden.

SUPER, COMPUTER

In der schwarzen Kiste mit den schrägen Wänden arbeiten insgesamt 8000 Mikrochips – jeder einzelne darauf programmiert, eine Nervenzelle zu simulieren. In der Summe bilden sie ein Computermodell einer kortikalen Säule: eines Kubikmillimeters Hirngewebe aus der Großhirnrinde einer Ratte.



HIGHTECH-LABOR

Bis zu zwölf Nervenzellen und ihre Verbindungen können mit Patch-Clamp-Apparaturen gleichzeitig untersucht werden (das Exemplar links im Bild erfasst maximal sieben Neurone parallel). Dies liefert das nötige Datenmaterial, um den Blue-Brain-Supercomputer zu füttern.



zu finden sind. Deren Fortsätze sind über Millionen von Kontakten, die Synapsen, verbunden, mittels derer die Zellen Informationen austauschen. Funktionelle Einheiten dieser Größe in der Großhirnrinde – vergleichbar etwa den Mikroprozessoren in einem Computer – sind auch unter der Bezeichnung »kortikale Säule« bekannt.

Markram und seine Mitarbeiter begannen, detailliert die elektrischen und molekularen Vorgänge zwischen den Nervenzellen innerhalb einer Säule zu untersuchen. Sie verwendeten hierzu so genannte Patch-Clamp-Apparaturen, mit denen sich die elektrischen Impulse von bis zu zwölf Einzelneuronen gleichzeitig aufzeichnen lassen. Die so gewonnenen Daten bildeten die Grundlage des Blue-Brain-Projekts, mit dem wir 2005 damit anfangen, die eingangs beschriebene Idee in die Tat umzusetzen: Wir begannen ein möglichst realitätsnahes Computermodell einer kortikalen Säule zu konstruieren, das die tatsächlichen biologischen Vorgänge bis auf die Zellebene hinab widerspiegelt.

Jede der 10 000 Nervenzellen in einer Säule hat ihre eigene Charakteristik: Die jeweiligen Fortsätze und deren Verzweigungen bestimmen ihre individuelle Form, und Millionen von Ionenkanälen entlang der Zellmembran definieren ihr elektrisches Verhalten. Hinzu kommen die unzähligen synaptischen Verbindungen zwischen den einzelnen Neuronen, die sich laufend verstärken, abschwächen, neu bilden oder verschwinden – immer gemäß dem Input, den eine Zelle erhält. All diese Details müssen berücksichtigt werden, um ein wirklich naturgetreues Modell zu schaffen.

Kanalvermessung mittels Automat

Daher analysiert ein Teil unseres Teams weiterhin die zellulären Vorgänge innerhalb einer kortikalen Säule mit Hilfe der Patch-Clamp-Apparaturen und liefert ständig neue Informationen, die in das Modell einfließen. Daneben wird auch ein automatisches System verwendet, welches die ungefähr 200 in Nervenzellen vorkommenden Ionenkanäle auf ihre Eigenschaften hin untersucht.

Diese gesammelte Datenflut speist einen BlueGene/L-Supercomputer von IBM, der 22,4 Teraflops ausführen kann – 22,4 Trillionen so genannte Gleitkommaoperationen pro Sekunde. Eine immense Rechenpower also, die es ihm erlaubt, die zellulären Details aller Komponen-

Simulationsbasierte Forschung

Jedes Auto, das heute die Förderbänder verlässt, existierte zuvor bereits virtuell – im Computer. Während der Entwicklung untersuchten Ingenieure auf diese Weise unzählige Aspekte: Sie optimierten Materialien und Abläufe, prüften die Akustik und führten virtuelle Crash-Tests durch. Möglich wird dies durch eine detailgetreue Simulation der physikalischen Vorgänge mittels eines leistungsstarken Rechners. Dabei ist es wichtig, sowohl die genaue Form der beteiligten Teile zu kennen als auch die Eigenschaften der Materialien wie die Festigkeit.

Simulationsbasierte Forschung hat sich in vielen Ingenieurdisziplinen und Naturwissenschaften längst als dritte Säule neben Theorie und Experiment etabliert. In der Praxis führt die Anwendung simulationsbasierter Methoden zu optimierten Produkten und verkürzten Entwicklungszyklen.

Bei biologischen Systemen stehen Forscher jedoch vor einer weitaus größeren Herausforderung: Diese sind meist viel komplizierter und detailreicher. Zudem sind biologische »Bauteile« nicht vom Menschen erfunden und nicht am Computer entworfen worden. Daher kann man sie auch nicht so ohne Weiteres in eine Simulation einspeisen.

Das Blue-Brain-Projekt in Lausanne versucht, simulationsbasierte Methoden in der Neurobiologie anzuwenden. Dabei stellte sich zuallererst die Frage, ob unser Wissen über den Aufbau der Großhirnrinde und ihrer Komponenten sowie deren Zusammenwirken überhaupt ausreicht, um als Blaupause für eine Modellierung – also die mathematische Beschreibung der biophysikalischen Eigenschaften von der Struktur hin zur Funktion – zu dienen.

Ein weiteres Problem: Lässt es sich vermeiden, dass die im biologischen Experiment beobachtete Vielfalt und Variabilität den unvermeidlichen Vereinfachungen des Modells zum Opfer fällt? Schließlich geht es darum, in der Simulation einen Detailreichtum abzubilden, der es Biologen ermöglicht, die gleiche Untersuchung im Experiment oder am Computer durchzuführen – zum Beispiel, indem sie die Konzentration bestimmter Ionen in einem Stück Gewebe mit Hilfe der Simulation visualisieren, statt sie per Fluoreszenz unter dem Mikroskop zu messen.

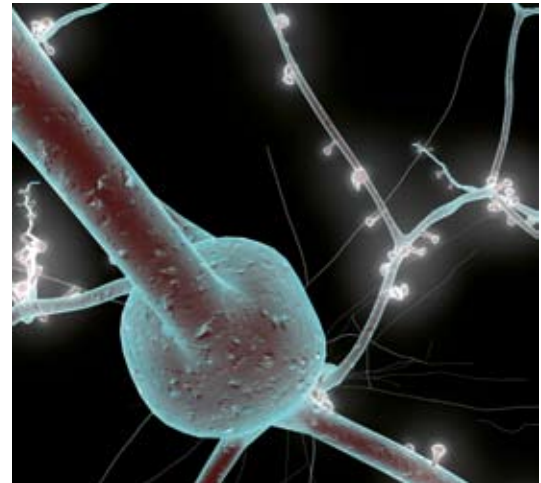
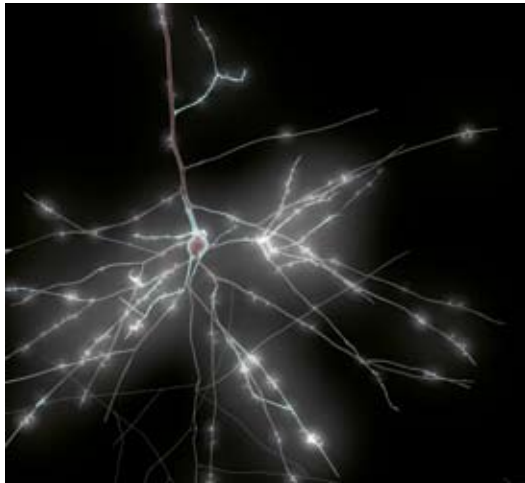
Mit Abschluss der ersten Phase des Blue-Brain-Projekts Ende 2007 konnten wir beide Fragen mit »Ja« beantworten. Simulationsbasierte Forschung ist demnach auch in den Neurowissenschaften möglich.

VIELFÄLTIGE
VERZWEIGUNGEN
Eine einzelne simu-
lierte Pyramidenzelle
mit all ihren Fort-
sätzen. Die unter-
schiedlichen Farben
kodieren die Span-
nungsunterschiede
an der Zellmembran.



DORNENGLANZ

Die Visualisierung einzelner Nervenzellen im Computer macht eine Fülle von Einzelheiten sichtbar, wie etwa die »dendritischen Dornen«: Das sind die hellen Knöpfe auf den Fortsätzen im Bild rechts.



ten einer kortikalen Säule gleichzeitig abzubilden (siehe Bild S. 58 oben).

Hierfür musste die Maschine allerdings erst einmal entsprechend eingerichtet und programmiert werden – die zeitaufwändigste Aufgabe für das Blue-Brain-Team. Mit Unterstützung unseres strategischen Kooperationspartners IBM entwickelten wir Programme, die es zum Beispiel ermöglichen, auf Knopfdruck alle verfügbaren Daten über eine einzelne Nervenzelle – etwa ihre äußere Erscheinung, ihre elektrischen Eigenschaften und ihre genetische Ausstattung – zusammenzutragen und daraus ein Modell zu generieren. Die Software hat es dabei umso einfacher, je mehr biologische Daten zur Verfügung stehen.

Virtuelle Medikamentenstudie

Unser Supercomputer errechnet laufend die Aktivität der simulierten Ionenkanäle in verschiedenen Abschnitten jedes der virtuellen Neurone. Erst das erlaubt es, die Aktivität einer echten Nervenzelle im Gehirn akkurat nachzubilden (Videosequenzen dazu finden Sie auf unserer Homepage; siehe Weblink). Umgekehrt lässt sich die Arbeit des Rechners durch einen Abgleich mit den biologischen Daten überprüfen und das Modell entsprechend justieren. Denn dessen Qualität erweist sich daran, wie exakt sich ein Laborexperiment im Computer wiederholen lässt.

Ende 2007 war die erste Phase des Blue-Brain-Projekts abgeschlossen. Wir hatten ein Verfahren entwickelt, mit dem sich detaillierte

Daten zu einem Modell einer kortikalen Säule mit allen verschiedenen Nervenzelltypen zusammensetzen lassen, wie sie aus Laborexperimenten bekannt sind. Inzwischen wissen wir auch sehr genau, welche Daten dafür besonders nützlich und notwendig sind. Unser Modell beschreibt heute einen Ausschnitt der Großhirnrinde höchst detailgetreu und exakt, von den einzelnen Ionenkanälen bis hin zur Aktivität ganzer Stücke von Nervengewebe. Damit handelt es sich bei Blue Brain um die erste erfolgreiche Demonstration, dass simulationsbasierte Forschung auch in den Neurowissenschaften etabliert werden kann (siehe Kasten S. 59).

Von dem virtuellen Kubikmillimeter Hirngewebe mit all seinen zellulären Details hin zu einem Verständnis der komplexen molekularen Biochemie eines gesamten menschlichen Gehirns ist es aber natürlich noch ein weiter Weg: Allein die Menge der Neurone ist hier rund 10 Millionen Mal größer als die unseres Modells. Dennoch: In einigen Jahren könnte das Blue-Brain-Projekt Wissenschaftlern und Ärzten ein virtuelles Labor bieten, in dem sich die Ursachen neurologischer Erkrankungen und die Wirksamkeit von neuartigen Medikamenten erforschen lassen – ausschließlich am Computer. Damit würde es die Simulation nicht nur erleichtern, das komplexe System Gehirn besser zu verstehen, sondern auch zunehmend Tierexperimente verzichtbarer machen. ~

Felix Schürmann ist promovierter Physiker und Projektmanager des Blue-Brain-Projekts am Brain Mind Institute der Ecole Polytechnique Fédérale in Lausanne (Schweiz).

Nächste Schritte

Henry Markrams Arbeitsgruppe arbeitet derzeit daran, sowohl tiefer in die molekulare Welt der Nervenzellen vorzudringen als auch die etablierten Methoden auf andere Bereiche des Gehirns anzuwenden. Ein Modell eines vollständigen Rattenhirns wird dabei neue Möglichkeiten eröffnen, Theorien über das Lernen und das Gedächtnis zu testen, aber auch Mechanismen zu entdecken, die neurologischen Krankheiten zu Grunde liegen. Das Fernziel ist die Integration des gesamten Wissens über das menschliche Gehirn in einem Computermodell, welches dann als Forschungsressource weltweit zur Verfügung stehen soll.

LITERATURTIPP

Markram, H.: The Blue Brain Project. In: *Nature Reviews Neuroscience* 7, S. 153–160, 2006.

WEBLINK

Weitere Bilder und Videos zum Blue-Brain-Projekt unter: www.gehirn-und-geist.de/artikel/950999