

<http://www.spektrum.de/alias/neurotechnik/die-vermessung-des-hirns/1203524>

Neurotechnik

## Die Vermessung des Hirns

**Mit milliardenschweren Förderprogrammen wollen EU und USA dem Gehirn sein Geheimnis entlocken. Doch der technologische Aufwand ist immens - ein Überblick.**

[Alison Abbott](#)

Exklusive Übersetzung aus



Einen ordentlichen Schrecken habe ihm der Anruf von Francis Collins eingejagt, erzählt Bill Newsome, Neurobiologe der Stanford University School Medicine. Aus heiterem Himmel offerierte ihm der Direktor der National Institutes of Health den Ko-Vorsitz im Planungstab einer Zehn-Jahres-Initiative zur Gehirnforschung. Newsome sah sich schon den Sommer mit einer undankbaren, mühseligen und obendrein diffusen Aufgabe zubringen und wollte dankend ablehnen. Doch nach 24 Stunden intensiven Nachdenkens wandelte sich seine anfängliche Verzweiflung in echten Enthusiasmus. "Das Timing stimmt einfach", erklärt er: "Das Gehirn ist die große intellektuelle Herausforderung des 21. Jahrhunderts!" Newsome sagte zu.

Hilfreich war dabei sicher auch, dass der Auftrag zu diesem Sturmangriff aufs menschliche Gehirn von Collins' oberstem Dienstherrn persönlich stammte: US-Präsident Barack Obama, der zwei Wochen nach Newsomes Telefonat mit Collins verkündete, 100 Millionen US-Dollar zur Anschubfinanzierung der "BRAIN" getauften Initiative bereitstellen zu wollen. Am Ende dürfte das Programm gut und gern das Zehnfache dieses Betrags verschlingen.

Auch die Europäische Kommission trägt sich mit ähnlichen Ambitionen. Am 28. Januar 2013 gab sie den Start des [Human Brain Projects](#) bekannt, Teil des so genannten Flaggschiff-Programms – Budget für 2013: 54 Millionen Euro. Am Ende soll auch hier eine Milliarde Euro an Gesamtfördergeldern fließen, zu einem Gutteil aus EU-Töpfen.

Im Detail mögen sich die Ziele beider Projekte unterscheiden, doch hinter beiden steckt [der kühne Versuch, das ultimative Rätsel der Neurowissenschaft zu knacken](#): Wie organisieren sich die Milliarden Hirnzellen und ihre Billionen Verknüpfungen zu einem funktionierenden Ganzen? Wie entstehen die neuronalen Schaltkreise, mit denen wir lieben, Krieg führen, dichten oder Mathematik treiben? Und vor allem: Wie verändern sie sich im Lauf eines Lebens?

Die Antwort verlangt nach Hightech-Werkzeugen aus so unterschiedlichen Bereichen wie Nanotechnologie, Genetik und Optik. Mit ihnen wollen Forscher einzelne Zellen elektrisch abhören oder so manipulieren, dass sie ihre Funktion im Netzwerk preisgeben. Ein detaillierter Schaltplan des Gehirns muss gezeichnet und Exabytes an Daten verwaltet werden. "Denken Sie einmal drüber nach", sagt Konrad Kording von der Northwestern University in Chicago: "In einer halben Minute produziert das menschliche Gehirn etwa genau so viel Daten wie das Weltraumteleskop Hubble in seiner gesamten Lebenszeit."

Dank einiger Durchbrüche in den vergangenen Jahren beginnt sich die Werkzeugkiste der Hirnforscher langsam zu füllen. Nervenzellen lassen sich zum Beispiel präzise mit Licht stimulieren, selbst wenn sie tief im Innern des Gehirns verborgen liegen. Auch anatomische Karten liegen bereits in extrem hoher Auflösung vor. Doch viele Erkenntnisse hat die Hirnforschung am Beispiel einfacherer Tiermodelle wie Würmer oder Mäuse gesammelt – an ihnen sollen schließlich die allgemeinen Prinzipien sichtbar werden, nach denen auch unser Denkorgan funktioniert. Was es in technologischer Hinsicht dazu braucht, haben wir im Folgenden für Sie zusammengestellt.

### **Erst messen ...**

Eine reelle Chance, hinter dem unablässigen Signalfeuerwerk im Hirn einen Sinn zu erkennen, haben Wissenschaftler nur dann, wenn sie an vielen Neuronen gleichzeitig Messungen vornehmen. Das gelingt heutzutage üblicherweise mit Hilfe feiner Metalldrähte, die ins Gehirn eingeführt werden – was jedoch erhebliche Schwierigkeiten mit sich bringt: Jede Elektrode benötigt beispielsweise ein eigenes Kabel, um ihre analogen Messwerte – in der Regel elektrische Spannungsänderungen – an eine Apparatur außerhalb des Kopfes zu melden, die daraus digitale Werte macht. Leider können unterwegs allzu leicht Signale verloren gehen, trotzdem müssen die Kabel haarfein sein, damit sie das Gewebe nicht verletzen.

Fortschritten bei der Herstellung solcher Elektroden ist es zu verdanken, dass sich die Zahl der Neurone, die sich so abhören lassen, seit 1960 alle sieben Jahre verdoppelte. Mittlerweile können Forscher gut ein paar hundert Neurone gleichzeitig ins Visier nehmen [1]. Doch das Ziel, noch mehr Zellen bei noch höherer Genauigkeit zu erfassen, bleibt nach wie vor bestehen.

Möglich macht das vielleicht eine neue Generation extrem miniaturisierter Sonden aus Silizium. Bei diesem Material können die Elektroden und der Analog-Digital-Wandler aus dem gleichen Block geschnitten werden, so dass das störanfällige Übertragungskabel entfällt. Einen Prototyp dieser "Neuroprobe" stellten Entwickler von imec, einer Forschungsorganisation für Nanotechnologie aus dem belgischen Löwen, im Februar auf der International Solid-State Circuit Conference in San Francisco vor. Er ist einen Zentimeter lang und flach wie ein Geldschein, beherbergt aber 52 dünne Kabel und Schalter, mit denen man nahtlos zwischen 456 Siliziumelektroden umschalten kann.

---

"Wir fangen gerade erst damit an." (Konrad Kording)

---

Steckt man die Sonde in ein Mäusegehirn, erfasst das mit Elektroden übersäte Gerät die Aktivität in allen Bereichen von der Großhirnrinde bis zum innenliegenden Thalamus, damit lässt sich den Verschaltungen zwischen diesen Gebieten wahrscheinlich viel einfacher nachgehen. "Unser Prototyp ist ausbaufähig", erklärt überdies Peter Peumans, der Leiter der Sparte für Bio- und Nanoelektronik bei imec. In drei Jahren hoffen sie bis zu 2000 Elektroden zu integrieren, die über 200 Kanäle angesprochen werden könnten.

Doch Forscher wollen nicht nur passiv die neuronale Aktivität vermessen. Die Funktion eines Schaltkreises erschließt sich oft erst dann, wenn man ihn kontrolliert erregt und dabei das restliche Netzwerk oder auch das Verhalten des Versuchstiers beobachtet. Jede imec-Sonde enthält daher auch vier Stimulationselektroden, die diese Aufgabe übernehmen; bei zukünftigen Modellen soll ihre Zahl sogar auf 20 oder mehr wachsen.

Weil sich aber Stimulations- und Messelektroden schnell in die Quere kommen, suchen Wissenschaftler nach nichtelektrischen Alternativen, um die Zellen zu erregen – zum Beispiel mit Licht: Bei der so genannten Optogenetik bauen sie dazu lichtempfindliche Ionenkanalproteine, Opsine genannt, in die Neurone ein. Wird Laserlicht über ein Glasfaserkabel in den Schädel geleuchtet, öffnen sie sich, und die Zellen feuern. So kann man beispielsweise Versuchsmäuse dazu bringen, immer wieder ein und dieselbe Handlung auszuführen. Die Forschergruppe, der das vor kurzem gelang, sieht darin eine Möglichkeit, künftig auch Zwangsstörungen im Tiermodell zu erforschen.

Die nächste Generation optogenetischer Gehirnsonden soll das Licht direkt dort erzeugen, wo es gebraucht wird, und so das Hantieren mit Glasfasern obsolet machen. Einen entsprechenden Prototypen haben beispielsweise Michael Bruchas von der Washington University in St. Louis und Kollegen im vergangenen April vorgestellt: Ihr optogenetischer Chip ist mit Leuchtdioden versehen, die per Funk ausgelöst werden. Zur Erprobung implantierten sie ihn in das Gehirn von Mäusen, deren Belohnungszentrum sie zuvor lichtaktivierbar gemacht hatten. Tatsächlich zeigte sich, dass die Tiere schnell lernten, den "Sendeknopf" mit der Nase zu drücken – offenbar tat also das Implantat, was es sollte, und verschaffte den Mäusen eine Belohnung auf Knopfdruck.

Gleichzeitig geht die Suche nach Kanalproteinen weiter, die nur auf bestimmte Wellenlängen des Lichts reagieren oder empfindlich für ganz andere Reize sind. Neuronale Schaltkreise könnten so wechselweise an- und ausgeschaltet werden. Vielleicht werden bald Verfahren existieren, mit denen sich routinemäßig hunderte oder gar tausende Neurone ablauschen und stimulieren lassen, während Spezialsensoren die Ausschüttung von Neurotransmittern oder andere Eigenschaften des Netzwerks registrieren.

Eine noch radikalere Zukunftsidee sind lichtsensitive Geräte im Nanometermaßstab, die sich in die Membran von Hirnzellen einbetten, ihre Energie aus der Zelle selbst beziehen und simultan die Aktivität von Millionen Neuronen per Funk ins Labor übermitteln. Nach den Spekulationen einiger Wissenschaftler dürften sich künftig solche Alleskönner tatsächlich bauen lassen [4].

Vielleicht ist es aber auch Zeit, Alternativen zu den Live-Aktivitätsmessungen zu finden. Stattdessen könnte es sich lohnen, den Spuren eines Aktionspotenzials auf seinem Weg durch das Gehirn zu folgen. Konrad Kording und Kollegen wollen dazu das Enzym DNA-Polymerase nutzen. Normalerweise bauen Zellen damit den Erbgutstrang aus Basen-

Bausteinen auf. Kordings Arbeitsgruppe hat nun eine synthetische DNA-Polymerase entwickelt, die einen künstlichen DNA-Strang zusammensetzt und immer dann einen falschen Baustein einfügt, wenn die Kalziumkonzentration in ihrer Umgebung besonders hoch ist [5]. Sollte es gelingen, dieses Kunstenzym in eine Nervenzelle zu integrieren, würde sie immer dann die falsche DNA-Base einbauen, wenn die Zelle gerade feuert, denn dieser Vorgang ist stets mit einem erhöhten Kalziumeinstrom verbunden. Bei Gehirnautopsien ließe sich anschließend die Aktivität einer Vielzahl von Zellen aus Länge und Sequenz der in ihr enthaltenen künstlichen DNA erschließen. Soweit zumindest die Theorie, sagt Kording: "Wir fangen gerade erst damit an."

### **... dann kartieren ...**

Wie auch immer die Forschung künftig Informationen über die Zellaktivität sammeln will, entscheidend wird sein, diese Daten mit hochgenauen anatomischen Karten zu verknüpfen. Neurowissenschaftler stehen dabei vor einer ähnlichen Aufgabe wie die Verkehrsplaner einer Stadt: Je genauer ihr Stadtplan, desto besser lässt sich das Verkehrsaufkommen zu einer bestimmten Uhrzeit an einem bestimmten Ort vorhersagen.

Seit über einem Jahrhundert verfolgen sie dabei im Grunde dieselbe Technik: Man schneide ein Gehirn in möglichst dünne Scheiben, färbe die Schnitte, um Zellen besser erkennen zu können, und betrachte das Ganze dann unter einem Lichtmikroskop. Um aus diesen Dünnschnitten ein zusammenhängendes Bild des vertrackten Nervenzellnetzwerks zu gewinnen, müssen Fotos der einzelnen Scheiben am Computer zu einem durchgängigen Stapel kombiniert werden – was mit einem gigantischen Rechenaufwand verbunden ist.

Ein Forscherteam um Katrin Amunts vom Forschungszentrum Jülich hat sich davon nicht abschrecken lassen. [Im vergangenen Monat meldeten sie Vollzug und publizierten eine dreidimensionale Rekonstruktion eines menschlichen Gehirns in zuvor nicht gekannter Auflösung.](#) Dafür schnitten sie das präparierte Gehirn einer 65-Jährigen in 7400 Scheiben von 20 Mikrometer Dicke, färbten sie ein und scannten die Schnitte anschließend. Insgesamt 1000 Stunden benötigten ihre zwei Supercomputer, um das ein Terabyte große Puzzle zusammenzusetzen [6].

---

"Dann kriegt man endlich mal dieses verflixte Kleinzeug zu sehen." (Jeffrey Lichtman)

---

Ihr Atlas zeigt nun beispielsweise in allen Details die Faltungen der Großhirnrinde, was bei zweidimensionalen Querschnitten häufig unter den Tisch fällt. Etwa ein Jahrzehnt habe sie das Projekt gekostet, erklärt die Forscherin, die mit ihrem Team bereits an einem zweiten Gehirn arbeitet, um auch die Unterschiede von Mensch zu Mensch abbilden zu können. Diesmal hoffe man aber, schneller fertig zu werden, sagt Amunts.

Noch einen Schritt weiter will Jeff Lichtman von der Harvard University gehen. Gemeinsam mit Winfried Denk vom Max-Planck-Institut für Neurobiologie in München und dem Optikunternehmen Carl Zeiss arbeitet der Forscher an einem neuartigen Elektronenmikroskop, mit dem sich sogar noch dünnere Schnitte erfassen lassen: 25 Nanometer peilen die Entwickler an, das entspricht etwa einem Tausendstel der Dicke

einer Zelle. "Dann kriegt man endlich mal dieses verflixte Kleinzeug zu sehen", erklärt Lichtmann, "jedes Neuron, jede Zellorganelle, jede Synapse – einfach alles".

Mit konventioneller Elektronenmikroskopie, bei der ein dünner Elektronenstrahl die Probe abtastet, haben Forscher bislang gerade einmal einen Kubikmillimeter Gehirngewebe rekonstruiert. Es würde Jahrzehnte dauern, damit das Hirn auch nur einer einzigen Maus zu scannen, sagt Denk. Die neuen Maschinen, die sie nächstes Jahr im Labor stehen haben wollen, operieren hingegen mit 61 Abtaststrahlen gleichzeitig. Damit dürfte dieselbe Aufgabe innerhalb von ein paar Monaten erledigt sein. Binnen fünf Jahren, schätzt Denk, stünde dann alles in allem gerechnet ein kompletter Maushirn-Atlas bereit.

Ein Problem, das Denk und Lichtman allerdings noch nicht gelöst haben, ist die Frage, wie man die Einzelaufnahmen zu einem virtuellen Ganzen zusammensetzt. Für ein Vorbereitungsprojekt hat ihr Team winzige Bereiche der Retina einer Maus gescannt – das ist eine der simpelsten Strukturen im Säugetiergehirn [7, 8]. Aber mit Rechnerhilfe allein kamen die Forscher bei der Rekonstruktion der 300 Gigabyte großen Bildermenge nicht weiter. 230 Hilfskräfte mussten die Verzweigungen der Neurone am Bildschirm per Hand nachverfolgen. "Solche Crowdsourcing-Ansätze funktionieren leider im Großmaßstab nicht mehr", meint Denk, "wir müssen uns daher erst Computeralgorithmen schreiben, die mit dem menschlichen Auge mithalten können."

## **Flug durch die Retina**

Aktuelle Fortschritte auf dem Gebiet der Rekonstruktion von Hirnschnitten vermeldet heute ein Team um Moritz Helmstaedter vom Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg [8]. Sie analysierten den genauen Bauplan des Quaders von nur 0,1 Millimeter Kantenlänge aus der Netzhaut einer Maus.

Um das dichte Geflecht der 950 Nervenzellen nachvollziehen zu können, setzten auch Helmstaedter und Kollegen auf menschliche Hilfe. Wie Denk und Lichtman ließen sie zusätzlich zur Computerauswertung insgesamt 200 Studierende die Nervenzellausläufer nach Augenmaß verfolgen. Bei dieser Aufgabe können künftig übrigens interessierte Laien mithelfen: Auf der Seite von ["EyeWire"](#) wird das Ganze zum Onlinespiel.

Die Max-Planck-Forscher stießen bei ihrer Studie auf einen bislang unbekanntem Neuronentyp, der zu den bipolaren Zellen gehört. Diese Neurone spielen vermutlich eine Rolle bei der Gewöhnung an veränderte Lichtverhältnisse.

Dem Konnektom ist auch ein Team vom Howard Hughes Medical Institute bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* auf der Spur [10]. Bei dem Insekt gelangt die optische Information vom Komplexauge über mehrere Schaltstellen in das Gehirn. In über 12 000 Stunden kartierten die Forscher 379 Neurone aus einem dieser Zentren und zeigten so, dass miteinander verknüpfte Neurone beim Bewegungssehen dieselbe Raumrichtung verarbeiteten.

Womöglich gibt es aber auch viel einfachere Ansätze einer Hirnkartierung, wenn auch mit geringerer Auflösung. Als Alternative könnte sich ein Verfahren erweisen, das ein Team um Karl Deisseroth von der Stanford University im April dieses Jahres unter großem Beifall der Forschergemeinde vorstellte. [Die Technik namens CLARITY](#) besteht darin, die lichtundurchlässigen Lipide in präpariertem Hirngewebe chemisch durch Klarsichtgel zu

ersetzen. Das macht die Probe durchsichtig, und das Geflecht der Neurone wird auch ohne Schneiden erkennbar [9]. Deisseroth hat sein Verfahren bereits auf das Hirngewebe eines Jungen angewendet, der Autismus hatte, und dabei eine ungewöhnliche, leiterartige Zellanordnung im Kortex entdeckt. Daraufhin überschütteten ihn Wissenschaftlerteams förmlich mit Anfragen, wie sie die Technik für ihre eigenen Proben nutzen können.

Aber egal wie effizient die Methoden der Aktivitätsmessung und Kartierung auch werden mögen, im Grunde hoffen die meisten Forscher, dass eine vollständige Bestandsaufnahme aller Hirnzellen gar nicht nötig sein werde. Newsome erklärt: "Man wird auf Muster stoßen, auf deren Grundlage wir dann den Rest extrapolieren können."

### **... und schließlich verstehen.**

Der wahrscheinlich anspruchsvollste Part bei diesem Unterfangen dürfte schließlich darin bestehen, die zuvor gewonnenen Daten zu speichern und zu verarbeiten. Scannt man nach Denks und Lichtmans Methode einen Kubikmillimeter Hirngewebe ein, fallen geschätzte 2000 Terabyte Rohdaten an. Demzufolge schlage ein komplettes Mausgehirn mit rund 60 Petabyte und das eines Menschen mit etwa 200 Exabyte zu Buche, rechnet Denk vor. In der Größenordnung entspreche das der derzeitigen Gesamtmenge aller digitalen Daten "inklusive Facebook und sämtlicher großen Datenspeicher", erläutert Lichtman.

Und das ist nur der Anfang. Früher oder später werden sich Neurowissenschaftler dieselben Informationen für mehrere Gehirne wünschen, um Unterschiede und Gemeinsamkeiten ermitteln zu können. All diese Daten müssen obendrein in Formaten vorliegen, die mit den Ergebnissen anderer Forschergruppen vernetzt werden können.

Das europäische Human Brain Project hat sich die Entwicklung einer Hirnsimulation auf die Fahnen geschrieben, mit der der Benutzer in Echtzeit interagieren kann. Dadurch wächst der Anforderungskatalog noch einmal weiter an. "Eine wichtige Herausforderung ist es für uns, eine Programmiersprache zu entwickeln, die die Leistung eines Supercomputers optimal ausnutzt", erklärt Jesus Labarta Mancho vom Supercomputing-Zentrum in Barcelona, das zu den Projektpartnern gehört. Heutige Hochleistungsrechner könnten mit der Aufgabe überfordert sein, verschiedene Teile des Gehirns mit unterschiedlicher zeitlicher Auflösung zu simulieren. Der Plan ist daher, Mittel und Wege zu finden, wie sich Informationen über bestimmte Gehirnregionen soweit komprimieren lassen, dass Ressourcen frei werden für die Betrachtung des jeweils gerade interessanten Areals.

Sollte dieses Problem gelöst werden, ist es an den Theoretikern unter den Hirnforschern, [überhaupt erst einmal die Fragen auszubuchstabieren](#), die man einer solchen Simulation stellen sollte. "Es ist ein Henne-oder-Ei-Problem", sagt Christian Machens, Experte für Theoretische Neurowissenschaft am Champalimaud Centre for the Unknown in Lissabon. "Wenn man weiß, wie das Gehirn funktioniert, weiß man auch, wie man die Daten am besten anfasst."

Als Theoretiker könne es einem da angst und bange werden, pflichtet Kording bei. "Googles Suchproblem wirkt im Vergleich wie ein Kinderspiel", erklärt er. "Es gibt etwa genauso viele Neurone wie Internetseiten. Jede Webpage ist aber nur mit ein paar anderen linear verlinkt, Neurone haben dagegen Verknüpfungen zu ein paar Tausend anderen – und zwar nichtlineare Verknüpfungen."

Partha Mitra, Biomathematiker am Cold Spring Harbor Laboratory in New York, glaubt hingegen, dass im Hintergrund eine noch größere Herausforderung lauert, die vor allem sozialer Natur ist. "Der Funktionsweise des Hirns nachzujagen ist nicht dasselbe wie nach dem Higgs-Boson zu suchen, wo jeder Beteiligte das gleiche Ziel verfolgt. Es geht darum, dass sich die Community bewusst gemeinsame Ziele setzt und diszipliniert an deren Umsetzung arbeitet."

Diese Ziele auszuformulieren, ist nun zu Newsomes Sommerbeschäftigung geworden, ganz wie er es erwartet hatte. Expertenworkshops sollen bei der Konkretisierung der BRAIN-Initiative helfen, ein Abschlussbericht ist für September avisiert. Die Lösung für alle Probleme werde da freilich nicht drinstehen, meint Newsome, man wolle vielmehr einen Weg skizzieren, wie man eines Tages genau diese Lösungen finden könnte.

Themenseite



[Hirnforschung](#)

Der tiefe Blick in unser Denkorgan

"Am Ende werden wir wissen, was das Glitzern der Neurone für unser Verhalten bedeutet", sagt Newsome. "Und das ist es doch, was wirklich zählt."

*Dieser Artikel erschien unter dem Titel ["Solving the brain"](#) in Nature 499, S. 272-274, 2013.*