

Das Hirn braucht Mathematik

Ein Plädoyer für Top-down-Modelle in der Biologie und den Neurowissenschaften

Von Walter Senn*

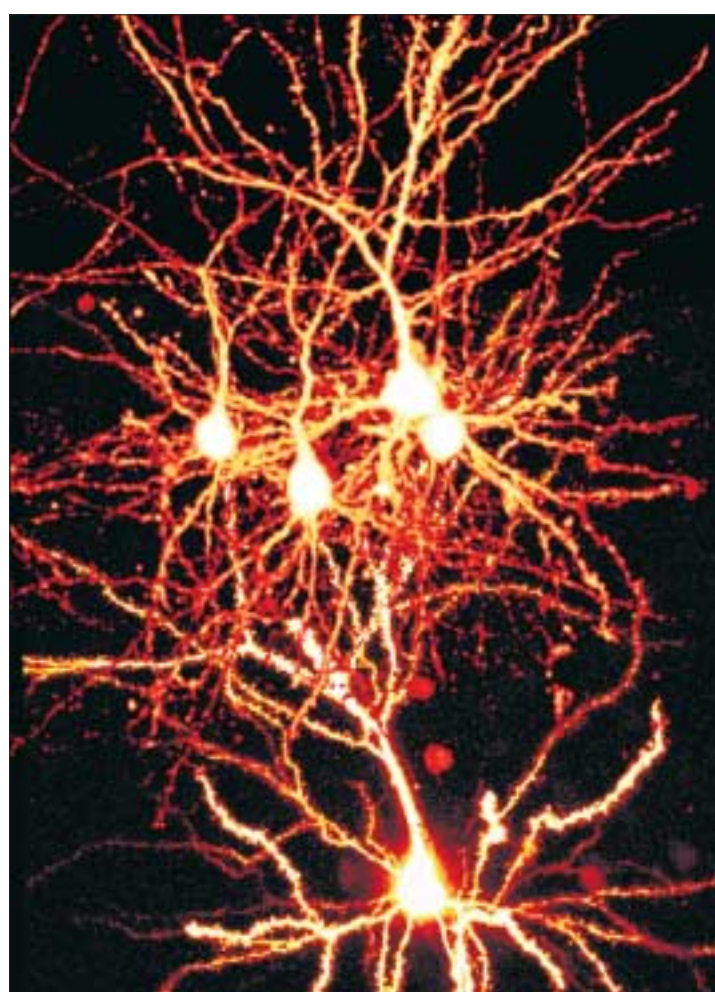
Die spektakulären Erfolge der modernen Genomik zeigen, dass mit Hilfe der Mathematik und der Informatik ein Zusammenfügen von molekularbiologischem Wissen möglich ist. Aber reicht das fortlaufende Einbauen von Detailwissen in sogenannte Bottom-up-Modelle wirklich aus, um komplexe Systeme wie das Hirn zu verstehen?

Charles Darwin beklagt sich in seiner Autobiografie, dass er keinen vertieften Zugang zu mathematischen Überlegungen gehabt habe. Tatsächlich hätte ihm der mathematische Sinn geholfen, den Vorwurf seiner Gegner zu entkräften, wonach seine Theorie der Fortpflanzung innerhalb weniger Generationen zur Ausmerzung der Artenvielfalt führen würde. Auch heute vermag die Mathematik grundsätzliche Einsichten in komplexe biologische Systeme zu vermitteln. Hierzu reicht es allerdings nicht, das untersuchte System möglichst naturgetreu zu simulieren. Was man braucht, sind vereinfachende Modellannahmen.

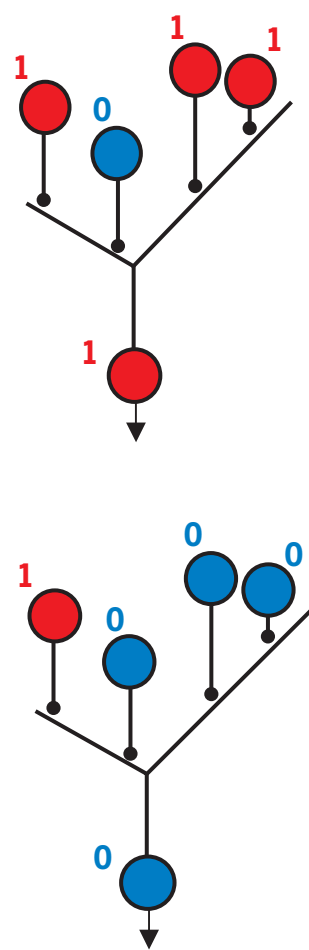
«Bottom up» oder «top down»?

Die Systembiologie, die von einer Vielzahl von genetischen und molekularen Prozessen auf die Funktionsweise von ganzen Zellen und Organen zu schliessen versucht, ist zur Trend-Wissenschaft geworden. Von ihr erhofft man sich nicht nur ein ganz neues Verständnis biologischer Prozesse, sondern auch einen medizinischen Fortschritt. Der Mathematik und der Informatik wird dabei eine ähnliche Schlüsselposition zugewiesen, wie es bereits in der Physik der Fall ist. In der Praxis wird das Potenzial der Mathematik zur Hypothesen- und Theoriebildung jedoch erst ansatzweise ausgeschöpft. So begnügt man sich in der molekularen Systembiologie oft damit, eine Vielzahl von chemischen Prozessen zu simulieren, um etwa das Verhalten einzelner Zellen vorherzusagen. Auch in der Hirnforschung ist dieser Bottom-up-Ansatz, also das Zusammensetzen verschiedener Grundbausteine, verbreitet. Forscher des «Blue Brain Project» an der EPF Lausanne etwa liebäugeln damit, die Funktionsweise des Gehirns durch eine Simulation der schätzungsweise 100 Milliarden Neuronen zu ergründen. Spätestens hier, beim Gehirn, stösst dieser Ansatz jedoch auf praktische und prinzipielle Grenzen.

Kognitive Phänomene wie Begriffsbildung, Erkennen oder Erinnern sind zwar in biologischen Strukturen wie Nervenzellen und deren Verbindungen implementiert, inhaltlich beziehen sie sich aber auf abstrakte, bereits von der Psychologie untersuchte Konzepte. Um die Funktionalität des Systems auf dieser höheren Organisationsstufe mit dem zugrunde liegenden neuronalen Substrat zu verbinden, braucht es eine gemeinsame, vereinfachende Sprache, die beide Enden



Geflecht von Neuronen der Grosshirnrinde (links) mit mathematischer Reduktion (rechts). Ein Neuron wird aktiviert (1), falls die Mehrheit der vorangeschalteten Neurone aktiv ist (oben), sonst bleibt es inaktiv (unten).



T. NEVIAN/UNIVERSITÄT BERN

der Hierarchie mit einbezieht. Bottom-up-Modelle sind um eine möglichst exakte Beschreibung auf der unteren Ebene bemüht, in der Hoffnung, aus der naturgetreuen Rekonstruktion das gesamte System zusammensetzen zu können. Top-down-Modelle gehen hingegen von der Funktionalität des Systems aus und versuchen, diese durch die relevanten Prozesse auf der Ebene von Zellen und Netzwerken zu erklären. Dazu nehmen sie gezielt Vereinfachungen auf der unteren Ebene in Kauf.

Was verhalf der Physik zum Durchbruch?

In Anbetracht der zu erwartenden Umwälzungen in der Biologie ist es lohnenswert, einen Blick zurück auf die Mathematisierung der Physik zu werfen. Auch hier, so die Hypothese, wurden die wesentlichen Fortschritte erst auf der Basis von vereinfachenden Modellannahmen ermöglicht. Den physikalischen Gesetzen liegt vor allem das Bemühen um mathematische Reduktion zugrunde und weniger die Beschreibung der Natur, «wie sie ist». Newton etwa formuliert diesen Leitgedanken, aus welchem sein Kraftbegriff entstanden ist, in seinem 1643 entstandenen Werk «De gravitatione» sehr explizit: «Ich habe allerdings diese Definitionen [Kraft = Masse × Beschleunigung, Anm. d. Autors] nicht auf Physik, sondern auf mathematische Berechnungen zugeschnitten, so wie ja auch geometrische Definitionen von Figuren nicht auf die Unregelmässigkeiten von physischen Körpern passen.» Mit den mathematischen Berechnungen spielt Newton unter anderem auf seine Herleitung der Planetenbahnen an, mit der er damals die wissenschaftliche Gilde beeindruckt und sich den Zugang zur Royal Society verschafft hatte.

Aber was soll uns die Voraussage von Planetenbewegungen interessieren, wenn dieser Kraftbegriff so schlecht auf die physischen Körper zu passen scheint? Gemäss diesem Gesetz wird sich nämlich ein bewegter Körper ohne Interaktionen unendlich lange mit gleicher Geschwindigkeit weiterbewegen – eine Aussage, die unserer Alltagserfahrung widerspricht und mit der sich gemäss verschiedenen Umfragen die Mehrzahl der Studierenden auch heute noch schwertut. Demgegenüber setzte der damals vorherrschende aristotelische Kraftbegriff direkt an den beobachtbaren Grössen an. Er besagt – für jeden Körper ausserhalb des Vakuums völlig korrekt –, dass ohne äusseren Krafteinfluss jeder sich bewegende Körper einmal zur Ruhe kommt. Aber nicht immer führt die Beschreibung der Natur, wie sie sich uns zeigt, zu den erwünschten Erkenntnissen.

Der Vorteil des abstrakten Newtonschen Kraftbegriffs liegt tatsächlich darin, dass er in seiner Einfachheit mathematische Berechnungen zulässt, die über das direkt Beobachtete hinausgehen. Damit erlaubt er den Brückenschlag sowohl in den Makrokosmos der Planetenbahnen als auch in den Mikrokosmos der Wärmebewegung. Durch die Stossgesetze kann nämlich die durchschnittliche Bewegungsenergie mikroskopischer Teilchen in einem Medium berechnet werden, und diese Energie lässt sich mit der Temperatur identifizieren. Um etwa den Wärmefluss in einem Raum zu beschreiben, ist es nun völlig irrelevant, wie die verschiedenen Luftmoleküle im Detail interagieren; nur die mittlere Stossener-

gie zählt. Ein Bottom-up-Ansatz, der minutiös die Bewegung einzelner Moleküle nachzeichnet, hätte hier völlig in die Irre geführt.

Der abstrakte Top-down-Begriff hingegen ermöglicht den Schritt von der Stufe einzelner Stösse auf die Stufe des Wärmeflusses, ohne die Komplexität der Beschreibung selber zu erhöhen. Auf diese Weise erhalten wir eine Hierarchie von Theorien, die einzeln je eine Organisationsstufe beschreiben und die es zugleich erlauben, Ursache und Wirkung vertikal durch die verschiedenen Ebenen zu verfolgen. Es scheint sich zu zeigen, dass auch in der Biologie «Newtonsche Kraftbegriffe» existieren – etwa das Konzept des Gens als Erbgut oder das Konzept der Nervenzelle als binäres Entscheidungselement –, um die sich konsistente Theorien auf verschiedenen Organisationsstufen herausbilden können.

Neuronale Grundlagen des Gedächtnisses

Zur Verdeutlichung der mathematischen Begriffsbildung in der Biologie betrachten wir den Weg von der einzelnen Nervenzelle zum Gedächtnis. Zunächst verblüfft die morphologische Rekonstruktion einer Nervenzelle in der Grosshirnrinde durch eine kaum überschaubare Komplexität von dendritischen Verästelungen (siehe Bild). Trotzdem kann mit einer «Newtonschen Reduktion» der Nervenzelle eine minimale funktionelle Einheit beschrieben werden, die sowohl die Einbettung in ein Netzwerk als auch das Einfügen von subzellulären Prozessen erlaubt. Diese Reduktion geht auf den Psychologen Warren McCulloch und den Mathematiker Walter Pitts zurück. Eine solche Modell-Nervenzelle ermittelt zu jedem Zeitpunkt eine gewichtete Summe der Ein-

Systembiologie in der Schweiz

W. Se. Die Forschung in der Schweiz trägt der rasanten Entwicklung in der Biologie vom Gen zum Organ durch ein neues Projekt Rechnung. SystemsX.ch, die Schweizerische Initiative für Systembiologie, fördert die inter- und transdisziplinäre Forschung und Ausbildung im Bereich der Systembiologie. Partner sind die ETH Zürich, die EPF Lausanne sowie die Universitäten Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich. Im Januar 2007 hat der Bundesrat dem Parlament die Bewilligung von 100 Millionen Schweizerfranken zur direkten Unterstützung des Projekts beantragt. Der Entscheid des Nationalrates wird in der Herbstsession erwartet, worauf die Schweizer Forschungsgruppen aufgerufen sind, bis zum 10. Dezember 2007 wissenschaftliche Vorschläge zu unterbreiten.

gangssignale, vergleicht diese Summe mit einem Schwellenwert und liefert anschliessend, je nach Ergebnis des Vergleichs, den binären Ausgangswert 0 oder 1: Falls die Summe den Schwellenwert überschreitet, wird die Nervenzelle aktiviert, sonst bleibt sie inaktiv (siehe Bild).

Jede einzelne Nervenzelle wird gemäss dieser neuronalen Aktivierungsregel zum binären Entscheidungselement, das im Verbund mit anderen Nervenzellen etwa zum Entscheid beiträgt, ob ich zwei kleine Linienstücke als L oder T erkenne. Anders als der Top-down-Ansatz, der mit einer vereinfachten Regel endet, würde der reine Bottom-up-Ansatz vom gezeigten Nervengeflecht ausgehen und die dendritischen und axonalen Verästelungen mit ihren Verbindungsstellen als 3-dimensionale Struktur studieren und darstellen. Die wesentliche Erkenntnis, dass ein einzelnes Neuron einen binären Entscheid fällt, bliebe so jedoch verschleiert.

Die mathematische Reduktion der Nervenzelle ermöglicht weitere fundamentale Einsichten in die Arbeitsweise unseres Gehirns. Zum Beispiel glaubt man, dass Lernen und Gedächtnis durch differenzierte Stärkung und Schwächung synaptischer Verbindungen – man spricht von synaptischer Plastizität – in einem Netzwerk von Nervenzellen entstehen. Falls zwei miteinander verbundene Nervenzellen gleichzeitig aktiv sind, so die vereinfachende, aber experimentell bestätigte Regel, wird die Verbindung zwischen diesen Nervenzellen verstärkt, während die Verbindung geschwächt wird, falls nur eine der Nervenzellen aktiv ist. So lassen sich Assoziationen zwischen Gruppen von Nervenzellen knüpfen oder trennen und damit auch Assoziationen zwischen verschiedenen Gedächtnisinhalten, die durch die Nervenzellgruppen verkörpert werden. Erinnern besteht dann aus der Reaktivierung der entsprechenden, gegenseitig verbundenen Neuronengruppen.

Dieses Netzwerkmodell, das auf den Physiker John Hopfield zurückgeht und eine formale Analyse der Netzwerkdynamik sowie der Speicherkapazität erlaubt, gilt als Archetyp der neuronalen Informationsspeicherung. Die Publikation im Jahre 1982 hat in ungeahnter Masse die Forschung in den theoretischen und experimentellen Neurowissenschaften, aber auch der künstlichen Intelligenz stimuliert. Keine noch so getreue Simulation von Nervenzellen und Synapsen hätte das Grundprinzip von Lernen, Gedächtnis und Erinnern auf diese Weise verdeutlichen können, wie es dem reduktionistischen Modell von Hopfield gelingt. Solche vereinfachenden, dafür aber integrativen mathematischen Modelle werden auch die Schlüsselrollen in einer Systembiologie von der Zelle bis zum Organismus spielen – und sie sind insbesondere in der Hirnforschung die Kristallisationspunkte, um die sich unser Verständnis herausbildet.

* Der Autor hat in Mathematik promoviert und ist Professor für Theoretische Neurowissenschaften am Institut für Physiologie an der Universität Bern. Der Artikel ist eine überarbeitete Fassung seines Beitrags zur Reihe Collegium generale – Aktualität und Vergänglichkeit der Leitwissenschaften der Universität Bern (<http://www.cns.unibe.ch/~wsenn/#pub>).

Ein Gedankenexperiment

W. Se. Um die Bedeutung der Top-down-Modelle für die Beschreibung komplexer Systeme zu veranschaulichen, betrachten wir das folgende Gedankenexperiment: Stellen Sie sich vor, wir lebten im Jahre 1920, und aufgrund einer sporadischen Singularität in der Raum-Zeit-Struktur fiele ein moderner Computer vom Himmel. Der Computer wird in den zu dieser Zeit renommiertesten Forschungslabors herumgereicht, in denen etwa mit bildgebenden Verfahren die Wärmeverteilung im Gehäuse als Reaktion auf eine Sequenz der Eingabetastatur gemessen wird. Es mag auch gelingen, das binäre Verhalten der Transistoren zu entdecken und die Verbindungsstruktur dieser Transistoren statistisch zu ermitteln, ähnlich wie dies heute mit Nervenzellen im Gehirn der Fall ist. Es ist aber offensichtlich, dass das Nachbauen der Transistoren und deren Verdrahtung gemäss den punktuell erhobenen Daten kaum ausreichen, um die Arbeitsweise und schliesslich das Betriebssystem des Computers zu verstehen. Selbst wenn es mit grossem technischem Aufwand einem Forschungskonsortium gelänge, den Computer eins zu eins nachzubauen: Man stünde erneut vor dem Problem, nun diesen zweiten Computer zu verstehen.

Was es vielmehr braucht, sind Hypothesen über die Organisation des Rechenprozesses und mögliche Algorithmen, nach denen der Computer untersucht werden kann. In einem iterativen Prozess müssen die «experimentellen» Ergebnisse mit den theoretischen Vorstellungen über die Funktionsweise verflochten werden, um am Ende das Codierungsprinzip und das Betriebssystem des vom Himmel gefallenen Computers zu entschlüsseln. Ein solches Hypothesen-basiertes Vorgehen ist genau das, was mit Top-down-Modellen erzielt wird: Ausgehend von der Funktionalität auf der oberen Organisationsstufe kann nach einer möglichen Realisierung durch die vielen Einzelteile gesucht werden. Ein Bottom-up-Ansatz hingegen würde aus der Kenntnis der Einzelteile direkt das Gesamtsystem zusammensetzen wollen. Auf diese Weise eine Festplatte mit 100 Gigabyte zu ergründen, wäre vom Umfang her ähnlich, wie das Hirn aus seinen 100 Milliarden Nervenzellen zusammenzusetzen – und zu verstehen.

Auch Antioxidantien können schädlich sein

Reduktiver Stress als Ursache einer erblich bedingten Herzschwäche

Im Stoffwechsel entstehen ständig reaktionsfreudige und damit gefährliche Sauerstoffverbindungen. Normalerweise werden diese aggressiven Moleküle durch körpereigene Antioxidantien in Schach gehalten. Versagt dieser Schutzmechanismus, entsteht oxidativer Stress: Biomoleküle werden oxidiert und die betroffenen Gewebe in ihrer Funktion beeinträchtigt. Für verschiedenste Krankheiten gilt heute ein Mangel an körpereigenen Antioxidantien als wichtige Triebfeder.

Nach einer neuen Studie aus den USA kann aber auch reduktiver Stress – verursacht durch ein Zuviel an körpereigenen Antioxidantien – gesundheitsgefährdend wirken.¹ Wissenschaftler der Universität Utah in Salt Lake City haben bei Mäusen die Auswirkungen einer defekten Variante des CryAB-Gens geprüft, die beim Menschen zu einer schweren Form familiärer Herzmuskelschwäche führt. Als sie das defekte menschliche CryAB-Gen ins Erbgut von Mäusen verpflanzten, entwickelten auch diese Tiere eine Herzmuskelschwäche, die wie beim Menschen mit charakteristischen Proteineinlagerungen einherging. Doch überraschend fand man im Herzgewebe dieser Tiere anstelle der erwarteten Anzeichen von oxidativem Stress einen stark erhöhten Spiegel an reduziertem Glutathion, einem der

stärksten körpereigenen Antioxidantien. Statt des oxidativen ist es hier also der aus diesem Antioxidantien-Überangebot resultierende reduktive Stress, der auf molekularer Ebene die Herzschädigung vorantreibt.

Im Detail beruht der Antioxidantien-Anstieg auf einer vom defekten Gen angestossenen biochemischen Kaskade. Die Hemmung eines einzigen Reaktionsschritts dieser Kaskade sollte also genügen, einen Antioxidantien-Überschuss und damit die Entstehung der Herzschwäche zu verhindern. Die Autoren testeten diese Annahme an Mäusen, die neben dem mutierten CryAB-Gen auch ein Gen besaßen, das einen wichtigen Reaktionsschritt der Kaskade – die überschüssende Bildung eines Enzyms namens G6PD – blockiert. In der Tat zeigten diese Mäuse normale Antioxidantien-Spiegel und erkrankten trotz ihrem defekten CryAB-Gen nicht an Herzmuskelschwäche. Wie die Forscher schreiben, könnte reduktiver Stress, dessen gesundheitsschädigendes Potenzial hier erstmals beschrieben wurde, bei verschiedenen Herzleiden sowie anderen degenerativen Krankheiten eine Rolle spielen und damit Ansätze für neue Therapien bieten.

Sibylle Wehner-v. Segesser

¹ Cell 130, 427–439 (2007).