

虛擬人腦

建立巨型數位大腦模擬，將可改變神經科學與醫學，並找出製造更強大電腦的新方法。

撰文／馬克拉姆（Henry Markram）

翻譯／謝伯讓

該是改變大腦研究方法的時候了。

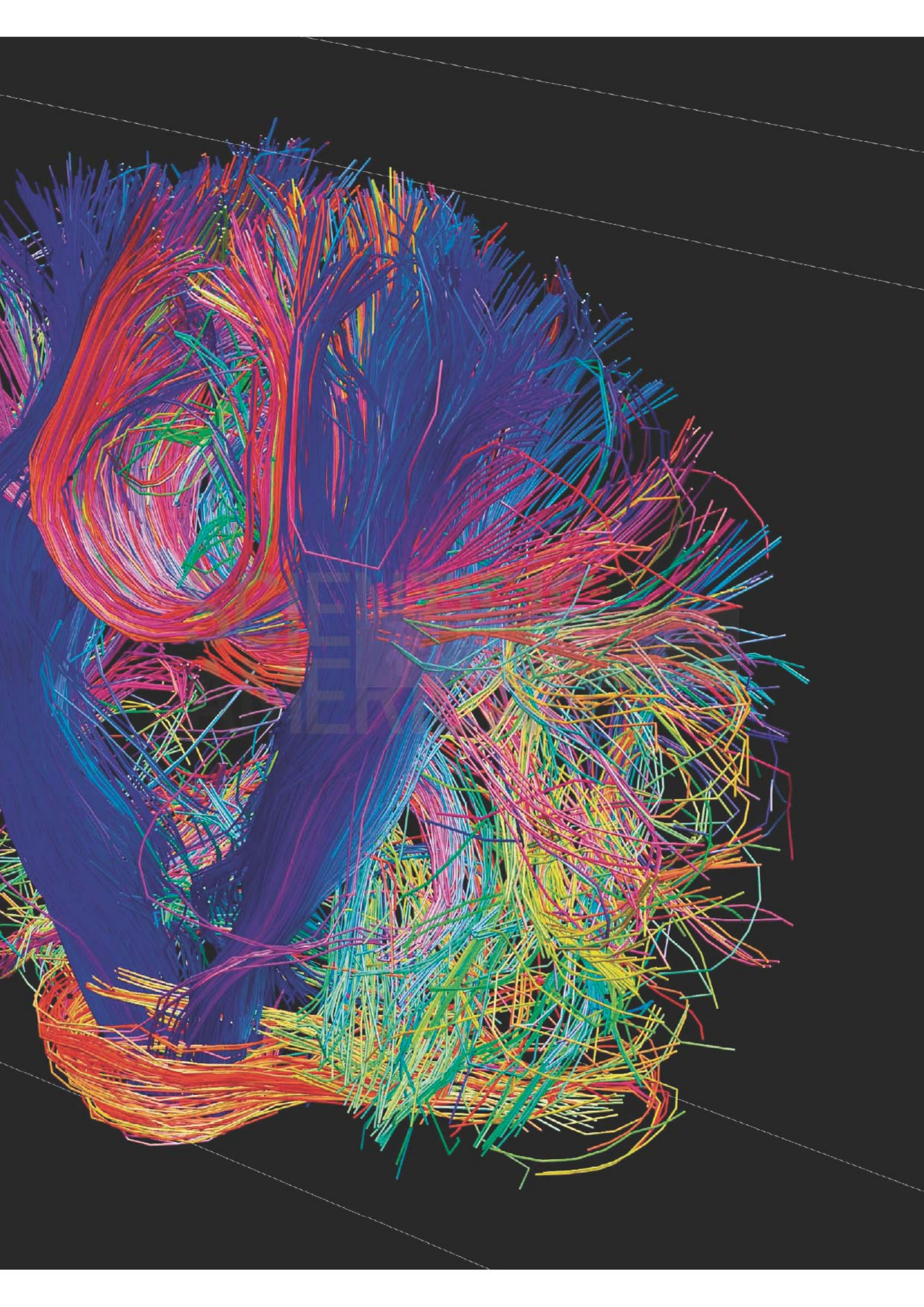
化約生物學（檢視個別腦區、神經迴路與分子）帶我們走了很長的路，但它不足以解釋人腦這個頭顱中舉世無雙的資訊處理器如何運作。我們不但要化約，還要組建；不但要切分，還要建造。要達到這個目標，我們需要一個結合分析與綜合的新典範。化約論之父、法國哲學家笛卡兒就曾寫到分部研究再重組出整體的重要性。

科學界目前有一項目標，就是結合各種技術，設計出一個能夠完全模擬人腦的絕妙新科學儀器。儘管這個東西目前還不存在，但我們已在著手建造。你可以把這個儀器想像成史上功能最強大的飛行模擬器，只不過它不是模擬飛行，而是在大腦中遨遊。這個「虛擬大腦」會在超級電腦上運作，並將神經科學至今所產生的所有資料融合在一起。

數位大腦將成為科學社群的共同資源：研究人員可以預約數位大腦來進行實驗，就像使用大型望遠鏡一樣。他們可以用數位大腦來測試人腦在正常或生病時的運作理論。他們將充實數位大腦的功能，協助發展出自閉症或精神分裂症的新診斷測試，還有憂鬱症和阿茲海默症的新療法。這個涉及百兆個神經迴路連結的計畫，將啟發仿人腦電腦和智慧型機器人的設計靈感。簡言之，數位大腦將改變神經科學、醫學以及資訊科學。

COURTESY OF ARTHUR W. TOGA Laboratory of Neuro Imaging AND RANDY BUCKNER Marinos Center for Biomedical Imaging (www.humanconnectomeproject.org)





盒中大腦

在2010年代末，超級電腦的功能將可以支援龐大運算數據的需求，讓科學家得以進行首次的模擬人腦實驗。我們無須解開人腦的所有奧秘，就可以打造虛擬大腦。它甚至還可能會提供架構，來幫助我們融會貫通已知的資訊，同時也讓我們得以預測未知。這些預測可以說明未來實驗的重點，讓我們不必做白工。我們所產生的知識將和既有知識結合，架構中的「空隙」也會被越來越多的實際細節填滿。最後，我們就能擁有一個運作和大腦完全相符模型，從分子層級到整個大腦都能夠精準重現。

這是人腦計畫（Human Brain Project, HBP）的目標，約有130所來自世界各地的大專院校參與該項計畫。歐盟宣佈將在接下來的10年內提供高達10億歐元的巨額經費給兩項科學計畫，目前有六項計畫參與競爭，人腦計畫就是其中之一，2013年2月便知錢落誰家。

我們需要這個模擬器的理由至少有兩個。光是在歐洲，就有1億8000萬人受腦部疾病所苦（約人口的1/3），隨著人口的老化，這個數字也跟著增加。在此同時，藥廠卻並未投資研究神經系統病變的新療法。以全面性的觀點看待腦部，將讓我們得以透過生物特質來重新分類腦部疾病，而非只是將它們視為各種症狀的組合。這種開闊的觀點，將幫助我們發展出專門針對潛在異常狀況的療法。

第二個理由是電腦運算遭遇瓶頸，並需要進一步的發展。儘管電腦處理資訊的功能越來越強大，但是仍然無法像動物的大腦般輕鬆完成許多任務。例如電腦科學家在視覺辨認上已有了重大進展，但是這些機器仍然無法像大腦般能以一個畫面的內容或是隨機的片段資訊來預測未來。

此外，越強大的電腦越耗電，電力供應總有一天會不足。目前超級電腦的效能是以千兆浮點運算（petaflop）為單位，也就是每秒能進行千兆次的邏輯運算。到了下一個世代（約2020年），運算速度將比現在快1000倍，變成百萬兆浮點運算（exaflop）。一部百萬兆級的機器要消耗約20百萬瓦的電力，約等於一個小鎮的冬季用電量。為了製

重點提要

- 電腦模擬將以空前逼真的數位化方式，揭開人腦運作各層次的內幕。
- 2020年以前，數位化大腦或許就可以表現單一腦細胞的運作歷程，甚至是整個大腦的運作方式。
- 虛擬大腦可以做為真實大腦的替身，幫助我們解開自閉症的秘密，或進行虛擬藥物試驗。

關於作者

馬克拉姆是洛桑瑞士聯邦理工學院的藍腦計畫主持人，廣泛研究神經元的連結、通訊及學習過程。他曾提出大腦可塑性的基本原理、「強烈世界」自閉症理論，以及大腦計算方式有如「液體受到經常性擾動」的理論。



造出功能日益強大的電腦，讓它以高效能的方式做到一些人腦可以輕易完成的事情，我們需要全新的策略。

我們也可以從人腦獲得一些啟發，畢竟它執行許多心智功能時，只需耗能20瓦左右，約等於一顆微弱燈泡所需的電力，是百萬兆級機器的百萬分之一。為了達到這個目標，我們必須了解大腦從基因到行為的多層組織。所有知識都在那裡，但我們必須將它們融會貫通，此時我們的模擬器就變成這項任務的平台。

有評論者認為，模擬人腦是無法達成的目標，主要的反對理由之一是不可能複製大腦中百兆個神經突觸的連結，因為我們根本無法對其進行量測。我們確實無法量測大腦突觸的連結網絡，因此我們並不打算全盤複製它，我們計畫以不同的方法來重現腦細胞間的大量連結。

我們的關鍵策略，是根據大腦的發育方式來描繪基本藍圖，也就是遵循在演化過程中引導大腦發展並在每一個胎兒身上不斷重現的原則。理論上，我們只要掌握那些原則，就可以組建大腦了。人們的懷疑是對的，大腦的複雜程度確實讓人卻步，所以我們才需要超級電腦來掌握這些複雜度。但是要了解這些規則還不算太難，只要找到這些規則，我們就能把這份藍圖應用在生物學上，並在電腦上創造一個「矽晶片」大腦。

我們所說的規則，是指控制各種腦細胞生成的基因，以及影響腦細胞分佈與連結的機制。我們能知道它們的存在，是因為先前的人腦計畫基礎工作發現了其中的一些規則。大約20年前，我們就開始測量個別神經元的特性。我們蒐集了大量各種神經元的幾何特性資料，並以數位方式重建出數百種神經元的立體形態。我們也透過耗工的膜片箝制（將顯微玻璃吸管的尖端壓在細胞膜上，以測量其離子通道間的電位），記錄下神經元的電特性。

2005年時，製作一個神經元模型就要用到一台功能強大的電腦，以及一名博士生三年的光陰。儘管當時尚未完全了解大腦迴路中更大的組成要素，但我們也能加以模擬，而且很清楚更遠大的目標很快就能達成。在洛桑瑞士聯邦理工學院的腦與心智研究所，我們發表了人腦計畫的

前身「藍腦計畫」(Blue Brain Project)。我們將建立「聯合電腦模型」,把所有既有的大腦迴路資料及假說整合起來,同時解決資訊中的衝突,並凸顯所欠缺的知識。

綜合生物學

為了進行測試,我們建立了大腦皮質柱的整合模型。這種結構如同筆電的核心處理器:想像把一個極細的吸管插入大腦皮質,然後取出半徑約0.5毫米、長約1.5毫米的圓柱狀組織,大致就是一個大腦皮質柱,其中有數萬個神經元,彼此組成非常密集的網絡。它是高效率的資訊處理單元,演化的過程讓大腦中出現越來越多這樣的柱狀結構,直到頭顱中的空間都用完,而不得不以摺疊的方式來容納更多,大腦的摺疊結構因此產生。

大腦皮質柱垂直貫穿新大腦皮質的六層結構(新大腦皮質是皮質的最外層),各層的神經連結與結構各不相同,其連結的形式就像是電話透過數位位址和交換機相互連結一樣。每個大腦皮質柱中大約有數百種神經細胞,我們利用IBM的超級電腦藍色基因(Blue Gene)來整合各種細胞在一個大腦皮質柱中各層混合的可得資訊,藉此得到打造出新生小鼠大腦皮質柱的「配方」。我們也指示電腦在模擬的過程中,讓虛擬神經細胞只以真的神經細胞的方式彼此連結。我們花了三年才寫出一套軟體,建構出第一個大腦皮質柱的整合模型。這次成功的模擬不但讓綜合生物學(透過完整且多樣的生物學知識來模擬大腦)成為可能,更顯示它是可行且充滿創新的研究方法。

當時這套模型是靜態的,相當於昏睡大腦中的大腦皮質柱。雖然它像是個獨立於其他腦結構而單獨存在的腦組織,我們仍想要知道它是否能像真正的大腦皮質柱一樣運作,因此我們決定給它一點外來刺激。2008年,我們對虛擬皮質柱施以模擬電擊,發現神經細胞之間開始產生對話,動作電位(是神經細胞的語言)在皮質柱中散播,開始像是整合過的迴路般運作。這些動作電位在不同細胞層之間流動往返,就和真實大腦組織一樣。我們並沒有把這種行為寫入模型中,它完全來自於迴路的建構模式。即使外在刺激消失,該迴路仍然活躍,並發展出內在的動態變化,這就是它用來表徵資訊的獨特方式。

從那時起,我們陸續把世界各個實驗室的資訊整合到這個聯合皮質柱模型中,發展出來的軟體也不斷提升,這樣我們就可以逐漸運用更多資料、更多規則,更精準地重建皮質柱。下個步驟是要整合整個腦區的資料,接著是整個大腦。小鼠的大腦是我們第一個目標。

我們的工作非常仰賴神經資訊學。來自世界各地大量的腦相關資料必須先統整,然後找出其中能描述大腦組成方式的模式或規則。我們需要找出那些能以數學方程式描述的生物程序,同時發展出能讓我們在超級電腦上解開這些方程式的軟體。我們也需要寫出能符合大腦生物本質的軟體,我們稱之為「大腦建構者」。

神經資訊學可以預測大腦的運作方式,新資訊也不斷修正模型,因此我們不必測量大腦的每個面向,也能很快了解其功能。我們可以根據新發現的規則來進行預測,然後測試這些預測的真假。目前我們的目標之一,就是利用某些神經元蛋白質的基因資訊,來預測這些神經元的結構與行為。基因與真正的神經元之間的關聯就是我們所說的「資訊橋樑」,這是綜合生物學所提供的捷徑。

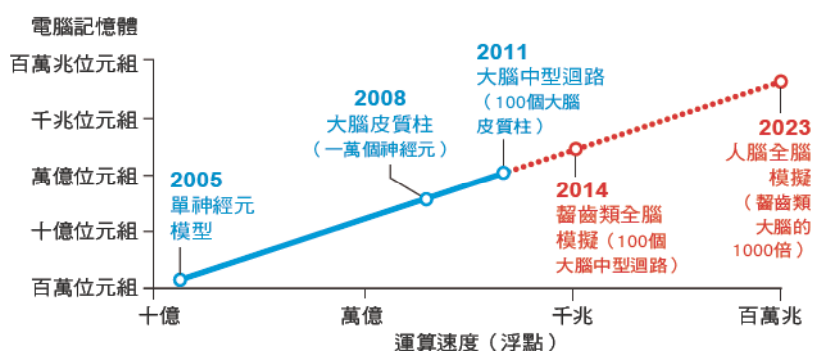
另一種採行已久的資訊橋樑,是基因突變與疾病之間的關聯,特別是突變如何改變細胞所產生的蛋白質,接著影響到神經元的幾何與電生理特性、神經突觸以及小型迴路中的區域性電活動,最後擴大到整個腦區迴路。

例如,理論上我們可以在模型中設定某種突變,然後觀

[百萬兆浮點運算的威力]

更多電腦 = 更多大腦

電腦的運算能力越強,就越能夠模擬人腦細部運作並完成重要的科學研究。2008年,科學家成功將大鼠的大腦皮質柱數位化,當時的運算速度是萬億運算級。當電腦速度晉升到千兆級和百萬兆級時,人腦計畫將可以對小鼠的腦以及創造出《哈姆雷特》和愛因斯坦相對論的人腦,進行全腦模擬運算。



解構人腦

人腦計畫主旨在模擬人腦中的890億個神經元以及100兆個神經連結。精細的人腦模擬可能有助於研究腦細胞、神經迴路，並在電腦上模擬藥物試驗。這項計畫尋求歐盟10億歐元的資助，它將模擬大腦每一層次的功能，從化學分子、電生理訊號，一直到智慧行為背後的認知能力。

分子

當第一次有人把腦細胞放在顯微鏡下觀察之後，百年來細胞分子研究的歷史就此展開，這些知識將轉化成包含各種組成分子的數位模型，展現出神經元的基本特性：傳送電與化學訊號。

細胞

大腦的電腦模擬必須捕捉到神經細胞與神經膠細胞的所有細部資訊，包括負責接收和傳出訊息的軸突和樹突的完整幾何形態。

迴路

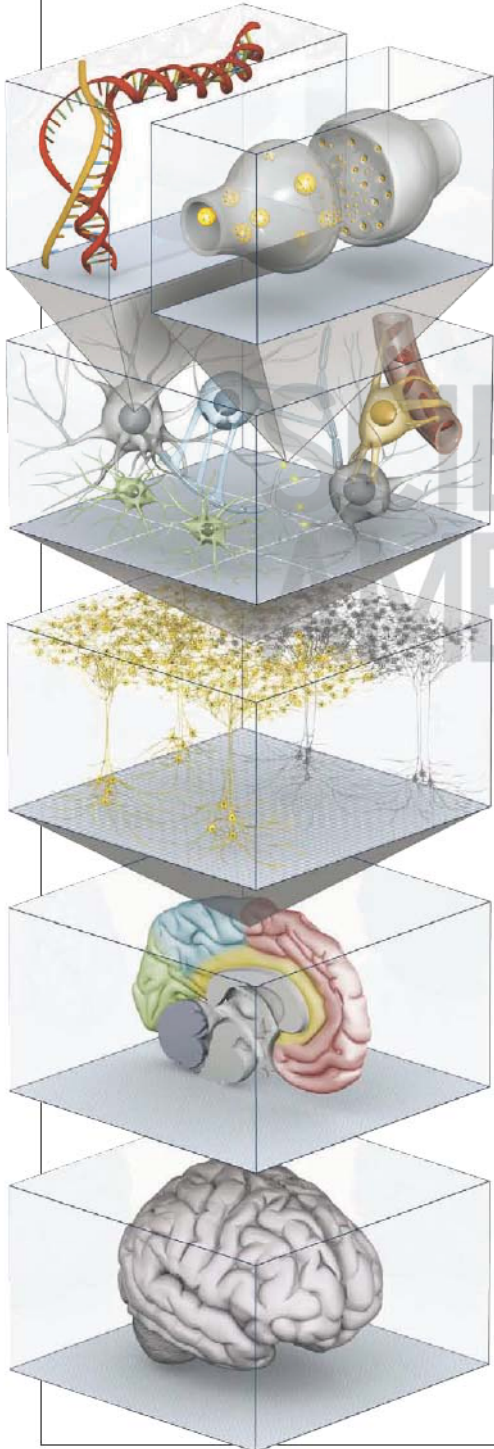
不同腦區和不同神經元之間的神經連結模型，可以幫助我們找出複雜腦病變（例如自閉症和精神分裂症）的可能原因。

腦區

可以逐一檢視主要的大腦結構（例如負責情緒的杏仁核、負責記憶的海馬回、負責執行控制的前額葉），或者在交互作用時同時檢視。

全腦

數位化的虛擬大腦或許可以取代真的大腦。透過程式移除虛擬大腦中的某個「基因」，就可以模擬基因突變的結果，這就和科學家剔除小鼠基因一樣。這種方法可以避免冗長的育成過程，並模擬許多不同的實驗狀況。



察這個突變所影響的生物反應程序中的每個步驟。如果最後所造成的症狀符合我們觀察到的真實情況，那麼這個虛擬反應鏈就可能是疾病的產生機制，我們甚至能從中尋找有潛力的治療目標。

這個過程極為繁複。我們要把資料整合起來，並讓模型按照既定的生物規則運作，接著進行模擬並將「輸出結果」（蛋白質、細胞與迴路所產生的結果）與相關實驗資料比對。如果兩者不相符，就必須回頭確認資料是否正確並改良生物規則。結果相符，我們就會加入更多資料與細節，並將模型擴充到更大的腦區。隨著軟體升級，資料的整合也會更加迅速並自動化，模型的運作也會更接近真正的生物體。儘管我們尚未完全了解細胞與突觸，但是模擬整個大腦似乎不再是遙不可及的夢想。

為了達成這個企圖，我們需要大量的資料。礙於道德考量，神經科學家能在人腦上進行的實驗有限，幸好哺乳動物的大腦在物種之間雖然有別，但基本建構規則都一樣。我們對於哺乳動物大腦的遺傳學知識大多來自小鼠，猴子則讓我們對認知功能有更進一步的理解。藉此我們可以開始建立小鼠大腦的統整模型，再以此當成樣板，逐步整合各項細節，進一步發展出人腦模型。如此一來，小鼠、大鼠和人類的大腦模型將能同時發展。

神經科學家得到的資訊可以幫助我們找出控制大腦運作的規則，並且透過實驗確認我們的推測（關於因果鏈的預測）和生物現象相符。在認知層面，我們知道初生嬰兒對一、二、三這些數量已經有基本的概念，但對較大的數字則無，當我們可以模擬初生嬰兒的大腦時，該模型必須要能同時呈現新生兒擁有及沒有的能力，才算正確。

我們所需的資訊大多有了，只是不容易取得。人腦計畫最大的一項挑戰，就是蒐集並整理資訊的功夫。以醫學為例，這些資訊充滿價值，因為關於功能喪失的模擬不但能告訴我們正常狀態理應如何，而且所有的模擬都十分逼近真實健康的大腦產生病變後的變化。

現在，每位病人的腦部掃描結果都會以數位

方式存檔。全世界的醫院存放著數百萬個腦部掃描檔案。這些檔案雖然也做為研究之用，但這些研究是片段的，因此大多數資訊都沒有好好使用。如果檔案放在網路可及的「雲端」，並且同時標記病人的病例、生化以及遺傳資訊，醫生就可同時檢視大量的病人資料並從中尋找疾病的模式與規則。這種方法的優點在於，可以透過數學統計來找出各種疾病的異同。「阿茲海默症神經影像行動組織」目前正大量採集失智者與健康對照者的神經影像、腦髓液和血液，準備進行這樣的研究。

計算的未來

最後一項重要議題則是電腦計算。最新一代的藍色基因電腦是千兆級的超級怪物，擁有將近30萬個處理器、配置於72台冰箱大小的空間中。它足以模擬小鼠大腦中兩億個神經元在細胞層級的複雜度，卻不足以模擬人腦中的890億個神經元。若想成功，我們需要百萬兆級的超級電腦才行，但即使那樣等級的電腦，也無法完全模擬人腦分子層次的複雜度。

世界各地的團隊都在競逐建造這種電腦。當它們完成後，就像前幾代超級電腦一樣，會用來模擬核子物理等機制。生物模擬有不同的需求，透過和大型電腦製造商以及其他產業夥伴的合作，我們的高效能運算專家將可以組裝一部足以模擬大腦的機器。他們也將發展出合適的軟體來打造統一的模型，能夠包含從粗略到細緻的各種解析度，讓我們得以透過模擬器來檢視分子、細胞或整個大腦。

有了大腦模擬器後，研究人員將透過軟體來產生樣本以進行模擬實驗，除了某些關鍵差異，基本上這就和生物標本實驗一樣。例如，設想一下科學家目前透過剔除小鼠某些基因的方式來尋找疾病的病因，他們必須先花錢費時培養小鼠，當基因剔除對胚胎產生致命後果時，實驗還會失敗，更別提那些與動物實驗相關的道德考量了。

透過虛擬大腦，科學家可以模擬基因剔除並觀察「人腦」在不同年紀及不同運作模式下的反應。他們可以在任何想要測試的情境中，透過相同的模型來重複實驗，以取得生物實驗中無法達到的全面性與完整性。這不僅可加速藥物研究人員尋找藥物作用目標的過程，也會改變臨床試驗的方法。篩選目標族群將會變得更容易，藥物如果無效或是副作用嚴重，也可以快速篩檢出來，整個研發製程都將變得更快速而有效率。

我們會從這些模擬的結果，得知演化如何塑造出充滿韌性、能快速且同時大量多工運行、擁有巨大記憶容量又非

常省電（耗能程度和燈泡差不多）的大腦，而這些知識又將反過來改變我們對電腦的設計。

類似人腦的電腦晶片將被用來建造神經形態電腦。人腦計畫將會利用歐盟BrainScaleS計畫和SpiNNaker計畫的技術，在矽晶片上建構大腦迴路。

第一項全腦模擬將會欠缺人腦的一種基本特徵：不會像兒童的腦一樣會成長。從出生開始，大腦皮質必須經歷分化、遷移、神經修飾以及神經形塑（與個人成長經驗息息相關）等過程才能成型。我們的模擬會跳過數年的發育，而從特定的年齡開始，繼續吸收經驗。我們必須建立一套可以讓大腦模型根據外在環境刺激而改變反應的機制。

將虛擬大腦和模擬人體的軟體相連，並且放到擬真環境中時，就可立刻看出這個模型是否成功。接著這個虛擬大腦就能夠從周遭環境接收資訊並加以回應。達成這項目標之後，我們才能教導虛擬大腦各種技能，並判斷它是否真的具有智慧。我們知道人腦中有冗餘現象，也就是一個神經系統可以彌補另一個系統的功能，因此我們可以開始找尋哪個部份的腦功能是心智行為的重要關鍵。

人腦計畫引發了重要的道德議題。雖然人腦模擬才剛起步，我們可以問：建構可以超越人腦能力的虛擬人腦，或是可結合人類心智與超越IBM深藍電腦運算能力百萬倍的虛擬人腦，究竟是不是一種負責任的研究？

我們並不是唯一以高標準來改變過去片面式大腦研究方法的團隊。2010年5月，美國西雅圖的艾倫腦科學研究所啟動了艾倫人腦圖譜計畫，旨在建構人腦中所有活躍基因的圖譜。

此類研究的最主要限制應該都是經費問題。以我們的狀況為例，只有在經費充足時才有可能達成目標。超級電腦非常昂貴，人腦計畫的最終花費可能會等同或甚至超越人類基因組計畫。2013年2月，我們就會知道是否得到經費。在推動這項計畫時，我們相信它將會為大家帶來前所未有的見解，幫助我們明白：人腦為什麼可以構思出卡拉瓦喬（Caravaggio）那種明暗對比強烈的畫作，以及思索量子物理學中的怪異悖論。

SA

謝伯讓是美國達特茅斯學院認知科學博士，曾任美國麻省理工學院腦與認知科學系博士後研究員，現為杜克-新加坡國立大學醫學研究院助理教授、腦與意識實驗室主任，研究主題為人腦如何感知世界。

延伸閱讀

人腦計畫網站：www.humanbrainproject.eu

BrainScaleS網站：<http://brainscales.kip.uni-heidelberg.de>

SpiNNaker網站：<http://apt.cs.man.ac.uk/projects/SpiNNaker>