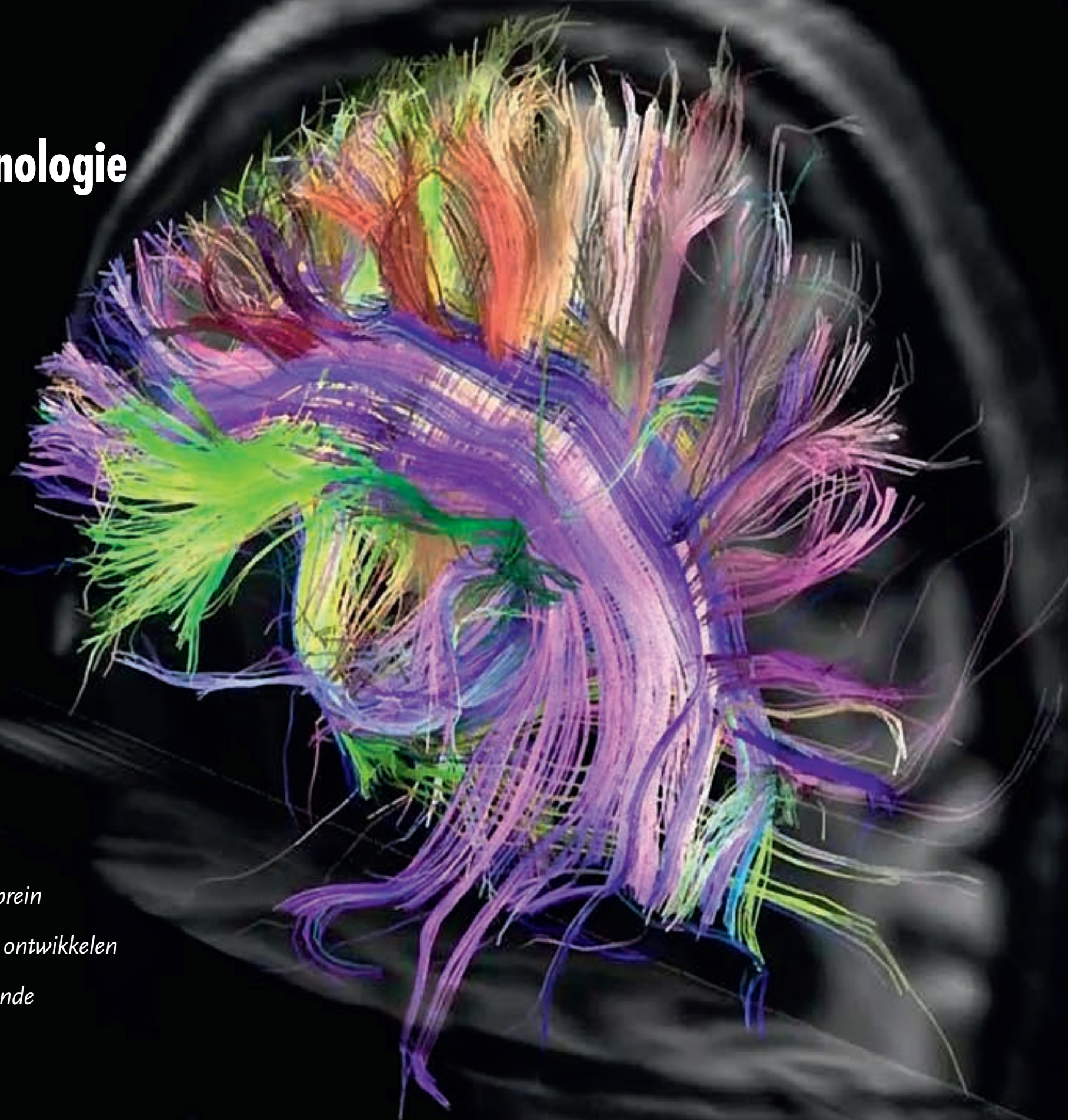


Zenuwcellen nabootsen met nanotechnologie en neuromorfe computers

Begrip van het brein

Aan beide kanten van de Atlantische Oceaan vindt de komende tien jaar een groot onderzoeksproject plaats met als doel het begrijpen van het brein.

Europa wil met behulp van neuromorfe chips een model van het menselijk brein maken; de Verenigde Staten zet in op nanotechnologie om instrumenten te ontwikkelen die actieve neurale circuits kunnen meten. De kennis die deze zeer verschillende projecten opleveren, is complementair.



Verbeelding van de neurale verbindingen in de hersenen.

GROTE PROJECTEN BEGINNEN KLEIN

In januari 2013 wees de Europese Commissie het Human Brain Project aan als een van de twee zogenoemde FET (Future & Emerging Technologies) Flagship-projecten – het andere project is het Graphene Flagship Project. Dit zijn langetermijnprojecten rond technologische innovaties waarvan grote economische en maatschappelijke effecten worden verwacht. De startsubsidie voor het Human Brain Project bedraagt 50 miljoen euro en de totale investering over 10 jaar is begroot op 1,2 miljard euro. Het Amerikaanse Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN)

Initiative van het National Health Institute is voortgekomen uit een initiatief van de Kavli Foundation om neurowetenschappers en nanowetenschappers meer te laten samenwerken. Het project kreeg in april van president Obama een startsubsidie van honderd miljoen dollar. De totale investering over vijftien jaar is begroot op enkele miljarden dollars. De hooggespannen verwachtingen rond het BRAIN-project zijn volgens dr. Ralph Greenspan, neurobioloog aan de University of California-San Diego en directeur van het Kavli Institute for Brain and Mind, niet onterecht. 'De

technologische uitdaging waar we voor staan, is vergelijkbaar met die van het Human Genome Project of de maanmissie. In beide gevallen was er een ambitie die men met de toenmalige technische middelen niet kon realiseren. Voor het Human Genome Project heeft een onafhankelijk onderzoeksbureau aangetoond dat voor elke dollar die in dat project is geïnvesteerd, er 143 zijn terugverdiend. Dat zijn enorme economische effecten. Ter vergelijking: de meeste projecten van het National Health Institute scoren 2 op 1.' Waar het Europese project meer een ICT-project

is, gericht op het maken van een computermodel van het brein, ligt de focus in het Amerikaanse project op experimenteel onderzoek. Ook de organisatie van de projecten verschilt. 'Het Human Brain Project betekent een verandering van het veld', zegt prof.dr. Paul Tiesinga, hoogleraar Neuro-informatica aan de Radboud Universiteit Nijmegen. 'Voorheen verrichtten neurowetenschappers in kleine groepen metingen aan enkele cellen tot hele hersengebieden, waarbij ze gebruikmaakten van veel verschillende meetmethoden. Die leveren data op die moeilijk vergelijkbaar zijn. Nu willen we de neuzen meer de-

zelfde kant op krijgen en bestaande data integreren.' Waar het Europese project met 135 deelnemende organisaties een sterk gecoördineerd aanpak kent, is het Amerikaanse project minder gefocust. De technologische oplossingsrichting ligt er nog minder vast, waardoor veel mogelijkheden open worden gehouden. Ook is het project meer bottom-up ontstaan. 'De Kavli Foundation wil graag dat haar instituten met elkaar samenwerken', zegt Greenspan. 'Dat was met het Institute for Neuroscience nog niet gelukt, totdat we in september 2011 werden samengebracht met het

Institute of Nanoscience. Terwijl we eerst spraken over wat we konden bereiken, werd ons ook de vraag gesteld wat we eigenlijk wilden bereiken. Het antwoord was: de activiteit van alle neuronen meten op hetzelfde moment.' Vervolgens zijn de ontwikkelingen snel gegaan en raakten steeds meer onderzoekers bij het project betrokken. Hoezeer het Amerikaanse en het Europese project ook van elkaar verschillen, ze zullen beide klein beginnen met het in kaart brengen van de hersenen van de 1 mm grote rondworm. Daarna volgen de fruitvlieg, de muis, de aap, en uiteindelijk ooit de mens.

HET DECENNIUM VAN DE GROTE HERSEN-onderzoeksprojecten is aangebroken. Europa heeft het Human Brain Project aangewezen als een van de twee tienjarige FET (Future & Emerging Technologies) Flagship-projecten; de Verenigde Staten heeft het project Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative aangekondigd (zie kader 'Grote projecten beginnen klein'). Daarmee komen enkele miljarden aan subsidies beschikbaar voor duizenden onderzoekers om de komende tien jaar te focussen op het ultieme doel: het begrijpen van wat er in de menselijke hersenen gebeurt als iemand iets waarneemt, denkt of doet. Met die kennis willen ze ziektes als Alzheimer en schizofrenie te lijf gaan.

Wat er globaal in de hersenen gebeurt, kunnen onderzoekers nu al meten met een zogeheten functionele MRI-scan (fMRI). Deze techniek maakt gebruik van het verschil in magnetisatie tussen zuurstofarm en zuurstofrijk bloed. Waar zuurstofrijk bloed in de hersenen zit, wordt veel energie verbruikt en vindt dus veel hersenactiviteit plaats. Op die manier kunnen onderzoekers vaststellen welke hersengebieden actief zijn als iemand bijvoorbeeld naar muziek luistert, iets oppakt of aan

een nare gebeurtenis denkt. Met een resolutie van 1 tot 5 mm en een tijdschaal van 1 s geeft fMRI echter onvoldoende detail om te kunnen vaststellen wat zich op celniveau in de hersenen afspeelt. En dat is wel nodig om te begrijpen wat er precies gebeurt.

De activiteiten van enkele zenuwcellen zijn met beeldvormingstechnieken als *calcium imaging* en *voltage sensitive dye imaging* onder een microscoop zichtbaar te maken. Maar deze methoden kunnen niet diep in de hersenen kijken of hebben onvoldoende resolutie om cellen van elkaar te onderscheiden. Dieper in het brein is wel te kijken met elektroden die in het hersenweefsel worden ingebracht. Maar omdat deze methode invasief is, mag die alleen worden toegepast bij mensen met een hersenaandoening, zoals epilepsie, en alleen met hun instemming. Ook deze methode levert echter nog steeds niet de informatie op die onderzoekers nodig hebben om te begrijpen wat er in het brein precies gebeurt. 'Stoornissen als Alzheimer zijn hersenbrede problemen. Om die te begrijpen heeft het geen zin een klein stukje van het brein te onderzoeken', zegt dr. Ralph Greenspan, neurobioloog aan de Amerikaanse University of California-San Diego en directeur van het daar onlangs geopende Center for Brain Activity Mapping.

Wat onderzoek naar de hersenen zo lastig maakt, is dat het brein bestaat uit een uiterst ingewikkeld netwerk van honderd miljard zenuwcellen of neuronen met daartussen 10^{15} verbindingen. Hoewel plaatjes dit netwerk vaak als een open structuur presenteren met veel ruimte tussen de hersencellen, lijkt het menselijk brein in werkelijkheid meer op een kluwen dicht opeengepakte nanospaghetti.

Op microniveau is de structuur van dit netwerk inmiddels wel bekend. Een neuron heeft twee soorten uitlopers: axonen, die het signaal van het neuron doorgeven, en dendrieten, die de signalen van andere neuronen opvangen. De verbinding tussen beide wordt gevormd door een synaps. 'In theorie zijn er wel 10^{22}

De informatie-stroom in een hersencel: de dendriet ontvangt het signaal, het axon geeft het door.



ILLUSTRATIE ANDRUI MUZYKA/SHUTTERSTOCK

van deze verbindingen mogelijk', zegt prof.dr. Paul Tiesinga, hoogleraar Neuro-informatica aan de Radboud Universiteit Nijmegen. 'Maar de hersenen bestaan uit gebieden waarbinnen veel verbindingen zijn, en uit gebieden met minder verbindingen. En dit verbindingspatroon is ook nog eens bij geen twee mensen hetzelfde.'

Om de opbouw van de hersenen in kaart te brengen kunnen onderzoekers het brein van een overleden persoon in plakjes snijden en onder een microscoop leggen (zie kader 'Plakjes vormen kaart'). Maar de huidige techniek biedt nog onvoldoende resolutie om de verbindingen vast te stellen, laat staan dat het beeld iets zegt over hoe signalen zich door het brein verspreiden en input vanuit de zintuigen en gedachten in actie omzetten. Dat gebeurt in neurale circuits, een soort subnetwerken binnen de hersenen die verantwoordelijk zijn voor een bepaalde functie, zoals zien, bewegen of onthouden. Tiesinga: 'Signalen komen ergens binnen, bijvoorbeeld via het oog, en lopen vandaaruit door naar andere delen van de hersenen. Hoe dat precies gaat, willen we in beeld krijgen.' Het betekent dat de onderzoekers actieve neurale circuits moeten kunnen bestuderen met een microresolutie, zowel in tijd als plaats.

Het ontwikkelen van nieuwe onderzoeksinstrumenten die daartoe in staat zijn, lijkt dan ook de belangrijkste uitdaging voor de twee grote hersenonderzoeksprojecten die op dit moment in de startblokken staan. Beide projecten kiezen daarbij voor een eigen aanpak. De Europeanen stellen dat de neu-



Vereenvoudigde weergave van de informatieoverdracht bij de synaps, het uiteinde van de zenuwcel.

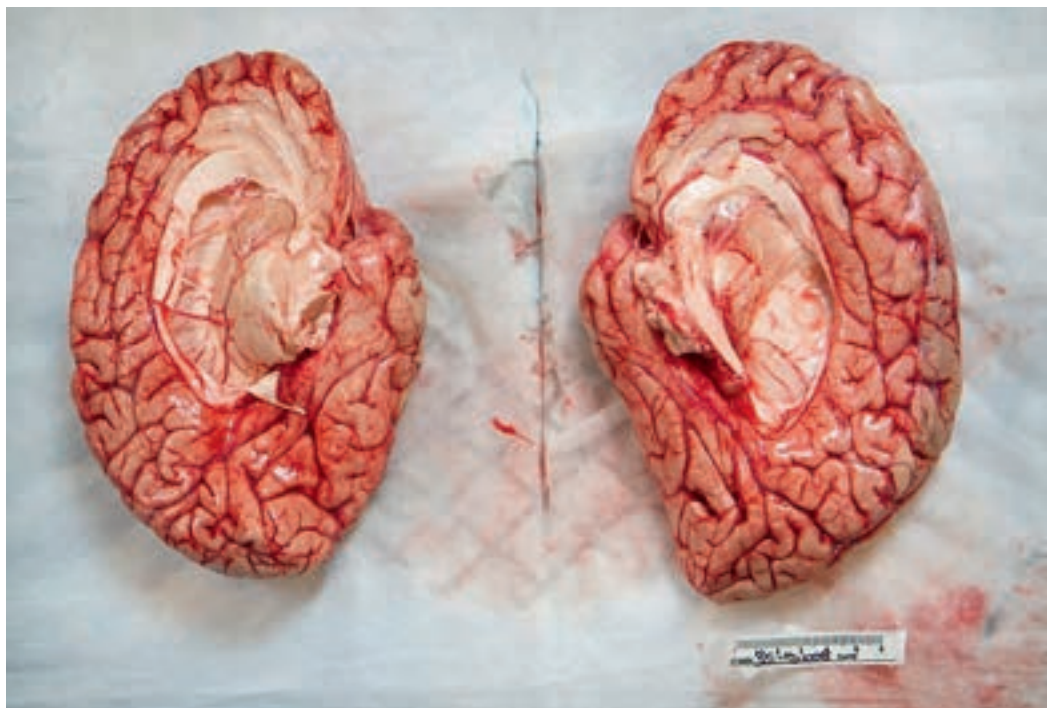
rale circuits voornamelijk niet zijn te meten. Zij willen daarom een computermodel van het brein maken op basis van bestaande kennis en hiermee simulaties uitvoeren om de werking van de hersenen te begrijpen en kennislacunes vast te stellen. De Amerikanen beamen dat het met de huidige technologie niet mogelijk is om de neurale circuits te meten, maar willen daarom in hun project juist instrumenten gaan ontwikkelen die dat wel kunnen.

De Amerikaanse wetenschappers zoeken hun heil daarbij vooral in de nanotechnologie; processen in de hersenen vinden nu eenmaal plaats op nanoschaal, de schaal van atomen en moleculen. Als een neuron vuurt (een elektrische puls afgeeft), scheidt het een neurotransmitter af. Moleculen van deze chemische stof begeven zich naar de synaps, waar receptormoleculen aan de andere zijde van de synaps deze detecteren. Dat leidt weer tot een elektrische puls in het ontvangende neuron.

Een van de betrokken onderzoekers bij het BRAIN-project, prof.dr. Paul Weiss, directeur van het California NanoSystems Institute aan de University of California - Los Angeles, ontwikkelt met zijn groep artificiële receptoren, moleculen die de on-

'Het verbindingspatroon is bij geen twee mensen hetzelfde'

Opengesneden linker- en rechterhelft van de hersenen.



PLAKJES VORMEN KAART

Duitse en Canadese wetenschappers hebben een nieuwe anatomische kaart van het brein gepresenteerd, met een vijftig keer grotere resolutie dan eerdere kaarten. Dit is het resultaat van het project BigBrain, waarin de hersenen van een overleden vrouw van 65 in 7400 plakjes zijn gesneden van 20 µm dik en vervolgens onder een microscoop in beeld zijn gebracht. Deze plakjes zijn samengevoegd tot een 3D-reconstructie van het brein, met een resolutie van 20 µm. Hiermee zijn de grotere cellen te onderscheiden, maar de kleinere niet. De reconstructie heeft tien jaar in beslag genomen

en leverde een hoeveelheid data van 1 TB op. Indrukwekkende getallen, maar wie dacht dat we hiermee alles wel weten komt bedrogen uit. De onderzoekers hebben dan wel tachtig miljard neuronen in kaart weten te brengen, de verbindingen daartussen worden niet zichtbaar, evenmin als de neurale activiteit. Ook gaat het maar om het brein van één persoon, terwijl individuele verschillen naar verwachting van groot belang zijn. Wel maakt de kaart het mogelijk om onderzoek naar grotere patronen of kleine details van de hersenen beter in de anatomische context te plaatsen. Onderzoek-

kers kunnen zich aanmelden om van de reconstructie gebruik te maken.
tinyurl.com/di-bigbrain1
tinyurl.com/di-bigbrain2

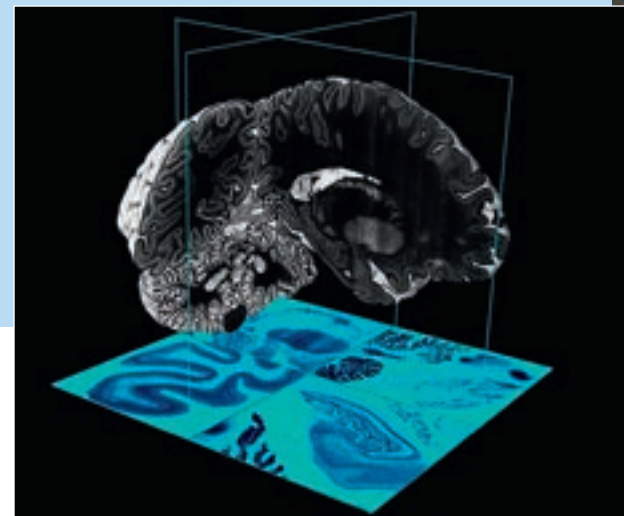


FOTO DR. KATRIN AMUNTS



Onderzoekers van het Duitse Cécile und Oskar Vogt-Institut für Hirnforschung hebben de hersenen van een 65 jaar oude vrouw in 7400 ultradunne plakjes (20 µm) gesneden om via een openbronplatform een zo nauwkeurig mogelijk 3D-model te maken, waarvan de inzet een eerste indruk geeft.



ILLUSTRATIE: MORPHART CREATION / SHUTTERSTOCK

Afbeelding van de hersenen uit de medische encyclopedie van dr. Labarthe, 1885.

geveer honderd verschillende neurotransmitters detecteren en zonder het verdere proces te verstoren een signaal uitzenden, bijvoorbeeld in de vorm van licht. 'In theorie kunnen we hier vele neuronen tegelijk mee meten, maar in de praktijk zijn we nog niet zo ver. We kunnen nu de chemie van enkele cellen meten op een tijdschaal van seconden, terwijl we toe moeten naar duizenden tot miljoenen individuele cellen tegelijk op een tijdschaal van 0,1 ms. Daarbij willen we ook de elektrische en chemische activiteit gelijktijdig meten om de hersenen zo volledig mogelijk te begrijpen. En uiteindelijk willen we natuurlijk niet alleen maar hersencellen meten, maar deze ook stimuleren, zodat we bijvoorbeeld modellen van de interactie tussen de cellen kunnen testen.'

'Uiteindelijk willen we neuronen niet alleen meten, maar ook stimuleren'

Een mogelijke uitvoering van die artificiële receptoren bestaat uit speciaal geprepareerde kwantumdots, nanodeeltjes van halfgeleidende metalen die zichtbaar licht uitzenden als ze een elektrische puls en/of een chemische verandering waarnemen. Een andere optie zijn receptoren gemaakt van rasters met ultradunne elektroden van nanovezels, die zonder

al te veel schade aan te richten in het brein kunnen worden ingebracht. Verder denken de Amerikanen aan draadloze methoden, zodat ze het hersenweefsel niet hoeven binnen te dringen. Theoretisch zou het mogelijk moeten zijn om chemische veranderingen in de cellen op te slaan op DNA en dat achteraf als een soort ticker-tape af te lezen. Hiermee zouden de signalen van de neuronen in de tijd zijn te reconstrueren. De betrokkenen beschouwen deze methode echter vooralsnog als een wild idee.

REKENCAPACITEIT

Aan de andere kant van de Atlantische Oceaan staat het Human Brain Project voor een heel andere technologische uitdaging. Want om een model van het menselijk brein te maken is een enorme reken capaciteit benodigd, of, zoals Tiesinga het verwoordt, 'een gymzaal vol computers aangedreven door een kerncentrale'. Het Human Brain Project is daarom ook voor een groot deel een IT-project, waarin de oplossing wordt gezocht in het menselijk brein zelf. Want waar de energieconsumptie van een supercomputer zo'n 5 MW bedraagt, gebruikt het brein maar 20 à 30 W. 'Een synaptische transmissie kost bij de huidige computers 1 J, terwijl dat in onze hersenen maar 10⁻¹⁴ J is', zegt prof.dr. Karlheinz Meier, hoogleraar Experimentele Natuurkunde aan de Universität Heidelberg en leider van het thema Neuromorphic Computing binnen het Human Brain Project. 'Met een neuromorfe computer, opgebouwd uit neuromorfe chips, kunnen we dit beperken tot 10⁻¹⁰ J.'

Onderdelen van een neuromorfe chip simuleren de werking van neuronen en synapsen. Net als in het brein kunnen deze synapsen sterker worden als ze vaker worden gebruikt of juist zwakker bij minder frequent gebruik. 'Waar je bij conventionele computers een wiskundig model maakt van een neuron dat je numeriek oplost, maak je met neuromorfe chips een fysieke kopie van een netwerk van neuronen waarin er niets met getal-

len gebeurt. Dat heeft wel als nadeel dat het niet flexibel is en de mogelijkheden voor configuratie beperkt zijn.'

Verminderde energieconsumptie is lang niet het enige voordeel van *neuromorphic computing*. 'Het is ook meer foutentolerant', zegt Meier. 'Waar een kapotte transistor de werking van een traditionele computer ruïneert, kunnen neuromorfe chips net als neuronen in het brein de taken van kapotte chips overnemen. De performance kan dan wel minder worden, maar de functionaliteit blijft. Daarnaast is er geen software nodig, maar interageert een neuromorfe computer met zijn directe omgeving en leert daarvan. Ten slotte kan hij ook nog eens veel sneller rekenen, tot zo'n tienduizend keer sneller dan de werkelijkheid. Dat is essentieel voor het modelleren van het brein, want met conventionele computers gaat dat honderd tot duizend keer langzamer dan de werkelijkheid. Met één dag aan data ben je dan honderd dagen aan het wachten tot de simulatie klaar is.'

De snelheid van een neuromorfe computer ligt vast bij het maken van de computer, omdat deze wordt bepaald door de fysische eigenschappen van de chips. Langzamer of sneller rekenen dan deze snelheid kan niet. Dat levert nog wel een probleem op bij de interactie met de omgeving. Meier: 'We kunnen een appel bijvoorbeeld niet tienduizend keer sneller van de boom laten vallen, dus moeten we werken met gesimuleerde omgevingen waarin alles sneller gaat. Daarvoor worden binnen het Human Brain Project ook speciale virtuele robots gebouwd die dingen sneller en langzamer kunnen dan de werkelijkheid.'

'Op dit moment hebben we in Heidelberg een neuromorfe computer op basis van tweehonderdduizend artificiële neuronen', vervolgt Meier. 'Dat is nog niet voldoende om het brein mee te kunnen modelleren. In het Human Brain Project werken we daarom aan een computer met vier miljoen neuronen – wat natuurlijk nog steeds niet evenveel is als het brein zelf. Tegelijkertijd werken onderzoekers in Manchester ook aan een neuromorfe computer door zogeheten ARM-chips, die bijvoorbeeld in mobiele telefoons zitten, op een neuromorfe manier met elkaar te verbinden. Die computer zal dezelfde snelheid hebben als de biologische wereld en daarmee dus realtime

kunnen interageren.' Critici van het Europese project zeggen dat het onmogelijk is om het brein te simuleren als de werking hiervan nog niet wordt begrepen. Meier draait die redenering om: 'Je kunt ook simuleren om te begrijpen.'

De neuromorfe computers zijn met hun hoge snelheid en lage energieverbruik essentiële researchtools voor het Human Brain Project. Maar daar zal het niet bij blijven, want ze zijn ook uitermate geschikt voor toepassingen op het gebied van beslissingsondersteuning, patroonherkenning en datamining. 'We willen beide systemen over achttien maanden gereed hebben en deze beschikbaar stellen voor industrie en onderzoek', laat Meier weten. 'Die kunnen de systemen dan op afstand gebruiken.'

Deze mogelijkheid zal zeker de interesse wekken van de Amerikaanse onderzoekers, die wel de behoefte aan zo'n onderzoeksfaciliteit uitspreken, maar deze nog niet in hun project hebben geïntegreerd. Omgekeerd kan de kennis die wordt ontwikkeld in het Amerikaanse project, belangrijke input leveren voor het Europese computermodel van de hersenen. Onderzoekers van beide projecten zijn het er dan ook vooral over eens dat de kennis die ze opbouwen complementair is. Het verschil in benadering tussen beide projecten lijkt daarmee een kwestie van smaak. In elk geval getuigen beide projecten van een forse dosis lef: de technische uitdagingen waar ze voor staan zijn immens. ●

Prof.dr. Paul Tiesinga geeft op 10 december een lezing over het Human Brain Project aan de Universiteit Twente. Zie voor meer informatie De Agenda op pagina 61.

INTERNETBRONNEN

www.humanbrainproject.eu

Het Human Brain Project is een van de FET (Future & Emerging Technologies) Flagship-projecten van de Europese Unie.

www.nih.gov/science/brain

De Verenigde Staten doen hersenonderzoek via het Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative.

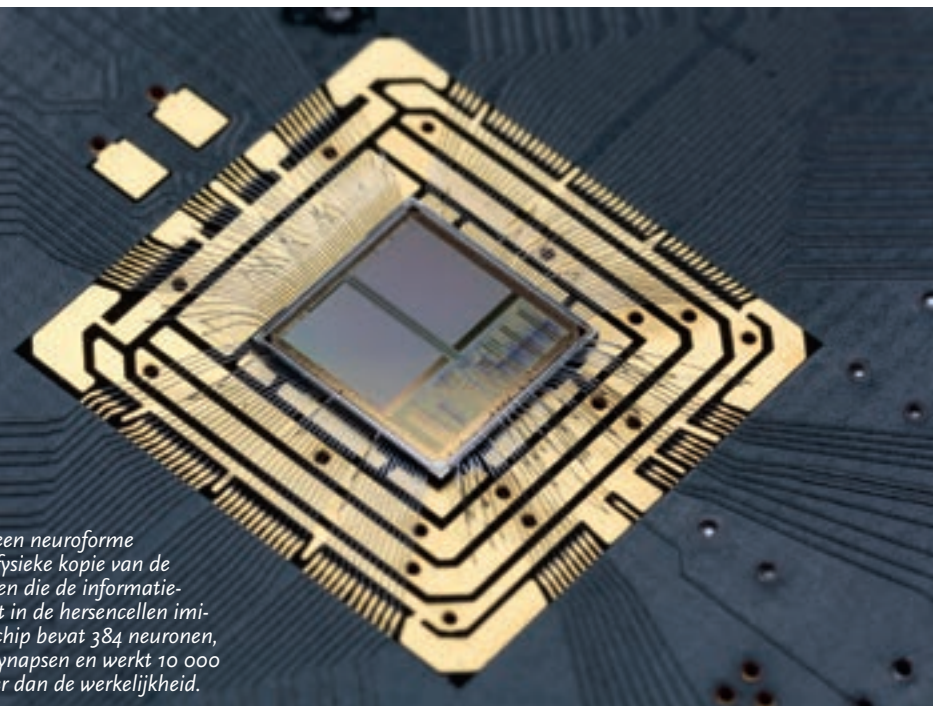


Foto van een neuroforme chip, een fysieke kopie van de hersencellen die de informatie-overdracht in de hersencellen imiteert. De chip bevat 384 neuronen, 100 000 synapsen en werkt 10 000 keer sneller dan de werkelijkheid.

FOTO PROF. KARLHEINZ MEIER, UNIVERSITEIT HEIDELBERG