

'Mensen leven in een simulatie'

Cyriel Pennartz
over de vruchten van
de neurowetenschap



Cyriel Pennartz beweegt zich met zijn onderzoek in het grensgebied tussen neurowetenschap en de toepassingen daarvan in de neurologie. Over geavanceerde neurotechnieken en syndromen die een venster bieden op de werking van het brein.

Henk Maassen

h.maassen@medischcontact.nl

[@medischcontact](https://twitter.com/medischcontact)

De fundamentele neurowetenschap onderzoekt de gezonde hersenen, en probeert zo input te leveren voor betere behandelingen van de zieke hersenen. De eerste vruchten van al dat onderzoek worden inmiddels geplukt: denk aan *deep brain stimulation*, of aan interfaces waarmee blinden weer contouren kunnen zien of waarmee patiënten met locked-insyndroom weer kunnen communiceren met hun omgeving. Maar veel verkeert nog in een beginstadium. Zo werken neurowetenschapper Cyriel Pennartz en zijn groep (UvA, zie *kader* op blz. 19) aan 'neuro-elektronische bruggetjes' die bedoeld zijn om de schade ten gevolge van een CVA te kunnen compenseren. 'Dat doen we met een *neuromorphic* interface', vertelt hij tijdens een interview via zoom. 'Dit is een apparaatje dat elektronische neuronen bevat. Eerst leiden we hersenactiviteit af uit de sensorische gebieden. Normaliter worden die signalen doorgestuurd naar hogere gebieden zoals de pariëtaalkwab. Maar als die beschadigd is, zoals bij mensen met hemineglect, kunnen we dankzij deze techniek toch gebruikmaken van zintuiglijke signalen, en zo de motorische gebieden aansturen. Ook kunnen we profiteren van het feit dat zich om de cellen die afgestorven zijn na een beroerte een penumbra van nog levende cellen zit, die je met stimulatie weer in het gareel kunt proberen te krijgen. Vreemd genoeg zie je in die penumbra elektrische golven die horen bij een slaapachtig patroon. Het lijkt erop dat het systeem zichzelf op die manier stabiliseert.' Vooralsnog is de techniek alleen nog dierexperimenteel toegepast.

'Zo kunnen we toch de motorische gebieden aansturen'

Optogenetica

Nog een voorbeeld gaat over epilepsie. 'Een epileptische aanval wil je zo vroeg mogelijk detecteren, via het eeg en met razendsnelle software, om dan met neurostimulatie in te grijpen.' Recent onderzoek, vertelt Pennartz, laat zien dat het cerebellum daarvoor de locatie kan zijn. Wetenschappers van het Erasmus MC en de TU Delft hebben daarvoor al een eerste prototype van een neurofeedbacksysteem ontworpen. Klinisch onderzoek bij mensen is onderweg.

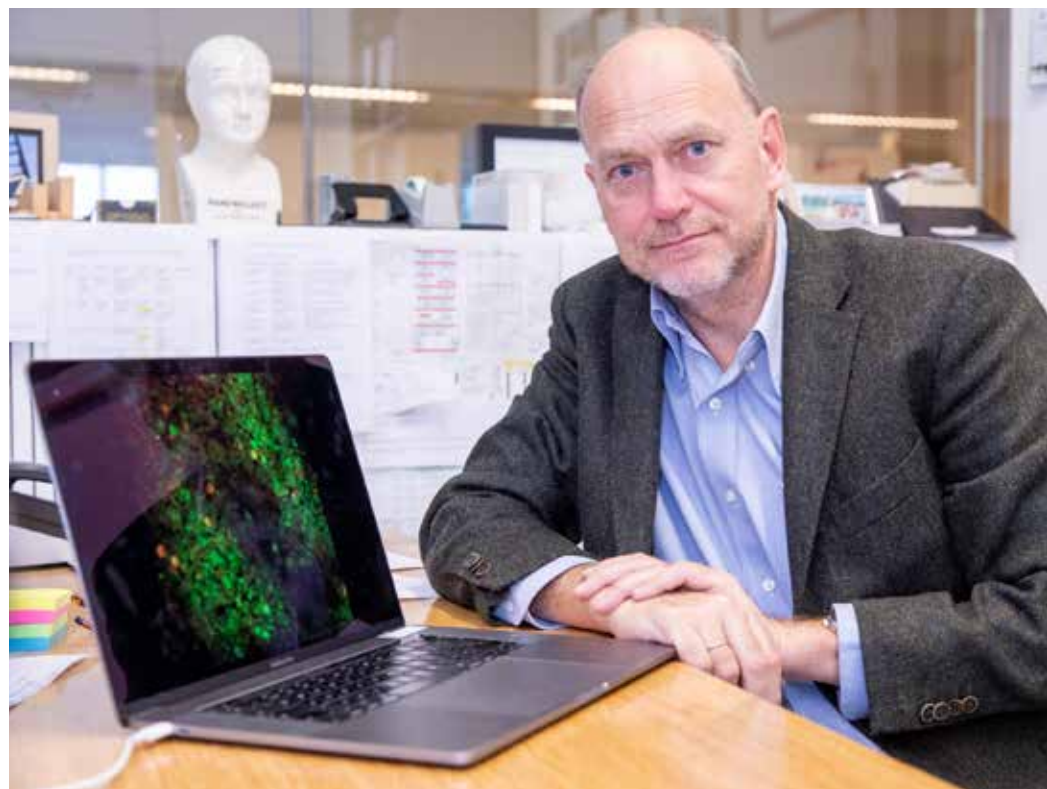
Sowieso zitten er allerlei neurotechnieken in de pijnlijn, die naar verwachting op den duur hun weg naar de kliniek zullen vinden – al kan die weg nog best lang zijn. Pennartz noemt met name optogenetica. Een moleculaire techniek met behulp waarvan eiwitten in de hersencellen worden ingebouwd die reageren op bijvoorbeeld blauw licht. 'Dat is bedoeld voor zeer specifieke ingrepen. Opnieuw epilepsie: als je de zenuwcellen kent die bij inhibitie zijn betrokken, cellen dus die de aanval kunnen remmen, dan zou je die met optogenetica heel precies kunnen stimuleren. Ook dit gebeurt nog vooral dierexperimenteel. Goed onderzoek is nodig, want je wilt uiteraard niet dat het inbouwen van eiwitten leidt tot het ontstaan van tumoren.'

Human Brain Project

Pennartz is ook betrokken bij het veelbesproken Europese Human Brain Project (HBP). Oorspronkelijk was het de bedoeling van dit project om de gehele menselijke hersenen te simuleren op een computer. 'De benadering was bottom-up: vanuit celfuncties naar macroscopische functies als beweging en cognitie. Anderen vonden dat je aan de systeemkant moest beginnen en dan "omlaag" moest werken. De nieuwe leiding van het HBP heeft een gecombineerde benadering omarmd: top-down en bottom-up. We zijn bovendien wat minder megalomaan geworden in onze ambities. Het project is nu vooral een infrastructuur, gefinancierd door de Europese Commissie, die zowel klinisch als fundamenteel neurowetenschappelijk onderzoek mogelijk maakt.' Pennartz geeft nog een voorbeeld op het gebied van epilepsie: 'De groep van de Franse neurowetenschapper Viktor Jirsa kan inmiddels de neurologie van een epilepsiepatiënt nabootsen op de computer. Een virtueel, gepersonaliseerd brein waarmee men met behulp van eeg- en MRI-data kan voorspellen waar een aanval zal ontstaan in bijvoorbeeld de temporaalkwab.'

Voorspellend coderen

Pennartz' onderzoeksgroep doet fundamenteel



Cyriel Pennartz: 'Om ingewikkelde beslissingen te nemen, hebben we een steekhoudend overzicht van onze situatie en ons lichaam nodig.'

onderzoek naar cognitie, meer speciaal naar neurale netwerkmodellen van de visuele cortex. 'De klassieke neurologie klopt nog steeds', zegt Pennartz. 'Mensen met laesies in de visuele cortex worden blind, maar tegelijkertijd weten we nu ook dat het brein veel minder modulair is opgebouwd dan we dachten. In de visuele cortex, zo weten we nu, is veel informatie aanwezig die je in strikte zin "niet visueel" zou noemen; er komt bijvoorbeeld ook auditieve informatie binnen. Connectiviteit speelt een dominante rol: de input van cellen in de cortex komt voor 98 procent van andere cortexcellen.' Dat maakt mogelijk wat Pennartz 'voorspellend coderen' noemt: de hogere gebieden in de hersenschors sturen een voorspelling van de werkelijkheid uit naar lagere gebieden: dat levert fouten op en van die foutmeldingen kan het systeem leren. Hij legt uit: 'Doel van onze zintuigen is niet zozeer om alle fotonen in kaart te brengen die op het netvlies vallen, maar om te achterhalen wat het patroon van fotonen veroorzaakt: Is het een object? Beweegt het? In wezen gaat het hier niet om het voorspellen van de toekomst, maar om wat zich nú afspeelt: de hersenen combineren instan-

'Er komt ook auditieve informatie binnen in de visuele cortex'

Cyriel Pennartz

Cyriel Pennartz (1963) studeerde neurobiologie, filosofie en computational neuroscience aan de Radboud Universiteit en de Universiteit van Amsterdam. In 2003 werd hij hoogleraar cognitieve en systeemneurowetenschappen aan de Universiteit van Amsterdam, en hoofd van de gelijknamige afdeling. Zijn werk in de experimentele neurowetenschappen gaat gepaard met technologische innovaties op het gebied van elektroфизиologie, farmacologische en optogenetische interventies, geavanceerde data-analyse en computersimulaties. Sinds kort werkt hij met collega's ook in het klinische domein, zoals op het gebied van bewustzijns- en geheugenstoornissen en de gevolgen van CVA.

taan informatie uit verschillende zintuigen en zetten die af tegen eerder aangeleerde aannames over de werkelijkheid.'

Syndromen

Dat het zo werkt, valt af te leiden uit bepaalde neurologische beelden, die teruggaan op verstoringen van deze gang van zaken. Pennartz wijst op het syndroom van Anton: een vorm van anosognosie, waarbij patiënten menen te kunnen zien terwijl ze blind zijn. Na beschadiging van de visuele schorsgebieden en hun communicatielijnen blijft er bij hen 'ruis' door het systeem circuleren, die de hogere gebieden en de pariëtaalkwab vervolgens proberen 'weg te verklaren' middels een onwaarachtige interpretatie. Het kan ook zijn dat hogere hersengebieden die onze verbeelding regelen de rol van lagere visuele gebieden overnemen, zodat de ervaring van de patiënt niet berust op extern opgewekte inputs, maar op intern gegenereerde informatie

die niettemin als echt wordt beleefd. Anders gezegd: er is geen 'realitycheck', want immers geen visus.

Voorspellend coderen gaat uit van een hiërarchisch systeem van onderling verbonden hersengebieden, die gezamenlijk de vermoedelijke oorzaken van zintuiglijke inputs representeren. Hogere gebieden genereren voorspellende representaties, en deze activiteit wordt aangestuurd door de bottom-up foutmeldingen die het systeem normaal gesproken ontvangt – de 'niewwtjes' die het systeem binnenkrijgt vanuit de zintuigen. Bij een ander syndroom, dat van Bonnet, ontbreekt het waarschijnlijk aan die correctie. Net als bij het syndroom van Anton is er een probleem in de aanvoer van zintuiglijke informatie: de oorzaak ligt meestal in een oogaandoening. Het visuele systeem in de hersenen genereert af en toe uit zichzelf kortstondige visuele sensaties zonder dat de ogen een prikkel doorgeven. Dit soort hallucinaties kennen vaak scherpe beelden – iets wat voor een slechtziende normaal gesproken niet meer mogelijk is. Meestal is de bonnetpatiënt zich er daarom van bewust dat het om een hallucinatie gaat. Het syndroom laat goed zien hoe onder normale omstandigheden zintuiglijke systemen samenwerken om tot een waarheidsgetrouw beeld te komen. Wanneer de visuele cortex langere tijd verstoken blijft van lichtinformatie, blijkt hij hypergevoelig te worden voor visuele prikkels die hier nog wél een weg naartoe weten te vinden. Het gemis aan normale, rijke visuele input leidt tot een compensatie in de visuele cortex om de activiteit van neuronen op peil te houden. Wordt een sensorisch gebied 'beroofd' van zijn exciterende inputs, dan wordt dit tekort dus gecompenseerd door interne aanpassingen. Pennartz: 'De patiënt denkt een vaasje met bloemen te zien, maar ernaar grijpend blijkt er niets te zijn: de visuele hypothese wordt gefalsificeerd en het beeld van het vaasje verdwijnt.'

Simulacrum

Eerder dit jaar publiceerde Pennartz *De code van het bewustzijn*, waarin hij de theorie van het voorspellend coderen uiteenzet en betoogt dat bewustzijn niet een onoplosbaar wetenschappelijk probleem is. Het is volgens hem aannemelijk dat mensen in een door de hersenen gecreëerde simulatie leven: 'Een simulacrum.' Pennartz noemt het ook wel 'een gezonde hallucinatie'. 'Dit is niet een simulatie die ons de kans geeft 3D-videospelletjes te spelen, maar om zo goed mogelijk na te bootsen of te modelleren wat er om ons heen aan de hand is. Om ingewikkelde beslissingen te nemen, hebben we een steekhoudend overzicht van onze situatie en ons lichaam nodig, een update van onze zintuig-

lijke modaliteiten in het hier en nu.' Precies daartoe hebben we bewustzijn. Kijk maar naar wat er gebeurt als dat simulacrum slecht werkt, zegt Pennartz, zoals bij het syndroom van Anton. Fascinerend gegeven: belangrijke cognitieve functies zoals geheugen, emoties, taal en motoriek blijken niet noodzakelijk voor bewustzijn. Afgaande op gedragsindicaties, zoals oplettenheid, emotionaliteit of gezichtsuitdrukkingen, hebben ook patiënten met een neurologisch defect voor een van deze capaciteiten nog steeds bewustzijn. Zo zijn geheugen en bewustzijn niet onlosmakelijk met elkaar verbonden, stelt Pennartz. 'Ze onderhouden een latrelatie', aldus Pennartz. 'Het declaratieve geheugen is gekoppeld aan de hippocampus en aangrenzende gebieden in de temporaalkwab, met enige vertakkingen naar andere gebieden zoals de frontaalkwab. Bij beschadiging kan dit geheugen verloren gaan zonder dat we ons bewustzijn verliezen.'

Bij dit alles blijft begrip van het verband tussen neuronen en bewustzijn overigens een kwestie van 'abstract denken', stelt Pennartz. 'We hebben een verbeeldingsprobleem. Mensen zullen altijd zeggen: hoe klopt de kleur van die oranje sinaasappel met al die neurale activiteit in het brein? Dat blijven toch andere dingen. In die zin zijn we principieel niet in staat de verbinding tussen bewustzijn en hersencellen zichtbaar te maken.' ●



→ Meer over dit onderwerp vindt u bij dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.