UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Het Zien van het Onvoorspelde - Het Onvoorspelde van het Zien

Kamermans, M.

Publication date

2009

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Kamermans, M. (2009). *Het Zien van het Onvoorspelde - Het Onvoorspelde van het Zien*. (Oratiereeks). Vossiuspers.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Maarten Kamermans

Het Zien van het
Onvoorspelde
Het Onvoorspelde
van het Zien

Het Zien van het Onvoorspelde
Het Onvoorspelde van het Zien

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Dit is oratie 328, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Crasborn BNO, Valkenburg a/d Geul
Opmaak: JAPES, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 978 90 5629 578 3
e-ISBN 978 90 4851 084 9

© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2009

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Het Zien van het Onvoorspelde Het Onvoorspelde van het Zien

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
strategisch hoogleraar Neurofysiologie, in het bijzonder de Zintuigfysiologie,
aan de Universiteit van Amsterdam
op vrijdag 19 december 2008

door

Maarten Kamermans

VOSSIUSPERS UvA

*Geachte mevrouw de Rector Magnificus,
Geachte mevrouw de Decaan en
overige leden van de raad van bestuur van het AMC,
Geachte leden van de directie van de KNAW en het NIN,
Zeer gewaardeerde collega's,
Beste vrienden en familie,*

Het onverwachte en onvoorspelde is wat ons alert maakt. Een schilderij kan mooi zijn vanwege een onverwachte belichting, compositie of kleurkeuze, een roman is interessant vanwege een onverwacht plot. Voorspelbare dingen zijn over het algemeen niet erg interessant. Onverwachte dingen zijn de dingen die onze aandacht trekken. Dat moet ook zo zijn, want als we onverwachte dingen niet zouden opmerken, dan had de evolutie ons allang aan de kant gezet. Ik vertel u ongetwijfeld niets nieuws. Wat vreemder is, is dat we dit feit accepteren zonder enige verbazing.

Dat we juist zo goed zijn in het detecteren van onverwachte gebeurtenissen is niet vanzelfsprekend. Hierin schuilt één van de grote uitdagingen voor de neurowetenschappen. Hoe bepalen we wat verwacht en wat onverwacht is? Hoe bepalen we waar we op moeten letten, omdat het nú onze aandacht vergt, en hoe selecteren we welke gebeurtenissen even kunnen wachten? De oplossing van dit probleem lijkt een combinatie te zijn van zeer basale interacties tussen neuronen en hogere cognitieve processen, wat deze dan ook mogen blijken te zijn. Waar ik mij op wil richten, zijn juist deze basale interacties. Deze blijken veel ingewikkelder te zijn dan eerst werd aangenomen.

Het visuele systeem

In deze rede gaan we het hebben over het zien. Onze ogen en de delen van onze hersenen die betrokken zijn bij het zien, noemen we tezamen het visuele systeem.

Fig. 1: Het visuele systeem.

Dat ziet u hier schematisch weergegeven (figuur 1). Beelden komen binnen via het oog. De cornea en de lens beelden de buitenwereld af op een dun laagje zenuwweefsel aan de achterkant van het oog, het netvlies, ook wel ‘retina’ genoemd. Dit is een zeer compact en complex netwerk van zenuwcellen of neuronen. Lange uitlopers van deze zenuwcellen, de ‘axonen’, maken contact met neuronen in een deel van de hersenen dat de *Laterale Geniculate Nucleus* of LGN wordt genoemd. Deze hersenkern maakt zeer uitgebreide verbindingen met de primaire visuele cortex aan de achterkant van het hoofd. De visuele cortex is op zijn beurt weer sterk verbonden met hogere visuele centra. Deze weg van retina – oogzenuw – LGN – visuele cortex is de hoofdweg waarlangs visuele informatie het oog verlaat en in de hersenen terechtkomt. Echter er zijn een aantal andere doelgebieden in de hersenen die zeer specifieke signalen vanuit het netvlies ontvangen. In mijn groep

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

concentreren wij ons echter op de informatie die het netvlies uiteindelijk aan de cortex levert: de informatie die tot visuele waarneming leidt.

Laten we, voordat we verdergaan, eerst eens een gevoel krijgen voor het probleem dat het netvlies moet oplossen. Het netvlies bestaat uit een detectorlaag, de fotoreceptoren, die licht omzet in elektrische signalen, een verwerkingseenheid bestaande uit een complex netwerk van zenuwcellen, en een uitgangslaag, die uiteindelijk de oogzenuw vormt (figuur 2). Het menselijk oog bevat ca. 100 miljoen lichtgevoelige neuronen en is met ca. 1 miljoen verbindingen met de hersenen verbonden.

Fig. 2: Informatiestroom door het netvlies.

Als je een zeer grove berekening uitvoert, kom je tot de conclusie dat er misschien wel veel minder dan 1% van de informatie die het oog binnenkomt naar de hersenen wordt gestuurd. Er zal dus informatieselectie moeten plaatsvinden in het netvlies. Een van de intrigerende vragen waar ik mij mee bezighoud is: welke informatie wordt wel en welke informatie wordt niet doorgegeven aan de hersenen en hoe vindt deze selectie plaats? Ik zal u duidelijk maken dat vooral onvoorspelde dingen worden doorgegeven.

Het netvlies

Laten we eerst eens kijken hoe het netvlies is opgebouwd. De fotoreceptoren zijn de lichtgevoelige cellen. Er bestaan twee soorten: de staafjes en de kegeltjes. De staafjes worden gebruikt bij zeer weinig licht, zoals bij het licht van de sterren, en de kegeltjes bij schemer en daglicht. Bij de mens zijn dat drie soorten: rode, groene en blauwe kegeltjes. Deze dragen zorg voor het zien van kleuren. De fotoreceptoren zijn ingebed in het pigmentepitheel. De fotoreceptoren maken contact met andere neuronen, de zogenaamde ‘bipolaire cellen’. Deze neuronen maken op hun beurt contact met de ganglioncellen. De uitlopers van deze cellen vormen de oogzenuw. Dit is het zogenaamde ‘doorgaande pad’. Daarnaast zijn er twee gebieden waar zijwaartse of laterale verbindingen plaatsvinden. Dat gebeurt in de buitenste retina door horizontale cellen en in de binnenste retina door amacrine cellen. Wat is de functie van deze laterale paden? Ik zal u nu laten zien dat deze laterale paden belangrijk zijn voor de selectie van het onvoorspelde in het beeld. Laat ik dit illustreren aan de hand van de buitenste retina.

Fig. 3: Het ontstaan van de ‘center/surround’-structuur, van het receptieve veld van bipolaire cellen.

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

Wat gebeurt er nu als we een fotoreceptor stimuleren met een kleine spot licht? Hier ziet u weer schematisch het netvlies getekend (figuur 3). We zijn in staat om van de individuele neuronen de elektrische activiteit te meten. Dergelijke metingen stellen ons in staat om de activiteitsverdeling in de verschillende lagen van het netvlies te bepalen. Het vlak dat naast het netvlies is getekend, representeert nu de activiteit in de laag van fotoreceptoren. Als we de fotoreceptoren met licht stimuleren, reageren zij met een elektrisch signaal: zij 'hyperpolariseren'. Dat is hier weergegeven met een verplaatsing naar boven. De belichte fotoreceptoren hyperpolariseren, terwijl de fotoreceptoren die zich nog in het donker bevinden dat niet doen.

Deze hyperpolarisatie van de fotoreceptoren leidt tot hyperpolarisatie van horizontale cellen en een deel van de bipolaire cellen. Ook dat kunnen we weergeven in ons schema. Horizontale cellen zijn sterk elektrisch met elkaar gekoppeld. Dat heeft tot gevolg dat het lichtspotje horizontale cellen over een groot gebied beïnvloedt. Zelfs horizontale cellen in het donker zullen hyperpolariseren. Het beeld wordt onscherp. Bipolaire cellen maken maar contact met één of een paar fotoreceptoren en zijn vrijwel niet elektrisch gekoppeld, dus het aantal bipolaire cellen dat gestimuleerd wordt door deze stimulus zal klein zijn. De bipolaire cellen zouden dus, in principe, ongeveer eenzelfde beeld moeten geven als de fotoreceptoren.

Er gebeurt hier echter iets meer. Het onscherpe beeld van de horizontale cellen wordt teruggevoerd naar de fotoreceptoren en afgetrokken van het uitgangssignaal van de fotoreceptoren. De bipolaire cellen kijken dus eigenlijk naar het verschilsignaal van de horizontale cellen en de fotoreceptoren. Er is een centraal gebied waar de bipolaire cellen zijn gehyperpolariseerd en daaromheen een ring waar de bipolaire cellen gedepolariseerd zijn of in andere woorden geïnhibereerd zijn. We noemen dit de 'center/surround-organisatie'. Dit is een zeer algemene beschrijving van één van de meest fundamentele eigenschappen van neuronen in het visuele systeem. Het bestaan van een dergelijke schakeling van neuronen kan ook waargenomen worden in de volgende visuele illusie. Hier ziet u grijze stippen op een achtergrond die van wit naar zwart loopt. De grijze stippen lijken lichter aan de ene kant en donkerder aan de andere kant. Dat is echter in werkelijkheid niet zo. Als ik de achtergrond weghaal, ziet u dat alle stippen even grijs zijn. De conclusie is dat de omgeving het centrum inhibeert (figuur 4).

Fig. 4.

In mijn groep hebben we hier uitgebreid naar gekeken en we zijn tot de conclusie gekomen dat deze voorstelling van zaken veel te eenvoudig is. Laterale paden hebben een zeer belangrijke en onverwachte eigenschap. Het volgende psychofysische experimentje toont dat aan. Zojuist liet ik zien dat de omgeving de activiteit in het centrum onderdrukt of inhijbeert. Hier ziet u een knipperende spot. Als ik nu verlichting in de omgeving aanbreng, wordt de knipperende spot beter zichtbaar. Licht in de omgeving inhijbeert deze spot niet, maar maakt deze knipperende spot juist zichtbaarder: facilitatie.

We hebben deze visuele illusie kunnen volgen door het visuele systeem heen. Om te kijken of de illusie een retinale basis heeft, hebben we dezelfde stimulus geprojecteerd op het netvlies en gemeten hoe de verschillende neuronen van het netvlies op de stimulus reageren. Wat we vonden was dat de ganglioncellen precies zo reageren als we zelf waarnemen. De respons was kleiner zonder omgevingsverlichting dan met omgevingsverlichting. Het bleek dus een retinaal fenomeen te zijn. Vervolgens zijn we verder terugggegaan in het netvlies en konden we

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

aantonen dat een groot deel van deze illusie verklaard kon worden door de processen in het contact tussen de fotoreceptoren en de bipolaire cellen: de fotoreceptor synaps (figuur 5). Het mechanisme was zeer onverwacht en, zoals ik zal laten zien, leidt ertoe dat we vooral het onvoorspelde goed waarnemen.

Fig.5: Constante omgevingsverlichting leidt tot grotere gevoeligheid voor een knipperende spot licht zowel op ganglion-celniveau als ook op kegel-synaptisch niveau.

De wereld op zijn kop – Gain control

Wat is er aan de hand? Het beeld dat de laterale interacties alleen onderdrukkend of inhibiterend zijn, is niet correct. Er gebeurt veel meer. Door verschillende onderzoekers, waaronder Hans van Hateren,^{1,2} is reeds gesuggereerd dat de verwerking in het netvlies erop is gericht om zoveel mogelijk relevante informatie door te sturen naar de hersenen. Voorspelbare en redundante informatie moet achterwege gelaten worden. Alleen afwijkingen van deze voorspelbare informatie zou doorgestuurd dienen te worden.

Nu blijkt dat een dergelijke selectie reeds bij de eerste synaptische overgang plaatsvindt. Als we fotoreceptoren belichten, zullen zij polariseren en het werkelijke signaal ter plaatse meten. Horizontale cellen – de cellen die gevoelig zijn over een groot retinaal gebied – maken een schatting van de hoeveelheid licht die op de

plek op het netvlies valt: het voorspelde signaal. Deze schatting wordt afgetrokken van het werkelijke signaal dat een fotoreceptor ziet, zodat alleen de onvoorspelde informatie overblijft: een subtractieve interactie. Als het daarbij zou blijven, zou de fotoreceptor altijd een zeer klein signaal naar de volgende neuronen sturen.

Er is een heel belangrijke tweede stap nodig. Het signaal moet versterkt worden, maar die versterking moet ook gebaseerd zijn op schattingen van de hoeveelheid licht in de omgeving en de daadwerkelijke lichtintensiteit ter plaatse – een multiplicatieve interactie. Deze structuur selecteert met andere woorden de onvoorspelde componenten in het beeld en versterkt die informatie, zodat die goed zichtbaar naar de hersenen gestuurd kan worden. Dit wordt ook wel ‘Predictive Coding’ of ‘Voorspellende Codering’ genoemd.³

We hebben deze versterker geïdentificeerd en het onderliggende mechanisme beschreven tot op het moleculaire én genniveau toe. Het blijkt een nieuwe en geheel onverwachte vorm van synaptische transmissie te zijn, de zogenaamde ‘ephaptische synaptische transmissie’, waarin eiwitten, die ‘connexines’ heten, een belangrijke rol spelen.⁴ We hebben dit kunnen oplossen door gebruik te maken van de zebrafish als proefdier. Het verder bestuderen van deze vorm van communicatie in het netvlies en daarbuiten, is een van de richtingen waarin we in de toekomst zullen blijven werken. Maar vandaag wil ik daar niet dieper op ingaan; ik wil mij richten op andere aspecten van het zien. Ik wil een tipje van de sluier oplichten betreffende andere richtingen waarin we de komende jaren zullen gaan werken.

Kleurconstantie

We hebben het tot nu toe gehad over een heel basaal mechanisme. Wat heeft zo’n mechanisme nu voor consequenties in het grotere geheel? We hebben het idee dat laterale inhibitie ook leidt tot facilitatie verder ontwikkeld in de richting van kleuren zien, en hebben daarnaast kunnen aantonen dat juist daar deze facilitatie van zeer groot belang is. Ik zal u dit demonstreren.

Kleurconstantie is het fenomeen dat de kleur van een object constant blijft, onafhankelijk van de omgevingsverlichting. ’s Ochtends vroeg is het zonlicht erg rood en ’s middags is het veel witter. Een stuk wit papier blijven we toch de gehele dag als wit zien, onafhankelijk van de kleur van het licht. Vaak wordt een foto van

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

een fruitschaal met mooi fel gekleurd fruit als voorbeeld gebruikt. Een rode appel ziet er smakelijk uit. Als we nu een blauwe filter over deze appel heen leggen, dan zien we dat de appel blauw wordt. Dat is niets bijzonders. De appel is nu zo blauw dat hij er erg onnatuurlijk en niet erg smakelijk meer uitziet. We zouden hem laten liggen. Echter, als we de filter nu uitbreiden over het hele beeld ziet de appel er ineens weer heel normaal uit. Bedenk dat er aan het licht dat van het plaatje afkomt ter plaatse van de appel niets veranderd is. Dit is kleurconstantie, een eigenschap die bij alle dieren die kleuren kunnen zien, is gevonden, ook bij dieren met veel minder ontwikkelde hersenen dan de mens.^{5,6,7} Hoe werkt dit?

Om de discussie zuiver te kunnen voeren, moeten we een onderscheid gaan maken tussen de kleur en golflengte van het licht (figuur 6). De golflengte is een fysische eigenschap van licht, terwijl kleur een eigenschap is die wij in onze hersenen maken. Buiten onze hersenen bestaat kleur niet. Om kleuren te kunnen waarnemen, moeten we de golflengte informatie omzetten naar kleurinformatie.

Fig. 6: Kleuren bestaan alleen in onze hersenen.

Laten we eens zien wat er gebeurt als we naar deze appel kijken. Zonlicht met een bepaalde golflengtecompositie belicht de appel. Een deel van het licht wordt geabsorbeerd en een deel wordt gereflecteerd en vervolgens geabsorbeerd door de fotoreceptoren. Het netvlies stuurt de activiteit van de fotoreceptoren door naar

de cortex. Daar wordt uiteindelijk, in V4 – een deel van de cortex – de kleur van een object berekend.^{8,9,10} Daar worden voor het eerst neuronen gevonden die op specifieke kleuren reageren. Als we nu de samenstelling van de verlichting veranderen, dan wordt de verhouding van de activatie van de rode, groene en blauwe kegelsystemen veranderd. Maar de kleur die we uiteindelijk waarnemen blijft constant. De neuronen in V4 blijken kleurconstant te zijn.

Deze observatie is door Zeki, mijns inziens onterecht, gebruikt om aan te tonen dat kleurconstantie een corticaal fenomeen is. De correcties die nodig zijn voor kleurconstantie kunnen in principe zowel in het kleurdomein (de cortex) als in het golflengtedomein (het vroege visuele systeem) plaatsvinden.

Ons werk laat zien dat het laatste zeker gebeurt. De versterker waar we het daarnet over gehad hebben, zorgt ervoor dat, als er bijvoorbeeld veel blauw licht is, het signaal van de rode kegels versterkt wordt en het signaal van de blauwe kegels afgezwakt. Het gevolg is dat de verhouding van de rode, groene en blauwe signalen wordt gecorrigeerd, hetgeen resulteert in kleurconstantie.^{5,11} Dit doet recht aan het basale karakter van dit fenomeen. We zullen er dus steeds heel alert op moeten zijn dat de kritische berekening voor een eigenschap op een geheel andere locatie kan plaatsvinden dan waar de eigenschap expliciet wordt.

Complexiteit van het netvlies

We hebben het tot nu toe gehad over de allereerste laag van het netvlies. Daar wordt al heel veel informatie weggelaten. Globaal gezegd worden vooral afwijkingen van het voorspelde of de gemiddelde activiteit doorgegeven. Maar het netvlies is veel dikker en heeft zeer veel gespecialiseerde netwerken. Wat gebeurt daar?

Laten we teruggaan naar de morfologie van het netvlies. We weten dat er vijf hoofdgroepen retinale neuronen zijn, maar die verschillende groepen neuronen zijn weer onder te verdelen in vele subtypen. Robert Masland¹² heeft in een indrukwekkende studie alle klassen retinale neuronen in kaart gebracht (figuur 7). Hij liet zien dat er zeer veel subtypen zijn. Zo zijn er in de meeste gewervelde dieren 3 à 5 verschillende fotoreceptoren, 2 à 4 horizontale cellen, 7 à 10 bipolaire cellen, meer dan 20 amacrine cellen en meer dan 10 verschillende ganglioncellen. Ze hebben allemaal specifieke lagen waarin verbindingen worden gemaakt en vor-

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

men op die manier zeer gespecialiseerde netwerken. Tot nu toe blijkt dat elk morfologisch celtype ook een specifieke functie heeft.

Fig. 7: Diversiteit van retinale cellen. Reproductie uit publicatie van Masland.¹⁰

De consequentie is overweldigend. Het is niet zo dat er maar één, twee of misschien drie beelden het netvlies verlaten, zoals is terug te vinden in tekstboeken, maar dat er een zeer groot aantal beelden simultaan naar de cortex gestuurd worden. Al deze beelden bevatten hun eigen specifieke informatie. Op dit moment weten we heel erg weinig over wat al deze neuronen en netwerken van neuronen doen. Van een paar beginnen we inzicht te krijgen welke specifieke taak zij uitvoeren. Ik zal twee voorbeelden geven.

Het is reeds lang bekend dat ganglioncellen in het netvlies richtinggevoelig zijn. Ze reageren op beweging in één richting, maar niet op beweging in de andere richtingen. Hier ziet u een neuron dat alleen reageert als er een stimulus van beneden naar boven wordt verplaatst. Maar het gaat nog verder: er zijn neuronen voor links en rechts, en voor omhoog en naar beneden. Van elk punt in de visuele ruimte wordt aangegeven in welke richting het beweegt. Deze neuronen zullen

dus de bewegingsrichting van de vogel detecteren. Een onverwachte ontdekking van de laatste jaren is echter dat er cellen blijken te zijn die niet gevoelig zijn voor deze globale beweging, maar specifiek gevoelig voor relatieve beweging. Een object dat met een andere snelheid dan de achtergrond beweegt, genereert activiteit in deze neuronen. Het detecteren van dergelijke relatieve beweging is heel erg belangrijk, omdat we zelf vaak bewegen en omdat onze ogen niet stilstaan.^{13,14} Dit is weer een mooi voorbeeld van Predictive Coding. Omdat het hele beeld beweegt, maakt het netvlies de voorspelling dat alles in het beeld zich met dezelfde snelheid verplaatst. Echter alleen dat wat afwijkt, het onvoorspelde, wordt doorgegeven aan de hersenen.

Multitasking

Hoeveel van dergelijke hoog gespecialiseerde circuits zijn er eigenlijk? Zijn dat er evenveel als er klassen neuronen zijn? Een direct antwoord op deze vragen is nu nog niet te geven. Wat wel duidelijk is, is dat het er veel meer zullen zijn dan het aantal klassen van neuronen. Ik zal u dat illustreren.

Het circuit dat nodig is voor het genereren van richtingsgevoelige responsen is een gebied waar veel onderzoek naar is gedaan. Het onderliggende mechanisme is nog niet geheel duidelijk, maar een bepaalde klasse amacrine cellen lijkt erbij betrokken te zijn. Dat zijn de ‘starburst’ amacrine cellen. Het onverwachte is nu dat deze cel cirkelsymmetrisch is, terwijl hij informatie doorgeeft over beweging in een bepaalde richting. Uit onderzoek van onder meer Thomas Euler¹⁵ is naar voren gekomen dat de uitlopers of dendrieten van deze ‘starburst’ amacrine cel eigenlijk als onafhankelijke eenheden functioneren en daarmee de benodigde asymmetrie genereren. Dit maakt het probleem dat we moeten oplossen nog weer eens veel complexer.

Ik heb u niet alleen laten zien dat er veel meer celtypen zijn dan men aanvankelijk dacht, maar tevens dat individuele neuronen zich ook kunnen opsplitsen in onafhankelijke functionele eenheden en op die manier nog veel meer gespecialiseerde netwerken genereren. Er zijn amacrine cellen die een unieke rol spelen bij het ’s nachts zien. Staafjes hebben geen eigen directe verbindingen met de hersenen. Zij gebruiken de ganglioncellen die overdag door de kegeltjes gebruikt worden. Hier ziet u het circuit dat overdag gebruikt wordt: kegels – bipolaire cellen –

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

ganglioncellen (figuur 8a), en 's nachts ziet het circuit er zo uit (figuur 8b). De AII amacrine cel is de schakelcel tussen het staaf- en het kegelsysteem en laat 's nachts de informatie van de staafjes naar de kegel gestuurde ganglioncellen lopen.

Cellen kunnen dus overdag in het ene circuit werken en 's nachts in het andere circuit. Maar kunnen hele circuits overdag een andere functie hebben dan 's nachts? Een verbijsterende recente ontdekking is dat het AII circuit, afhankelijk van de zogenaamde 'adaptatietoestand' van het netvlies, werkt als schakelcel om het staafsignaal naar de kegel ganglioncellen te sturen, of als een zogenaamde 'looming detector' (Roska, te verschijnen) door lokale interacties (figuur 8c). Overdag zorgen deze neuronen ervoor dat er een signaal gegenereerd wordt dat specifiek is voor het naderen van een object, niet voor een zich verwijderend object.

Fig. 8: Retinale circuits hebben verschillende functies in verschillende adaptatiecondities. a) licht geadapteerd, b) donker geadapteerd en c) licht geadapteerd.

Adaptatie

Wat ik u tot nu toe heb laten zien, is dat er veel neuronale klassen betrokken zijn bij het genereren van een veelheid aan neuronale netwerken, dat zelfs onderdelen van neuronen onafhankelijke taken kunnen verrichten en dat hele retinale circuits verschillende taken kunnen uitvoeren in verschillende omstandigheden. Deze gespecialiseerde retinale netwerken detecteren specifieke afwijkingen van het gemiddelde beeld en sturen die informatie naar de hersenen. Steeds lijkt het erop dat het netvlies bezig is optimaal de onvoorspelde informatie door te sturen. Het past zich voortdurend aan aan de dan heersende omstandigheden.

Dit werkt niet alleen tussen extreme omstandigheden, zoals dag en nacht, maar ook op een veel subtieler niveau. We hebben het al over Predictive Coding gehad. Om effectief te zijn, moeten de voorspellingen die het netvlies maakt natuurlijk afhankelijk zijn van de omgeving waarnaar gekeken wordt. Statistisch gezien zijn de lichtverdeling en de contrasten in natuurlijke omgevingen relatief constant. Er zijn echter wel degelijk verschillende natuurlijke omgevingen. Deze omgevingen kunnen bijvoorbeeld veel ovale vormen hebben, veel verticale lijnen of veel horizontale lijnen. De voorspellingen zijn natuurlijk heel anders in de woestijn dan in een bos. De groep van Markus Meister¹⁶ heeft gekeken of het netvlies zich aanpast aan dergelijke verschillende omgevingen.

Zoals we daarnet hebben geleerd en zoals in alle tekstboeken staat, hebben retinale cellen cirkelsymmetrische receptieve velden. Meer complexe receptieve velden worden pas gevonden in de visuele cortex. Meister zet daar een kanttekening bij. Hij laat zien dat als het netvlies enige tijd gestimuleerd wordt met een verticaal strepenpatroon, ze minder gevoelig worden voor verticale strepen, maar gevoeliger worden voor horizontale strepen. Dit komt omdat de structuur van de receptieve velden van de retinale neuronen zich aanpast aan de omgeving. De consequentie is dat als je enige tijd in dit bos bent, je adapteert aan de verticale lijnen en je dus gevoeliger wordt voor het detecteren van afwijkingen, zoals de omgevallen boom op figuur 9.

Ik heb u de enorme hoeveelheid verschillende retinale neuronen laten zien en u erop gewezen dat de netwerken die deze neuronen vormen uitermate plastisch zijn. Het netvlies is als het ware een zeef die continu aan het veranderen is om zo de meest interessante stukjes door te laten. Het is verbijsterend om te realiseren dat we nog maar van enkele van deze neuronen weten wat ze doen. De grote uitdaging voor de komende jaren is het ontrafelen van al deze zeer gespecialiseerde neurale netwerken. Dat is het gebied waar het werk in mijn groep zich op zal gaan richten. Ik verwacht daarvan veel nieuwe resultaten, mede doordat we met de genetische en moleculaire tools die we de laatste jaren voor de zebravis hebben ontwikkeld, een groot aantal van deze gespecialiseerde netwerken specifiek kunnen beïnvloeden of zelfs geheel uitschakelen. Dit werk zal ons verstrekkend inzicht verschaffen over de grote diversiteit van retinale processing, en dit zal consequenties hebben voor verschillende vakgebieden.

Fig. 9.

Waar geeft dit zicht op?

Het klinische beeld

Kennis van specifieke retinale circuits is nodig voor het doorgronden van al dan niet genetisch bepaalde oogziekten, zoals Glaucoom, Macula Degeneratie, Retinitis Pigmentosa, nachtblindheid, om er maar een paar te noemen. Vanochtend hebben we een start gemaakt met een serie van, hopelijk jaarlijkse, bijeenkomsten van onderzoekers en artsen, die allen geïnteresseerd zijn in het functioneren van het netvlies. Op deze bijeenkomst proberen we de basale kennis uit het neurofysiologische retinaonderzoek te koppelen aan de klinische kennis van het netvlies en van ziektebeelden. De interactie tussen de basale en de klinische georiënteerde onderzoekers is van essentieel belang om deze ziektebeelden te doorgronden en op termijn therapieën te kunnen ontwikkelen.

Hier liggen onverwachte ontdekkingen in het verschiet. Defecten in de hoog gespecialiseerde retinale netwerken kunnen in principe tot zeer complexe fenotypen of ziektebeelden leiden. Als we over retinale afwijkingen praten, hebben we het in het algemeen over degeneratieve netvliesandoeningen, zoals Macula Degeneratie, Retinitis Pigmentosa en Glaucoom. Hierbij gaan neuronen dood en verliezen we het vermogen om te zien. Maar wat gebeurt er als die meer gespecialiseerde netwerken niet functioneren? Daar is nog zeer weinig over bekend. Wat ik u nu ga vertellen is zeer speculatief en is uitsluitend bedoeld om u een idee te geven van de complexiteit van het fenotype dat zou kunnen ontstaan door een specifiek retinaal probleem.

Daarstraks heb ik aan u uitgelegd dat de versterker in het buitenste netvlies essentieel is voor kleurconstantie. Hierdoor blijft een rode appel rood, onafhankelijk of je hem in de zon, in de schaduw of met kunstlicht bekijkt. Als je niet kleurconstant bent, verandert de appel van kleur in deze verschillende omgevingen. Stel nu dat je opgroeit met een genetisch defect dat maakt dat de berekeningen voor kleurconstantie in het netvlies niet meer worden uitgevoerd – een specifiek retinaal defect. Bij een dergelijke persoon zal waarschijnlijk het idee dat een object één vaste kleur heeft zich niet ontwikkelen. Alle objecten veranderen voortdurend van kleur. Kleur is dan niet iets constants, maar een variabele. Kleur heeft daarom geen additionele discriminerende waarde bij het classificeren of herkennen van objecten. Het lijkt waarschijnlijk – zoals ook al is opgemerkt door Tanja Nijboer¹⁷ in haar proefschrift – dat mensen zonder kleurconstantie geen kleurbegrip zullen ontwikkelen. Ze kunnen kleur niet gebruiken om objecten te classificeren, terwijl ze niet kleurenblind zijn.

Dit is natuurlijk speculatie, maar er zijn wel degelijk aanwijzingen dat er dergelijke patiënten bestaan. Wat ik hier wil zeggen, is dat we erop bedacht moeten zijn dat defecten die er uitzien als problemen in hogere cognitieve functies, een heel specifieke retinale oorsprong zouden kunnen hebben. Aangezien er vele zeer gespecialiseerde taken in het netvlies worden uitgevoerd, is het te verwachten dat er een scala aan dergelijke bijzondere visuele afwijkingen zijn die een retinale oorsprong hebben. Dat is een gebied dat mij zeer interesseert en waaraan ik in de komende jaren meer aandacht wil geven.

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

Herstel van het zien

Bij vele oogziekten degenereren de fotoreceptoren; dergelijke patiënten worden uiteindelijk blind. Verschillende benaderingen om het zien van zulke patiënten te herstellen, worden intensief onderzocht. Sommige van die benaderingen zijn geheel elektronisch, terwijl andere gebaseerd zijn op een combinatie van moleculair biologische benaderingen en technische hulpmiddelen. De nu in ontwikkeling zijnde elektronische retinaprotheses negeren het bestaan van al de hoog gespecialiseerde netwerken in het netvlies. Onterecht wordt ervan uitgegaan dat het netvlies plaatjes naar de hersenen stuurt. Mijn verwachting is dat deze oplossingen wel zullen leiden tot lichtdetectie, maar niet tot het herstel van het zien. De resultaten tot nu toe bevestigen dat volledig. Echter, de grote uitdaging voor de komende jaren is niet het herstel van lichtdetectie, maar het herstellen van het zien. Het probleem dat daarvoor opgelost moet worden, is enorm en steunt volledig op het begrip en de juiste aansturing van de gespecialiseerde netwerken waarover ik heb gesproken.

Ik verwacht meer van de benaderingen waarin moleculaire technieken gecombineerd worden met technische hulpmiddelen. Mijn groep coördineert een consortium, dat wordt gefinancierd vanuit het Europese FP7-programma, om één van dergelijke benaderingen te testen. In het consortium zullen we met behulp van moleculair biologische technieken bipolaire cellen lichtgevoelig maken in netvliezen waarin de fotoreceptoren zijn gedegeneerd. De bipolaire cellen nemen dan de functie van fotoreceptoren over. Echter als je dat doet, verlies je de berekeningen die in de buitenste retina worden uitgevoerd. Wij zullen een beschrijving van de buitenste retina en een optische stimulator ontwikkelen die de functie van de buitenste retina overneemt, zodat de bipolaire cellen adequaat gestimuleerd kunnen worden. We verwachten dat dit zal leiden tot het herstel van het zicht. Het zal echter nog veel tijd, inspanning en inventiviteit kosten om een dergelijke experimentele benadering tot een echt bruikbare, veilige en betaalbare retinale prothese om te vormen.

Een blik buiten het netvlies

Kennis van neurale netwerken in de retina is fundamenteel voor het begrijpen van de visuele verwerking in de cortex. Ons werk zal een voedingsbodem vormen

voor onderzoek naar visuele waarneming. Laat ik daar even iets verder op ingaan. Ik heb laten zien dat het netvlies het onvoorspelde selecteert. Het netvlies stuurt als het ware een aantal beschrijvingen van de afwijkingen van het voorspelde naar de hersenen. Deze beschrijving is te beschouwen als een kaart waarop mogelijke interessante objecten zijn aangegeven. In de cognitie wetenschappen wordt er wel over ‘saliency maps’ gesproken. De suggestie is dat het object dat als belangrijkste wordt aangemerkt, het object is waarop we ons met de meeste waarschijnlijkheid zullen richten. Uit het werk van bijvoorbeeld Li¹⁸ en Van Donk¹⁹ blijkt dat veel van deze *saliency maps* reeds heel vroeg in het visuele systeem ontstaan.

Wat ik hier wil aangeven is dat de selectieprocessen die hiervoor nodig zijn, reeds prominent aanwezig zijn in het netvlies. Natuurlijk kunnen *topdown*-processen deze selectie verder beïnvloeden, maar de boodschap hier is dat de *lowlevel*-processen die voor een groot deel retinaal zijn, reeds sterk betrokken zijn bij het klaarzetten van mogelijk interessante of belangrijke objecten.

Onderzoek

Het principe om waarde te hechten aan het onverwachte is ook op andere terreinen van belang. Ik denk bijvoorbeeld aan het wetenschapsbeleid. Door het huidige systeem van gesubsidieerd onderzoek, beoordeling door vakgenoten en beoordeling achteraf, heeft de wetenschap de neiging zich te richten op mainstream vraagstellingen. Het risico dat een onderzoeker neemt om zeer riskant onderzoek te starten in een klein vakgebied, is te groot. Zelfs als hij zijn onderzoek gefinancierd krijgt, is het risico niet voorbij. De wetenschappelijke gemeenschap is zeer conservatief. Dat is ook goed en zeer belangrijk omdat de vindingen die gedurende een lange tijd correct blijken te zijn, uiteindelijk de bouwstenen zijn van de wetenschap.

Echter, nieuwe en onverwachte ideeën zijn belangrijk om nieuwe gebieden te verkennen. Het uitwerken van dergelijke ideeën vergt grote inventiviteit en inspanning zonder dat er een garantie bestaat op succes. De opbrengst in het huidige systeem is dermate ongewis dat vaak gekozen wordt voor een minder riskante weg. Zo neemt de kans op echt zeer vernieuwende ideeën af. Dat kan volgens mij niet de bedoeling zijn. Ik zou ervoor pleiten om, naast alle parameters die we gebruiken voor het beoordelen van onderzoek, ook een zogenaamde ‘risk-taking factor’ mee te nemen. Dat moet creatieve onderzoekers stimuleren risico’s te

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

nemen, juist niet de gebaande paden te volgen en niet primair gericht te zijn op snelle publicaties in een *high impact journal*. Ze zouden primair gericht moeten zijn op excellent, zeer uitdagend en vernieuwend onderzoek, wat uiteraard bij succes gepubliceerd kan worden in *high impact journals*. Echter dat kan wel jaren op zich laten wachten.

Samenwerking AMC en NIN

Mijn onderzoeksgroep is ondergebracht in het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen, dat gehuisvest is op het terrein van het AMC. Deze locatie is voor zowel het AMC als voor het NIN bijzonder aantrekkelijk. Het onderzoek in het NIN is gestoeld op een zeer basale aanpak, terwijl het onderzoek in AMC dichter tegen de klinische vraagstellingen is gepositioneerd. Mijn leerstoel op het gebied van de zintuigfysiologie is dusdanig gekozen dat er veel dwarsverbanden mogelijk zijn tussen het onderzoek in het AMC en dat in het NIN. Ik zie mijzelf in de komende jaren een brugfunctie vervullen tussen het zeer fundamentele onderzoek dat verricht wordt in het NIN en het meer klinisch georiënteerd onderzoek van het AMC. Het is te verwachten dat er intensieve samenwerkingsverbanden ontstaan met, onder meer, de afdelingen Oogheelkunde van Maarten Mourits en Neurogenetica van Frank Baas. Mijn afdeling is zeer goed toegerust voor *state of the art* fysiologisch onderzoek. Die expertise vormt, tezamen met de klinische en genetische kennis van de twee bovengenoemde afdelingen, een uitermate krachtige combinatie. Ik heb dan ook hooggespannen verwachtingen van verdere uitbreiding van de samenwerking.

Dankwoord

Tot slot wil ik graag een aantal mensen bedanken die mijn onderzoek hebben gesteund en gestimuleerd. Allereerst zou ik Henk Spekrijse willen noemen. Het spijt mij zeer dat hij hier vandaag niet meer bij kan zijn. Henk is altijd een ongelooftelijke leermeester en mentor geweest die uitblonk in het stimuleren en uitdagen van mensen.

MAARTEN KAMERMANS

Daarnaast zijn er een aantal mensen die tijdens mijn studie en promotie van groot belang zijn geweest. Van deze mensen wil ik graag Jan Siegenbeek, Nico Schellart en Bob van Dijk noemen. Veel heb ik geleerd van Frank Werblin gedurende mijn tijd als postdoc in Berkeley in California; er zijn maar weinig mensen die zo inspirerend zijn. Frank Baas en Jos Spaan wil ik graag bedanken vanwege onze plezierige samenwerking en zijn steun in de afgelopen jaren.

Ik heb grote verwachtingen van verdere samenwerkingsverbanden in het AMC en SILS. Gedurende de afgelopen jaren heb ik uitstekende ondersteuning gekregen vanuit de werkplaatsen van het AMC en NIN. Hun hulp is onmisbaar geweest. Het succesvol opzetten van het zebravissenwerk is mede te danken aan de inzet van Chris Pool en de diervverzorgers. Hier wil ik in het bijzonder Jacques de Feiter noemen.

Natuurlijk zijn ook de medewerkers uit mijn werkgroep onmisbaar geweest. De huidige en de oud-leden van mijn groep (figuur 10) wil ik allen hartelijk danken voor de vaak heel stimulerende samenwerking en al het werk dat jullie hebben verzet. Het is een voorrecht om jullie in de groep te hebben of gehad te hebben.

Yvonne Claassen	Dick Kraaij	Claudine van den Branden
Lidwien den Hollander	Robert Numan	Hans van Hateren
Duco Endeman	Bob Nunes Cardozo	Jan van der Valk
Iris Fahrenfort	Nienke Postma	Jorrit van Asselt
Jan Habraken	Sitha Scheltinga	Marjelle van Leeuwen
Jan Jaap Wietsma	Colleen Shields	Bob van Dijk
Christina Joselevitch	Trijntje Sjoerdsma	Jan Verweij
Lauw Klaassen	Henk Spekreijse	Ben Willekens

Fig. 10: Vroegere en huidige medewerkers

Daarnaast wil ik de vele studenten vanuit de faculteiten Geneeskunde, Natuurkunde, Psychologie en Biologie hartelijk danken. Veel dank ben ik verder verschuldigd aan de verschillende nationale en internationale samenwerkingsverbanden. Natuurlijk ben ik de nationale en internationale subsidiegevers veel dank verschuldigd omdat zij het mij mogelijk hebben gemaakt het onderzoek te verrichten op de manier zoals ik die voor mij zag en zie.

Als laatste wil ik graag mijn ouders, en vooral mijn moeder, danken voor de steun die zij mij hebben gegeven gedurende de moeizame start van mijn schoolcarrière. Zonder haar inzet was een middelbareschoolcarrière niet haalbaar ge-

HET ZIEN VAN HET ONVOORSPELDE

weest. Marlies, wat hebben we het fijn samen. Je bent een geweldige levenskame-raad die me altijd volop heeft gesteund in mijn wetenschappelijke carrière. Tegen Sander, Wouter en Alwin zou ik willen zeggen: het vervult mij met trots te zien tot welke fantastische personen jullie zijn uitgegroeid, ondanks een vader die vaak veel werk mee naar huis nam. Tot hen en de rest van de aanwezigen zou ik willen zeggen: blijf zoeken naar het onvoorspelde, daar zijn de grootste kansen te vinden.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. J.H. van Hateren, *J. Vis.* 5, 331 (2005).
2. J.H. van Hateren, *J. Vis.* 7, 3 (2007).
3. M.V. Srinivasan, S.B. Laughlin, A. Dubs, *Proc. R. Soc. Lond., B. Biol. Sci.* 216, 427 (1982).
4. M. Kamermans et al., *Science* 292, 1178 (2001).
5. M.T. van Leeuwen, C. Joselevitch, I. Fahrenfort, M. Kamermans, *Vis. Neurosci.* 24, 1 (2007).
6. S. Dorr, C. Neumeier, *Perception* 25, 243 (1996).
7. D.J. Ingle, *Science* 227, 651 (1985).
8. S. Zeki, *Neuroscience* 9, 767 (1983).
9. S. Zeki, *Neuroscience* 9, 741 (1983).
10. S. Zeki, *Prog. Brain Res.* 58, 219 (1983).
11. M. Kamermans, D.A. Kraaij, H. Spekreijse, *Vis. Neurosci.* 15, 787 (1998).
12. R.H. Masland, *Nat. Neurosci.* 4, 877 (2001).
10. S. Zeki, *Prog. Brain Res.* 58, 219 (1983).
13. C.C. Chiao, R.H. Masland, *Nat. Neurosci.* 6, 1251 (2003).
14. B.P. Olveczky, S.A. Baccus, M. Meister, *Nature* 423, 401 (2003).
15. S.E. Hausselt, T. Euler, P.B. Detwiler, W. Denk, *PLoS. Biol.* 5, e185 (2007).
16. T. Hosoya, S.A. Baccus, M. Meister, *Nature* 436, 71 (2005).
17. T. Nijboer, Thesis Universiteit van Utrecht (2007).
18. L. Zhaoping, P. Dayan, *Neural Netw.* 19, 1437 (2006).
19. M. Donk, W. van Zoest, *Psychol Sci.* 19, 733 (2008).