

DISS. ETH NO. 29966

BRIDGING THE GAP BETWEEN BIOLOGICAL AND  
ARTIFICIAL NEURONAL NETWORKS

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES  
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

STEPHAN J. IHLE

MSc. Eidgenössische Technische Hochschule Zürich  
in Elektrotechnik und Informationstechnologie

born on 5<sup>th</sup> June, 1993

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. János Vörös, examiner  
Prof. Dr. Mircea Teodorescu, co-examiner  
Prof. Dr. Reza Abbasi-Asl, co-examiner

2024

## ABSTRACT

---

How does the brain work? What type of information do neurons exchange when they communicate with each other? Why are biological neurons capable of processing data in such an efficient manner compared to their computational counterparts? These are questions that the neuroscience community has been asking for a long time. To this date, we do not know the answer to these questions.

In this thesis, I attempt to understand the mechanism of neural information processing from the bottom up instead of following the beaten path, where the brain as a whole unit is investigated. In bottom-up neuroscience, we study the functional principles of the brain a few neurons at a time. This is done by physically constraining neuronal growth using bio-compatible microstructures. These microstructures allow us to culture topologically constrained neuronal networks that contain only a few neurons.

Even though microstructures can simplify the complexity of a biological network, studying the resulting behavior remains challenging. The goal of this thesis is to understand the behavior of the networks with the help of machine learning. In addition, it aims to influence their behavior.

Machine learning is known for requiring large datasets. However, interacting with the cultures for a prolonged amount of time is difficult, as the culturing conditions tend to be unstable when not controlled precisely. This, in turn, causes non-stationary behavior in the neuronal cultures, making data extraction through machine learning difficult. Therefore, I propose special incubation and recording equipment that provides a high level of control over the culturing environment.

I further present two novel machine learning methods, that allow us to do feature extraction from images in an unsupervised manner. The focus of these methods is in investigating neuroscience data, where it is difficult or expensive to hand-label a dataset for training. I show how it is possible to extract the count, location, and viability of biological neural cultures without the presence of any type of labeled data.

While it will likely never be possible to reproduce the behavior of a whole brain with the type of topologically constrained neuronal cultures used in this work, I propose, it is possible to solve computational tasks with them. In this thesis, we get one step closer towards solving a computational task by applying two different methods. First, I am using reinforcement learning to pick up how to interact with the biological network in order to achieve an arbitrary goal. Second, I solve a task by training an artificial neuronal network that behaves similarly to the target network. Then, the weights of the artificial network can be transformed to the target network, for which there are no reliable ways of training it. I termed the latter method Hybrid Intelligence. While the long-term goal of Hybrid Intelligence is to achieve such a transformation with biological networks, this work focuses on physiologically realistic spiking neural networks – namely Hodgkin-Huxley neurons. The noisy and non-linear nature of the target network complicates the task. Both challenges can be mitigated with the help of tandem learning, where the artificial and spiking neural network are trained in parallel and on the same data.

With the presented culturing methodologies, stimulation approaches, and machine learning paradigms, this thesis expands the toolbox available to the field of bottom-up neuroscience, bringing us one step closer to understanding how the brain functions.

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Wie funktioniert das Gehirn? Welche Art von Information tauschen unsere Neuronen aus, wenn sie miteinander kommunizieren? Wieso sind biologische Neuronen viel Energie effizienter als ihre künstlichen Nachahmer auf dem Computer? Diese und ähnliche Fragen stellt sich die Neurowissenschaft schon seit langer Zeit. Trotzdem ist es uns bis jetzt noch nicht gelungen, grosse Fortschritte bei der Beantwortung dieser Fragen zu erzielen.

Anstelle des weitverbreiteten Ansatzes, das Gehirn als Ganzes zu untersuchen, versuche ich in dieser These die dem Gehirn zu Grunde liegenden Mechanismen von ihren fundamentalen Einheiten, den Neuronen, aufzuwickeln. Das dazugehörige Feld der Bottom-up Neurowissenschaften untersucht die Funktionsprinzipien des Gehirns, durch die Betrachtung von einigen wenigen Zellen. Dieses Unterfangen wird durch die räumliche Einschränkung der neuronalen Zellkultur ermöglicht, was in dieser These durch biokompatible Mikrostrukturen verursacht wird. Mit ihrer Hilfe kann man Neuronale Kulturen erzeugen, die ein vielfaches weniger Zellen beinhalten als eine Kultur ohne räumliche Einschränkungen.

Obwohl Mikrostrukturen es mir ermöglichen die Komplexität einer Zellkultur zu verringern, weisen die Kulturen immer noch ein schwierig zu verstehendes Verhalten auf. Das Ziel dieser These ist es, das Verhalten einer solchen Kultur mit künstlicher Intelligenz zu entziffern. Des Weiteren möchte ich das Verhalten der Kulturen mit künstlicher Intelligenz beeinflussen.

Viele künstliche Intelligenz Ansätze benötigen grosse Datensätze. Es ist jedoch nicht einfach so möglich, mit Zellkulturen über längere Zeiträume hinweg zu kommunizieren, da die Umgebung der Kultur in den meisten Fällen nicht ohne weitere Rücksichtnahme stabil bleibt. Das hat nicht stationäre Dynamiken in dem Verhalten der Neuronen zur Folge, was die Interpretation der Daten durch künstliche Intelligenz verkompliziert. Um dieses Problem zu lösen, stelle ich eigens dafür entwickelte Inkubatoren vor, welche die Umgebung der Kultur genau kontrollieren können.

Des Weiteren habe ich zwei neuartige künstliche neuronale Netzwerke entwickelt, welche in der Lage sind, Merkmale aus wissenschaftlichen Bildern zu extrahieren. Das wird durch unüberwachtes Lernen erreicht; es ist also nicht von Nöten einen von Hand kuriierten Referenzdatensatz für das Training zu erzeugen. Ich zeige in dieser These, wie es möglich ist durch unüberwachtes Lernen wichtige Eigenschaften aus Bildern von neuronalen Zellkulturen zu entziehen, wie zum Beispiel der Ort und Anzahl der Zellen sowie ihre Lebensfähigkeit.

Es ist zu erwarten, dass wir niemals in der Lage sein werden, ein ganzes Gehirn mit den hier präsentierten Zellkulturen zu reproduzieren. Allerdings kann man davon ausgehen, dass man trotzdem einfache rechnerische Aufgaben mit diesen Zellkulturen lösen kann. In dieser These verfolge ich zwei auf künstlicher Intelligenz basierende Ansätze, welche uns in der Zukunft zu diesem Ziel bringen könnten. Für den ersten Ansatz benütze ich bestärkendes Lernen. Dafür lernt die künstliche Intelligenz, wie sie mit der Zellkultur kommunizieren muss, damit diese ein erwünschtes Verhalten aufweist. Den zweiten Ansatz nenne ich Hybride Intelligenz. Das Ziel der Hybriden Intelligenz ist es, mit einem

biologischen und künstlichen Netzwerk eine rechnerische Aufgabe zu lösen. In dieser These benütze ich zum Erreichen dieses Vorhabens noch keine biologischen Kulturen, sondern beschränke mich auf simulierten Neuronen, die physiologisch realistisch sind. Bei solchen Neuronen handelt es sich um Hodgkin-Huxley Neuronen. Ich erfülle die Aufgabe, in dem ich ein ähnliches künstliches neuronales Netzwerk erzeuge und dieses trainiere. Die trainierten Gewichte können dann an das simulierte Netzwerk übergeben werden. Ich zeige ebenfalls, wie es möglich ist, beide Netzwerke im Tandem zu trainieren.

Die hier präsentierten Methodiken, um Zellen in einer stabilen Umgebung zu kultivieren und mit ihnen zu interagieren sowie die neuartigen Ansätze im Feld der künstlichen Intelligenz erweitern den Methodenkoffer, welcher den Neurowissenschaften zur Verfügung stehen. Mit ihnen kommen wir dem Ziel das Gehirn zu verstehen einen Schritt näher.