

Neuronale Netzwerke

Mechanismen und Herausforderungen des Bewegungssehens

FREYA THURN, MARION SILIES

INSTITUT FÜR ENTWICKLUNGSBIOLOGIE UND NEUROBIOLOGIE,
UNIVERSITÄT MAINZ

Motion cues are essential to guide animal behavior. The emergence of direction-selective signals, a hallmark of motion vision, has long been considered a paradigmatic computation. The core circuits underlying motion computation have recently been solved. This now allows us to investigate how visual circuits handle dynamic changes in the environment, such as keeping vision stable while encountering fast changes in luminance, or the encoding of complex motion patterns generated by self-motion.

DOI: 10.1007/s12268-023-1916-9
© Die Autorinnen 2023

■ Für viele Tiere ist die Detektion von Bewegungsreizen essenziell, um sich fortzubewegen, um Nahrung zu finden, um Beute zu jagen oder Raubtieren zu entkommen. Zudem gilt das Verständnis des Bewegungssehens als eine paradigmatische neuronale Rechenoperation. Um die Richtung von Bewegung zu detektieren, müssen Helligkeitsveränderungen an mindestens zwei Punkten im Raum zu zwei verschiedenen Zeitpunkten verglichen werden. Motiviert durch mathematische Modelle, die bereits in den 1960er-Jahren zeigten, wie Bewegungssehen algorithmisch funktionieren kann, wurden die zugrunde liegenden Schaltkreise und zellulären Mechanismen in den letzten Jahren entschlüsselt.

Vertebraten und Invertebraten stehen hierbei vor der gleichen Aufgabe: Aus Lichtreizen (Photonen) muss die Bewegungsrichtung errechnet werden. Auf den ersten Blick sehr unterschiedlich erscheinende Sehsysteme, an denen das Bewegungssehen untersucht wurde, wie z. B. die Retina der Maus und des Salamanders, oder das visuelle System von Fliegen, weisen sowohl in ihrer Struktur, Funktionalität, und Entwicklung erstaunliche Gemeinsamkeiten auf [1]. Derartige Ähnlichkeiten ermöglichten es, generelle Mechanismen neuronaler Verarbeitung in Modellsystemen wie der Fliege *Drosophila melanogaster* aufzuklären. In *Drosophila* wur-

den verschiedene, komplementäre Ansätze zur Identifikation der Schaltkreise des Bewegungssehens genutzt. Zum einen wurden mithilfe der Elektronenmikroskopie (EM) einzelne Neuronentypen und deren neuronale Verknüpfungen beschrieben, indem ein ganzes Fliegenhirn Schicht für Schicht rekonstruiert wurde. Diese präzise anatomische Rekonstruktion des Gehirns, auch Konnektom genannt, enthält zusätzliche Informationen über sowohl die Anzahl synaptischer Verbindungen zwischen Nervenzellen als auch den verwendeten Neurotransmitter eines bestimmten Neuronentyps (**Abb. 1A**). Zum anderen konnte mithilfe von genetischen Methoden die Funktion eines Neurons getestet werden. Wir blockierten z. B. mit genetischen Tricks die Expression von >1.000 verschiedenen neuronalen Zelltypen im Gehirn der Fliege und „fragten“ die Fliege, ob sie noch Bewegung erkennen kann (**Abb. 1B**, [2]). Hierzu quantifizierten wir die Verhaltensantworten der Fliege auf Bewegungsreize (**Abb. 1B**). Die physiologischen Eigenschaften der so identifizierten Zelltypen konnte mithilfe der Zwei-Photonen-Mikroskopie *in vivo* charakterisiert werden. Hierzu wurden die neuronalen Antworten auf visuelle Reize durch Änderung von Kalziumsignalen gemessen (**Abb. 1C**).

Durch eine Kombination beider Methoden konnten die neuronalen Schaltkreise des

Bewegungssehens weitestgehend identifiziert werden. Zunächst wandeln Photorezeptorzellen in der Retina der Fliegen, welche aus 800 Einzelaugen oder Ommatidien bestehen, die Energie von Photonen in neuronale Signale um. Die Photorezeptorzellen bilden Synapsen mit den Lamina-Zelltypen L1, L2 und L3 (**Abb. 1D**, [3, 4]). Jeder dieser Zelltypen ist wiederum 800-mal zu finden und ist retinotop organisiert, was bedeutet, dass benachbarte Zellen im visuellen System benachbarte Punkte im Raum abbilden. L1-, L2- und L3-Neurone sind essenzielle Bestandteile des Bewegungssehens. Sie antworten auf Helligkeit und Kontraste auf unterschiedliche Weise [5, 6] und geben diese Signale an Interneurone der Medulla weiter: die Transmedulla(Tm)-Neurone und Medulla-intrinsische(Mi)-Neurone (**Abb. 1D**, [3, 4]). Hier teilen sich die visuellen Netzwerke in Zellen auf, die auf Kontrastveränderungen nach hell (ON) oder dunkel (OFF) reagieren, (**Abb. 1D**). Die Interneurone der Medulla zeigen unterschiedliche zeitliche Kinetiken [7, 8, 9]. Dies ist essenziell für die Berechnung von Bewegungsinformation, weil es den Vergleich von zeitlich versetzten Lichtsignalen ermöglicht [4]. Zusätzlich müssen noch benachbarte Punkte im visuellen Raum verglichen werden, was durch die räumlich versetzte Verschaltung der Interneurone auf die Dendriten der ersten richtungsselektiven Zellen, T4 und T5, geschieht (**Abb. 1E**, [10]). T4-Neurone reagieren auf sich bewegende helle Kanten (ON) und T5-Neurone reagieren auf sich bewegende dunkle Kanten (OFF; [4, 11]).

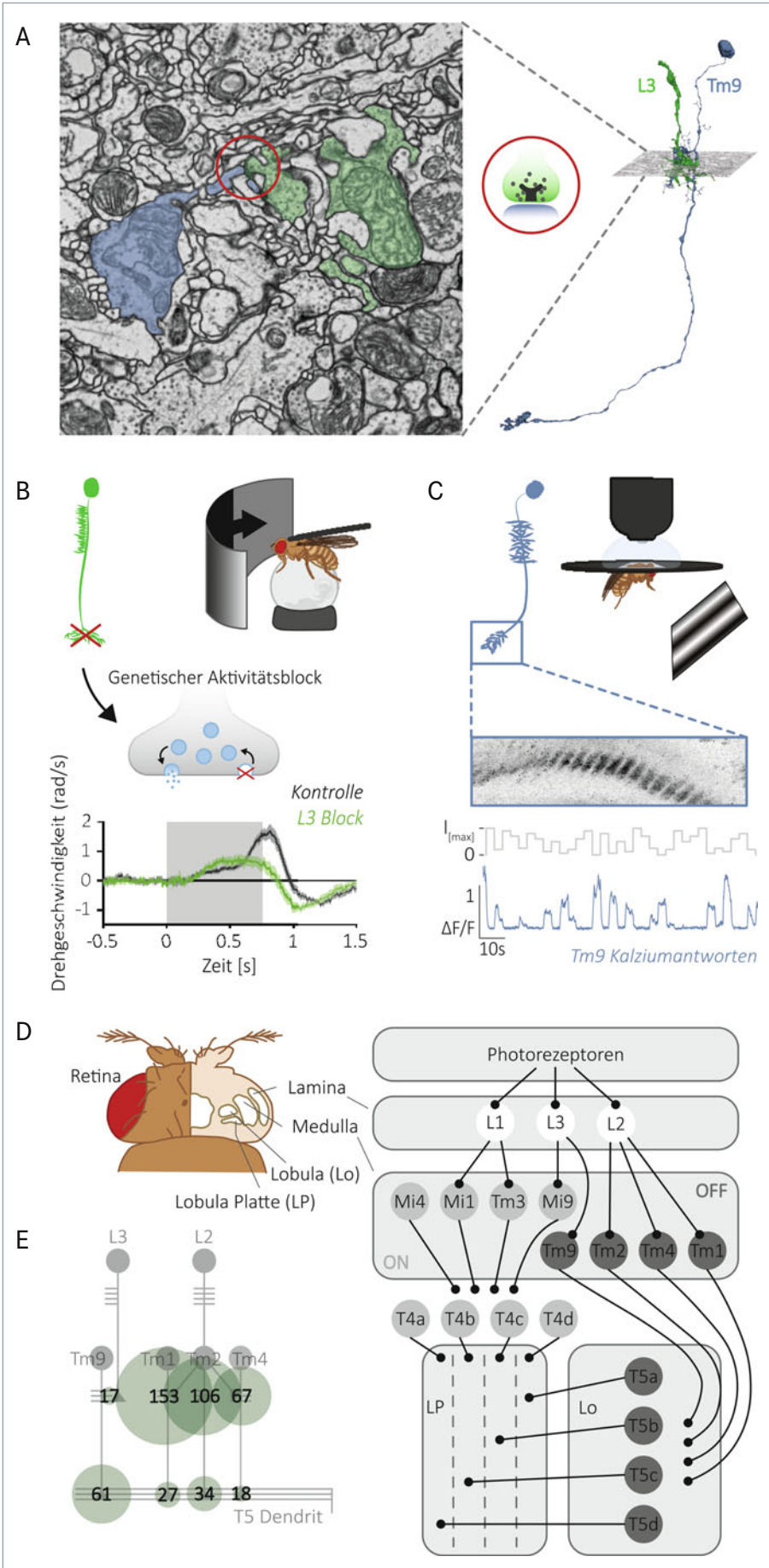
Die richtungsselektiven T5-Neurone erhalten z. B. Input von den Medulla-Neuronen Tm1, Tm2, Tm4 und Tm9. Während Tm1, Tm2 und Tm4 postsynaptisch zu L2 sind und gemeinsam einen großen Teil der L2-Synapsen abgreifen, ist Tm9 postsynaptisch zu L3 [4]. Das L3-Tm9-T5-Netzwerk hätte bei einem ausschließlich anatomischen Ansatz vermutlich keine Beachtung gefunden, da Tm9 viel weniger Synapsen mit Laminaneuronen bildet als die anderen Tm-Neurone (**Abb. 1E**). Komplementäre Verhaltensexperimente

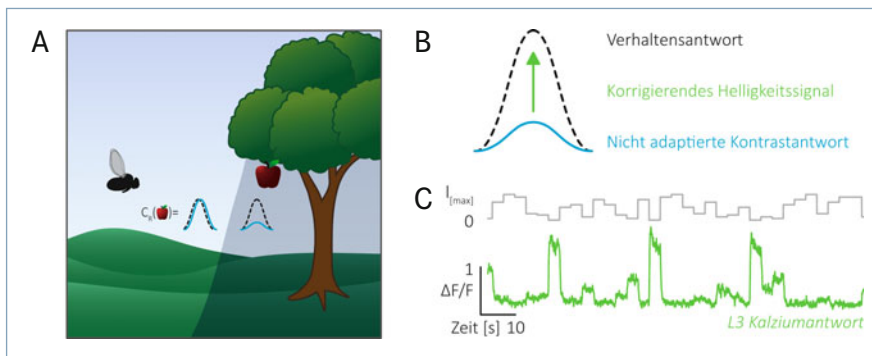
zeigten jedoch, dass diese Zellen essenziell für die Bewegungsdetektion sind [2, 7].

Stabiles Sehen, wenn sich Lichtverhältnisse schnell verändern

Die korrekte Verarbeitung aller visueller Informationen inklusive der Verarbeitung von Bewegung wird dadurch herausgefordert, dass sich die Lichtverhältnisse kontinuierlich ändern. Das passiert zum einen im Laufe des Tages und damit auf Zeitskalen, auf denen Photorezeptoren selbst ihre Sensitivität verändern, sie adaptieren. Allerdings verändert sich die Helligkeit in unserer natürlichen Umgebung auch viel schneller als Photorezeptoren adaptieren können – z. B., wenn wir uns selbst bewegen, oder unseren Blick in den Schatten richten (**Abb. 2A**). „Stabiles Sehen“ bedeutet, dass die visuelle Wahrnehmung, oder durch visuelle Reize gesteuertes Verhalten, mit dem Kontrast skaliert, d. h. mit der relativen Veränderung des visuellen Reizes, unabhängig von der Helligkeit des Hintergrunds. Um Kontraste unabhängig von der sich verändernden Helligkeit des Hintergrunds codieren zu können, muss es also einen zusätzlichen Mechanismus geben, der schneller ist als Photorezeptor-Adaptation. Diesen Mechanismus haben wir kürzlich in *Drosophila* entdeckt [5]. Erste Hinweise dazu gaben physiologische Messungen der visuell gesteuerten Kalziumsignale in den L1-, L2- und L3-Neuronen mithilfe der Zwei-Photonen-Mikroskopie *in vivo* [5, 6]. L2-Neurone reagieren mit phasischen Antworten auf Veränderungen der Helligkeit und codieren Kon-

◀ **Abb. 1:** Methoden zur Untersuchung visueller Schaltkreise. **A,** EM-Rekonstruktion neuronaler Netzwerke. **B,** Drehbewegungen von auf einem luftgepolsterten Ball positionierten Fliegen auf Bewegungsreize auf visuelle Reize (hier: Rotation). Genetische Blockade der neuronalen Aktivität eines Zelltyps (z. B. in den Interneuronen L3) führt zur Reduktion der Verhaltensantwort (grün). **C,** Messungen der *in vivo*-Kalziumantworten auf visuelle Reize mithilfe der Zwei-Photonen-Mikroskopie. Das Interneuron Tm9 exprimiert den genetisch codierten Kalziumindikator GCaMP6f und reagiert (blau) auf Lichtreize unterschiedlicher Helligkeit. **D,** Übersicht des visuellen Systems von *Drosophila* und der wichtigsten Zelltypen des Bewegungssehens, inklusive der L3- und Tm9-Interneurone (siehe B und C). **E,** Konnektivität im OFF-Signalweg, d. h. der Zellen, die speziell auf Kontrastreduktion reagieren. Die Zahlen und Größe der Kreise zeigen die Anzahl der Synapsen an, die aus EM-Rekonstruktionen (A) bekannt sind.





▲ **Abb. 2:** Stabiles Sehen bei sich verändernden Lichtverhältnissen. **A,** Wenn sich die Helligkeit der Umgebung schnell verändert, z. B. weil eine Fliege in den Schatten fliegt, ist das eine Herausforderung für die Kontrastberechnung (z. B. des Apfels relativ zum Hintergrund). **B,** Bei plötzlicher Verdunkelung wird ein neuronales Kontrastsignal (blau) durch ein korrigierendes Helligkeitssignal (grün) korrigiert, um zu stabilem Verhalten (schwarz) zu führen. **C,** Antworten von L3-Neuronen, die einen genetisch codierten Kalziumindikator exprimieren, auf visuelle Reize unterschiedlicher Helligkeit ($I = 0$ = dunkel, I^{\max} = maximale Helligkeit der visuellen Stimulation). L3 ist aktiver, je dunkler der visuelle Reiz und liefert das Korrektursignal in (B).

trast, während L3-Neurone tonische Antworten zeigen, welche die jeweilige Helligkeit widerspiegeln und dann aktiv sind, wenn es dunkel ist [2, 5, 6]. Damit steht dem visuellen System also ein Signal zur Verfügung, welches berichtet, dass es gerade dunkler geworden ist. Blockiert man die Aktivität der L3-Neurone, antworten die Fliegen nicht mehr stabil auf visuelle Reize. In diesem Fall zeigen sie geringere Verhaltensantworten auf den gleichen Kontrast, wenn der Hintergrund dunkel ist, als wenn der Hintergrund hell ist. Die Helligkeitsinformation des L3-Neurons dient als schnelles Korrektursignal, um Kontrast auch unter dynamischen Bedingungen stabil zu berechnen (**Abb. 2B**, [5]).

Codierung globaler Bewegungsmuster

Wie bereits oben erwähnt, verändern sich die Bedingungen, unter denen wir sehen, kontinuierlich. Dies passiert nicht nur dadurch, dass sich die (Helligkeits-)Verhältnisse der Umwelt verändern, sondern auch dadurch, dass wir uns selbst bewegen. Durch unsere Eigenbewegung verursachen wir komplexe Bewegungsmuster auf unseren Augen, den optischen Fluss. Auch in der Fliege erzeugt jedes Flugmanöver ein Bewegungsmuster, welches mithilfe vieler einzelner Bewegungsvektoren beschrieben werden kann (**Abb. 3A**). Jeder einzelne dieser Bewegungsvektoren kann als Signal der lokalen richtungsselektiven T4/T5-Neurone betrachtet werden, die wir im ersten Abschnitt beschrieben haben. Man hat lange gedacht, dass es vier Arten von T4/

T5-Neuronen gibt, die jeweils auf eine von vier Bewegungsrichtungen reagieren: aufwärts, abwärts, links und rechts [11]. Wie das visuelle System daraus die komplexen globalen Bewegungsmuster berechnen soll, war völlig unklar, zumal diese von Zellen codiert werden, die den T4/T5-Neuronen direkt nachgeschaltet sind. Wir konnten dieses Problem adressieren, indem wir die Populationsantwort der T4/T5-Neurone analysierten, d. h. die visuellen Antworten von vielen T4/T5-Neuronen, die über das visuelle System der Fliegen verteilt sind [12]. Diese Arbeit zeigte zum einen, dass es nicht vier, sondern sechs unterschiedliche Typen von T4/T5-Neuronen gibt (**Abb. 3B**). Dies passt viel besser zur hexagonalen Architektur des Auges der Fliege, da Bewegung durch Vergleich von Helligkeitsveränderungen von benachbarten Punkten im Raum berechnet wird. Zum anderen zeigten unsere Messungen, dass innerhalb jedes Typs die präferierte Richtung nicht uniform ist, sondern benachbarte T4/T5-Zellen jeweils leichte Unterschiede in der Richtung des Bewegungsvektoren zeigen, welche einem globalen Bewegungsmuster erzeugt durch Eigenbewegung entspricht (**Abb. 3B und 3C**, [12]). Die lokal richtungsselektiven T4/T5-Neurone bilden also als Population bereits globale Bewegungsmuster ab. Das bedeutet für die nachgeschalteten Zellen, dass sie das Rad nicht neu erfinden müssen, sondern dass sie komplexere Bewegungsmuster, die den Verhaltensmanövern der Fliegen entsprechen, direkt aus diesen sechs globalen Mustern berechnen können. ■

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

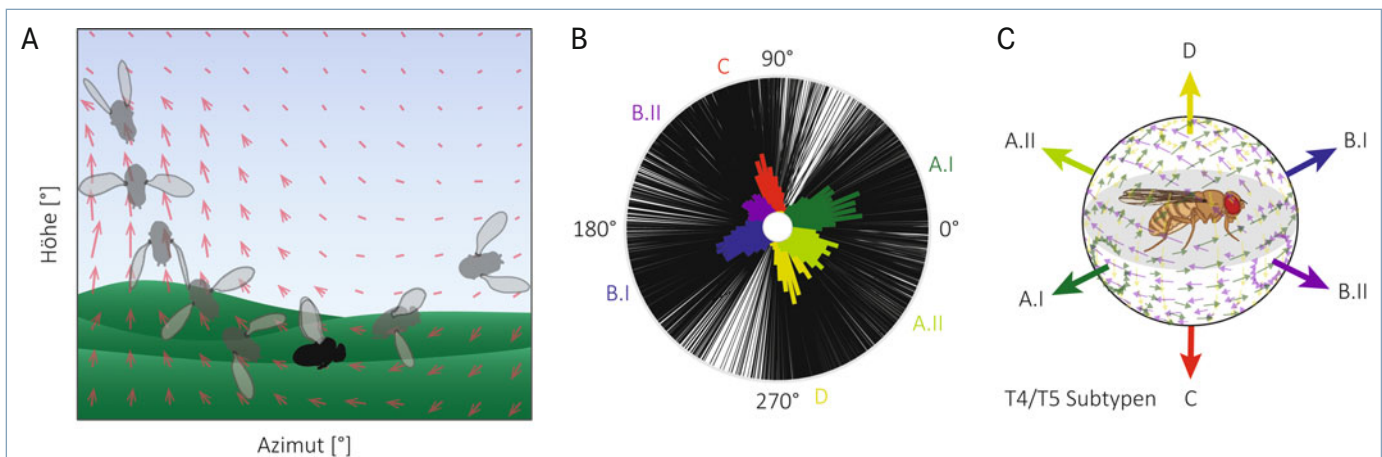


Abb. 3: Die Population richtungsselektiver T4/T5-Zellen codiert globale Bewegungsmuster erzeugt durch Eigenbewegung. **A,** Eigenbewegung führt zu komplexen optischen Bewegungsmustern, hier durch den Flug einer Fliege. **B,** Die zirkulären Histogramme zeigen die Richtungsselektivität von ~3.500 T4/T5-Zellen (siehe Schema in Abb. 1D). Die Population von T4/T5 bildet alle Bewegungsrichtungen ab (schwarze Striche im Polardiagramm) und lässt sich in sechs Subtypen unterteilen. **C,** Jeder dieser sechs Subtypen codiert ein Bewegungsmuster erzeugt durch Eigenbewegung.

Literatur

- [1] Sanes JR, Zipursky SL (2010) Design Principles of Insect and Vertebrate Visual Systems. *Neuron* 66: 15–36
- [2] Silies M, Gohl DM, Fisher YE et al. (2013) Modular Use of Peripheral Input Channels Tunes Motion-Detecting Circuitry. *Neuron* 79: 111–127
- [3] Fischbach KF, Dittrich APM (1989) The optic lobe of *Drosophila melanogaster*. I. A Golgi analysis of wild-type structure. *Cell Tissue Res* 258: 441–475
- [4] Yang HH, Clandinin TR (2018) Elementary Motion Detection in *Drosophila*: Algorithms and Mechanisms. *Annu Rev Vis Sci* 4: 143–163
- [5] Ketkar MD, Sporar K, Gür B et al. (2020) Luminance Information Is Required for the Accurate Estimation of Contrast in Rapidly Changing Visual Contexts. *Curr Biol* 30: 657–669
- [6] Ketkar MD, Gür B, Molina-Obando S et al. (2022) First-order visual interneurons distribute distinct contrast and luminance information across ON and OFF pathways to achieve stable behavior. *Elife* 11: e74937
- [7] Fisher YE, Leong JCS, Sporar K et al. (2015) A Class of Visual Neurons with Wide-Field Properties Is Required for Local Motion Detection. *Curr Biol* 25: 3178–3189
- [8] Behnia R, Clark DA, Carter AG et al. (2014) Processing properties of on and off pathways for *Drosophila* motion detection. *Nature* 512: 427–430
- [9] Serbe E, Meier M, Leonhardt A et al. (2016) Comprehensive Characterization of the Major Presynaptic Elements to the *Drosophila* OFF Motion Detector. *Neuron* 89: 829–841
- [10] Shinomiya K, Huang G, Lu Z et al. (2019) Comparisons between the ON- and OFF-edge motion pathways in the *Drosophila* brain. *Elife* 8: e40025
- [11] Maisak MS, Haag J, Ammer G, et al. (2013) A directional tuning map of *Drosophila* elementary motion detectors. *Nature* 500: 212–216
- [12] Henning M, Ramos-Traslosheros G, Gür B et al. (2022) Populations of local direction-selective cells encode global motion patterns generated by self-motion. *Sci Adv* 8: eabi7112

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Marion Silies
Universität Mainz
Institut für Entwicklungsbiologie und Neurobiologie
Arbeitsgruppe Molekulare Neuroentwicklungsbiologie (AG Silies)
Hanns-Dieter-Hüsch-Weg 15
D-55128 Mainz
msilies@uni-mainz.de

AUTORINNEN



Freya Thurn

2016–2019 Biologiestudium und 2019–2021 Neurobiologiestudium an der Universität Mainz. Seit 2022 Promotion am Institut für Entwicklungsbiologie und Neurobiologie der Universität Mainz und Stipendiatin der Research School of Translational Biomedicine der Universitätsmedizin Mainz.



Marion Silies

2001–2005 Biologiestudium und 2005–2009 Promotion an der Universität Münster. 2009–2014 Postdoc an der Stanford University, CA, USA. 2015–2018 Gruppenleiterin am European Neuroscience Institute Göttingen. Seit 2019 Professorin (W3) am Institut für Entwicklungsbiologie und Neurobiologie der Universität Mainz.