

Übersichtsartikel

Philipp Berens* und Thomas Euler*

Neuronale Vielfalt in der Netzhaut

DOI 10.1515/nf-2016-0055

Zusammenfassung: Die Netzhaut im Auge führt bereits komplexe Berechnungen aus, um nur verhaltensrelevante Informationen aus unserer Umgebung an das Gehirn weiterzuleiten. Diese Berechnungen werden von zahlreichen Zelltypen durchgeführt, die sich zu komplexen Schaltkreisen zusammenschließen. Neue experimentelle und statistische Methoden erlauben es, die neuronale Vielfalt in der Netzhaut detailliert zu erfassen und zu verstehen – das Ziel, eine vollständige Liste der Zelltypen und damit der „Bauteile“ der Netzhaut zu erstellen, rückt nun in greifbare Nähe. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über den aktuellen Stand dieses Unterfangens und zeigen mögliche zukünftige Forschungsrichtungen auf.

Schlüsselwörter: Netzhaut, Zelltyp, Auge, Neuronale Schaltkreise, Netzwerke

Einleitung

Die Netzhaut ist ein dünnes Nervengewebe, das die Innenseite unseres Auges auskleidet. Dieses Gewebe ist weitaus komplexer, als es den Anschein hat, ermöglicht es doch, dass Sehen bereits im Auge beginnt: Die Netzhaut (Retina) wandelt die Lichtmuster, die aus der Außenwelt ins Auge fallen, zunächst in Nervensignale um. Diese Signale werden jedoch nicht direkt ans Gehirn weitergeleitet, sondern bereits vorverarbeitet. Im Gegensatz zu einer einfachen Kamera, die abspeichert, wie hell oder dunkel welche „Pixel“ des Bildes sind, extrahiert die Retina bereits komplexe Merkmale unserer visuellen Umgebung. Dabei

„konzentriert“ sie sich auf wichtige Bildeigenschaften, zum Beispiel solche, die für unser Überleben wichtig sein könnten, und nur diese werden ans Gehirn weitergeleitet.

Diese Berechnungen erledigt die Retina auf einer „Hardware“, die aus fünf Nervenzellklassen besteht (Abb. 1): Photorezeptoren sind lichtempfindliche Zellen in der äußeren Netzhaut. Sie wandeln Licht bestimmter Wellenlängen in elektrochemische Signale um und leiten diese an die Bipolarzellen weiter, die die Verbindung zwischen der äußeren und der inneren Retina herstellen. Die Bipolarzellen kontaktieren die sogenannten retinalen Ganglienzellen, die das Signal über ihre Axone ins Gehirn schicken. Dieser „vertikale“ Signalweg wird durch laterale Verbindungen in der äußeren Retina durch Horizontalzellen und in der inneren Retina durch Amakrinzellen moduliert. Wie wir später sehen werden, spielen gerade die Amakrinzellen eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung der visuellen Information durch die Retina.

Der grundlegende Aufbau der Retina erscheint vergleichsweise einfach. Die Komplexität entsteht dadurch, dass jede dieser Zellklassen aus bis zu mehreren Dutzend Zelltypen besteht. So gibt es beispielsweise im Menschen vier Typen von Photorezeptoren, in der Maus drei. Die Zelltypen einer Klasse befinden sich an der gleichen Position im retinalen Schaltkreis, können sich dabei aber erheblich in ihrer Morphologie und Physiologie, ihrer genetischen Ausprägung und ihren Verbindungen mit anderen Zellen (Konnektivität) unterscheiden. Die Anzahl der Zelltypen nimmt von Verrechnungsstufe zu Verrechnungsstufe zu – wenigen Typen von Photorezeptoren und Horizontalzellen stehen je nach Spezies bereits 10-15 Bipolarzellen und mehrere Dutzend Amakrin- bzw. Ganglienzellen gegenüber. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Auffächerung in immer mehr Typen die zunehmende Divergenz der Signalwege widerspiegelt.

*Korrespondenzautoren: Philipp Berens, Forschungsinstitut für Augenheilkunde/Bernstein Center for Computational Neuroscience/Centrum für Integrative Neurowissenschaften, Otfried-Müller-Str. 25, 72076 Tübingen, Tel: +49-7071-2988833, Mail: philipp.berens@uni-tuebingen.de

Thomas Euler, Forschungsinstitut für Augenheilkunde/Bernstein Center for Computational Neuroscience/Centrum für Integrative Neurowissenschaften, Otfried-Müller-Str. 25, 72076 Tübingen, Tel: +49-7071-2985028, Mail: thomas.euler@uni-tuebingen.de

Was ist ein Zelltyp?

Der Versuch, die Zelltypen des Gehirns – und der Netzhaut – zu identifizieren und deren jeweilige Funktion zu klären, hat in den letzten Jahren große Aufmerksamkeit erfahren. Nicht zuletzt verspricht man sich von einer voll-

ständigen Liste aller Zelltypen eines Systems eine drastische Komplexitätsreduktion: Es wäre damit nicht mehr nötig, jede Zelle als Individuum zu verstehen; es würde genügen, die „Bauteile“ des Gehirns und ihre Rolle in den komplexen Netzwerken, die sie bilden, zu beschreiben.

Im vorangegangenen Abschnitt haben wir uns darauf verlassen, dass der Leser ein intuitives Verständnis davon hat, was ein Zelltyp ist. Es lohnt jedoch, sich etwas genauer damit zu beschäftigen, was man heute darunter versteht. Als Zelltyp bezeichnen wir im Allgemeinen Zellen, die sich hinsichtlich ihrer Morphologie, Funktion bzw. Physiologie und Genetik untereinander ähnlicher sind als anderen Zellen (Seung and Sümbül, 2014). Dabei geht man davon aus, dass Zelltypen tatsächlich diskret sind, d. h. sie haben – trotz aller Diversität – einen Kern gemeinsamer Eigenschaften. Hier ist die Zellklasse der Photorezeptoren ein anschauliches Beispiel: Stäbchen- und Zapfenphotorezeptoren besitzen die gleiche grundlegende Funktion (Transduktion von Licht in elektrochemische Signale) und einen ähnlichen Aufbau (Außen- und Innensegment, Zellkörper und synaptisches Endfüßchen), unterscheiden sich aber wesentlich in ihrer Lichtempfindlichkeit. Die verschiedenen Typen von Zapfen hingegen lassen sich morphologisch oft nicht verlässlich unterscheiden, können aber erhebliche Unterschiede in der spektralen Empfindlichkeit ihres Sehpigments aufweisen.

Im besten Fall können Zelltypen bezüglich jedes einzelnen dieser Kriterien definiert werden. Bestimmte Variationen dürfen dabei auftreten, so zum Beispiel ist oft die Größe des Dendritenbaums von Ganglienzellen – manchmal auch dessen Form (Sümbül et al., 2014) – eine Funktion der Position auf der Retina. Dies gilt auch für die Maus (Bleckert et al., 2014), ist aber bei den Primaten extrem: Während die sogenannten *midget*-Ganglienzellen in der Fovea nur einen einzigen Dendriten besitzen, der über eine einzelne Bipolarzelle einen einzelnen Zapfenphotorezeptor kontaktiert, haben ihre peripheren Kollegen ausgeprägte Dendritenbäume mit mehreren Bipolarzellen, die jeweils mehrere Zapfen kontaktieren (Kolb and Marshak, 2003). Trotzdem spricht man hier von einem Zelltyp. Eine offene Frage ist, in wieweit auch die Konnektivität einer Zelle ein typdefinierendes Merkmal darstellt und ob Zellen eines Typs im Prinzip auch unterschiedliche Konnektivitäts- und Projektionsmuster aufweisen können. Hier sind die retinalen Ganglienzellen ein prominentes Beispiel: Wenn sich zwei Ganglienzellen ausschließlich in ihrem Projektionsziel im Gehirn unterscheiden (siehe auch Robles et al., 2014), sind es dann zwei unabhängige Typen?

Neue experimentelle Methoden machen es möglich, all diese verschiedenen Eigenschaften eines Zelltyps zu

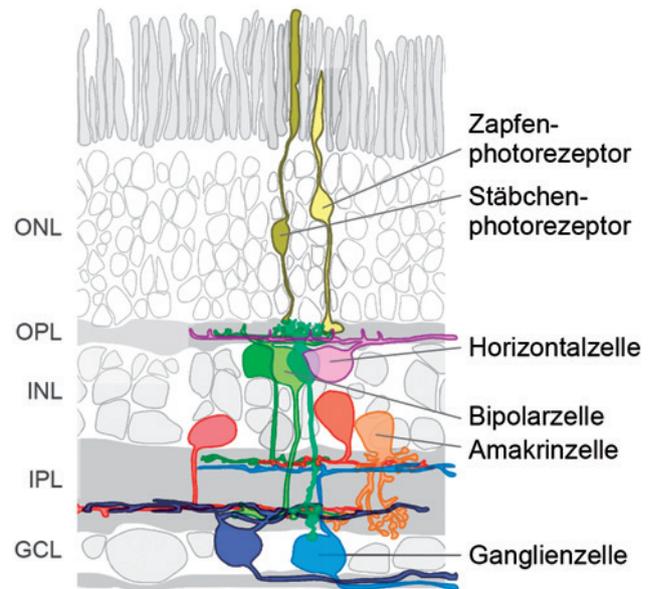


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Netzhaut im Vertikalschnitt. Zwei plexiforme Schichten mit synaptischen Verknüpfungen (OPL, *outer plexiform layer*; IPL, *inner plexiform layer*) trennen drei zelluläre Schichten, die äußere und innere Körnerschicht (ONL, *outer nuclear layer*; INL, *inner nuclear layer*) sowie die Ganglienzellschicht (GCL, *ganglion cell layer*). Zapfen- und Stäbchenphotorezeptoren (gelb) liefern Lichtsignale an die Dendriten der Bipolarzellen (grün), welche wiederum Ausgangssynapsen mit den Dendriten der Ganglienzellen (blau) herstellen. Deren Axone formen den Sehnerven. Horizontalzellen (violett) und Amakrinzellen (orange-rot) modulieren die Eingangssignale der Bipolar- und Ganglienzellen in der OPL bzw. der IPL.

untersuchen: Einzel-Zell-Transkriptomik erlaubt es beispielsweise mit hoher Genauigkeit zu messen, welche Gene in einzelnen Zellen exprimiert werden (Macosko et al., 2015; Shekhar et al., 2016), während hochauflösende elektronenmikroskopische (EM) Aufnahmen die Rekonstruktion aller Zellen in einem Gewebestück (Helmstaedter et al., 2013) erlauben. Zwei-Photonen-Mikroskopie macht in Kombination mit synthetischen und genetisch-kodierten Aktivitätsindikatoren groß angelegte funktionelle Messungen im intakten Gewebe möglich (Baden et al., 2016; Franke et al., 2017).

Nicht zuletzt wegen dieser neuen experimentellen Möglichkeiten hat unser Verständnis der Zelltypen in der Retina in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Sie erlauben es, qualitative hochwertige Daten im Hochdurchsatzverfahren zu sammeln; zudem stehen Techniken aus dem Bereich Maschinelles Lernen bereit, um diese großen Datensätze teilautomatisch zu verarbeiten. Die Netzhaut eignet sich im Übrigen besonders gut dafür, prinzipielle Fragen der Zelltyp-Klassifikation zu untersuchen (Seung and Sümbül, 2014): nicht nur ist das Gewebe

vergleichsweise zugänglich für experimentelle Untersuchung, es ist auch strukturell sehr klar in Schichten organisiert (Abb. 1). Außerdem gibt es ein klares, überprüfbares Kriterium: Man nimmt an, dass Zellen eines Typs die Retina als Mosaik vollständig abdecken. Aktuell ist der Erfolg dieser Bemühungen sehr schön bei den Bipolarzellen der Maus zu sehen, wo die bestehende Klassifikation in 14 Typen zu vollständigen Mosaiken für alle Typen führt.

Bipolarzellen

Bei den Säugetieren bilden nach den Amakrin- und den Ganglienzellen die Bipolarzellen die drittgrößte Zellklasse in der Retina. Bereits in seinem Werk „Die Retina der Wirbelthiere“ von 1894 zeichnete Santiago Ramón y Cajal Bipolarzellen mit ihrem charakteristischen morphologischen Merkmal: Sie schicken Dendritenbaum und Axon in entgegengesetzte Richtungen. Der Begriff „Bipolarzelle“ geht dabei wohl auf einen Studenten Golgis namens Tartuferi zurück (Tartuferi, 1887). Heute gelten die Bipolarzellen der Maus mit 14 Typen als abschließend klassifiziert (Abb. 2). Aber auch in anderen Säugermodellen, wie z. B. Kaninchen, Erdhörnchen und Makaken, ist die Klassifizierung der Bipolarzellen weit fortgeschritten (Euler et al., 2014).

Zunächst unterscheidet man Bipolarzellen, die überwiegend Zapfen kontaktieren, von solchen, die überwiegend Stäbchen kontaktieren (Abb. 2A). Letztere bilden einen homogenen Typ, die Stäbchen-Bipolarzelle (*rod bipolar cell*, RBC). Zapfen-Bipolarzellen (*cone bipolar cell*, CBC) können weiter in On- und Off-CBCs unterteilt werden: On-CBCs (und auch die RBC) depolarisieren beim Anschalten von Licht, während Off-CBCs beim Abschalten von Licht depolarisieren (Abb. 2B,C). Heute geht man davon aus, dass es fünf verschiedene Typen von Off-CBCs und acht Typen von On-CBCs gibt. Diese Einteilung in On und Off ist allerdings eine Vereinfachung, da sie nur für sehr einfache Lichtreize gilt; auf komplexere Stimuli können die Zellen durchaus auch umgekehrt antworten.

Neben der Polarität ihrer Lichtantwort unterscheiden sich CBCs auch in ihrer Morphologie: Off-CBCs entsenden ihre Axone in die oberen Schichten der zentralen synaptischen Matrix der Netzhaut, der sogenannten inneren plexiformen Schicht (*inner plexiform layer*, IPL; Abb. 2A,D). Die Axone der On-CBCs dagegen enden in den unteren IPL-Schichten. Manche weitere Unterteilungen lassen sich anhand der Morphologie leicht vornehmen: So unterscheiden sich beispielsweise die Off-CBC-Typen 1 und 2 deutlich von den Typen 3A/3B und 4, da deren Axone

etwas tiefer enden (Abb. 2A). Andere Unterscheidungen dagegen sind deutlich subtiler: Typen 3A, 3B und 4 senden ihre Axone beispielsweise in sehr ähnliche Schichten der IPL, eine Klassifikation beim Vergleich einzelner Exemplare ist kaum möglich. Die Typen konnten erst mithilfe von immunohistochemischen Markern getrennt werden (Mataruga et al., 2007), eine Aufteilung, die kürzlich auf Grund von Unterschieden in der Genexpression bestätigt wurde (Shekhar et al., 2016) (Abb. 2E,F). Erst ein größerer Satz von rekonstruierten Bipolarzellen aus EM-Daten erlaubte robuste anatomische Korrelate dieser Unterteilung zu finden (Kim et al., 2014). Insbesondere bilden alle drei Typen (3A, 3B und 4) vollständige Mosaiken (Abb. 2D).

Da die Unterscheidung zwischen sehr ähnlich aussehenden Bipolarzelltypen nicht ganz einfach ist, verwundert es nicht, dass sich die Zahl der Bipolarzelltypen auf Grund neuer experimenteller Verfahren in den letzten Jahren deutlich erhöht hat – noch um das Jahr 2000 ging man von nur neun gesicherten Typen aus (Ghosh et al., 2004). Fortschritte brachten hier neben neuen immunohistochemischen Markern (siehe oben und Wässle et al., 2009) zunächst vor allem EM-basierte Analysen, mithilfe derer es gelang, die On-CBCs in der Mitte der IPL vollständig in die Typen 5T, 5O, 5I und X zu klassifizieren (Helmstaedter et al., 2013; Greene et al., 2016).

Kürzlich wurden systematisch sowohl funktionelle als auch genetische „Fingerabdrücke“ aller 14 Bipolarzelltypen in der Maus ermittelt (Franke et al., 2017; Shekhar et al., 2016) (Abb. 2B bzw. 2E,F) und ihre Konnektivität mit Photorezeptoren im Detail beschrieben (Behrens et al., 2016) (Abb. 2A). Dabei ergaben sich weder aus den Transkriptom-Daten noch anhand funktionellen Messungen Hinweise darauf hin, dass sich die Bipolar-Zelltypen noch weiter unterteilen lassen. Dies passt auch zum „Mosaik-Kriterium“ der Zelltypen in der Retina: Jede weitere Unterteilung würde Zelltypen erzeugen, die nicht dicht genug auf der Netzhaut verteilt wären, um vollständige Mosaiken zu erzeugen.

Interessanterweise scheinen die funktionellen Eigenschaften der Bipolarzellen weniger von ihren dendritischen Eingängen bestimmt zu werden, als von den Amakrinzell-Signalen, die am Axonterminalsystem eintreffen. Kürzlich wurde gezeigt, dass alle On- und Off-CBCs jeweils sehr ähnlich auf kleine, lokalisierte Lichtreize antworten, sich die Antworten aber stark unterscheiden, sobald großflächige Lichtreize präsentiert wurden (Franke et al., 2017) (Abb. 2B). Diese Dekorrelation wird durch laterale, antagonistische Interaktionen zwischen Bipolar- und Amakrinzellen verursacht; und auch Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Typen von Amakrinzellen spielen hier eine wichtige Rolle (siehe Abschnitt „Amakrinzellen“). Der Ein-

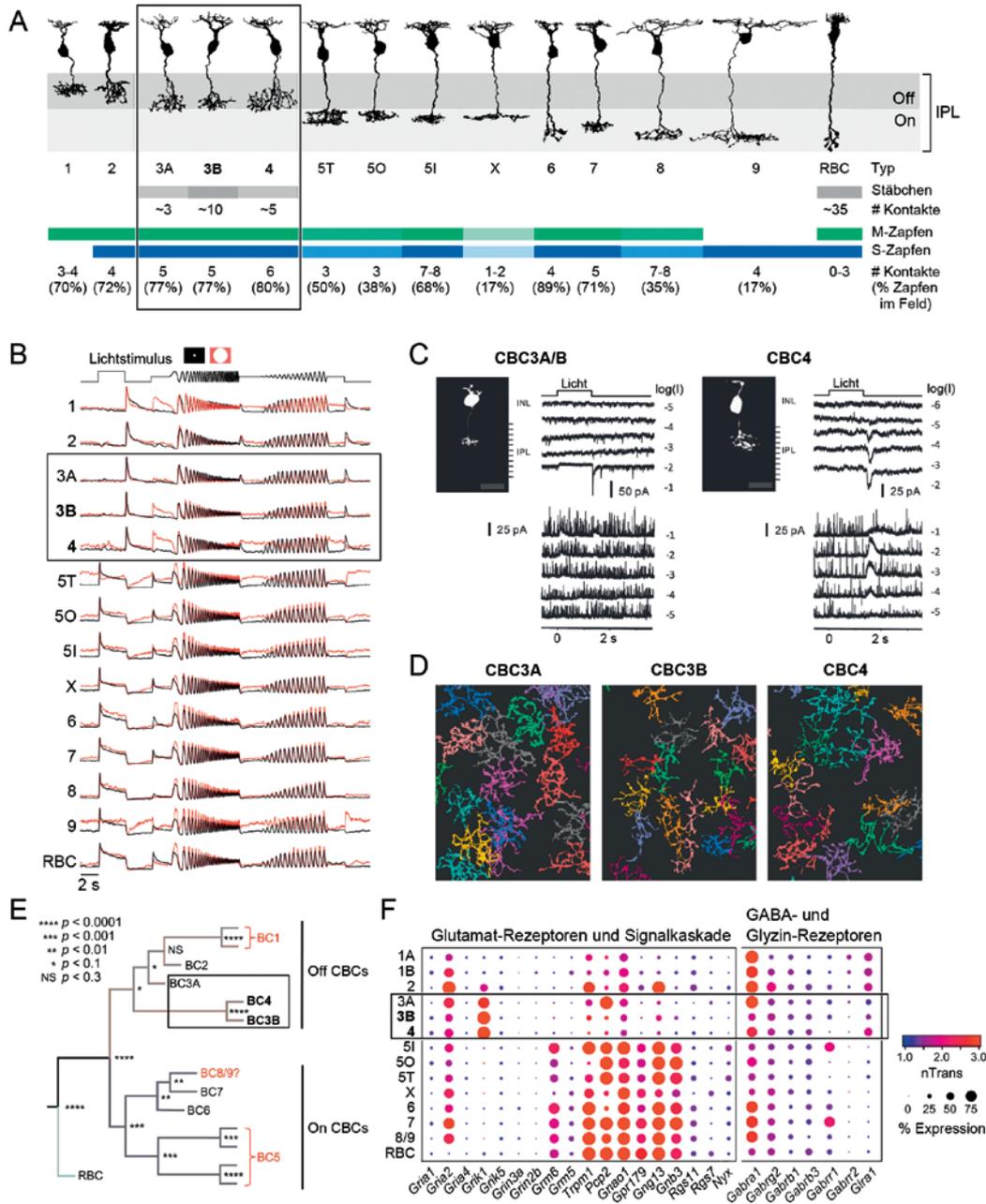


Abb. 2: Übersicht der Bipolarzellen in der Netzhaut der Maus und ihrer jeweiligen morphologischen, funktionellen und genetischen Besonderheiten. Zur Illustration der Unterschiede zwischen den Typen sind die Off-Zapfen-Bipolarzellen (*cone bipolar cells*, CBCs) 3A, 3B und 4 beispielhaft hervorgehoben (siehe Rahmen). **A:** Morphologie der 14 Bipolarzelltypen (im Vertikalschnitt) und Anzahl bzw. Dichte ihrer synaptischen Kontakte mit Stäbchen- und Zapfenphotorezeptoren; letztere kommen in der Maus als zwei spektrale Typen („grün“ und „blau“) vor. (IPL, inner plexiform layer; RBC, rod bipolar cell). **B:** Überlagerte Glutamat-Antworten der Bipolarzelltypen auf kleine (schwarz) und große Lichtreize (rot); der Helligkeitsverlauf der Lichtreize ist über den Antworten dargestellt. **C:** Beispiele für elektrische Einzelmessungen an CBC3A/B (links) und CBC4 (rechts) Bipolarzellen; neben den mit Farbstoff gefüllten Zellen sind Licht-induzierte Ströme bei verschiedenen Helligkeiten dargestellt. Durch das „Festklemmen“ des Membranpotenzials der Zelle (*voltage-clamp*) auf bestimmte Spannungen können die exzitatorischen (oben) bzw. die inhibitorischen synaptischen Ströme (unten) charakterisiert werden. **D:** Verteilung der axonalen Endfüßchen (Axonterminalsysteme) von CBC3A, 3B und 4 in Aufsicht. Die Mosaik weisen Lücken auf, da dieser Datensatz bisher noch nicht vollständig rekonstruiert wurde. **E:** Die genetische Verwandtschaft der Bipolarzelltypen illustriert als Dendrogramm. Der Abstand zum nächsten gemeinsamen Verzweigungspunkt ist ein Maß für die genetische Ähnlichkeit zwischen zwei Typen. **F:** Vergleich der Expressionsmuster von Genen, die bei der synaptischen Transmission eine wichtige Rolle spielen; darunter Rezeptoren für die Neurotransmitter Glutamat, GABA und Glyzin. Modifizierte Abbildungen mit freundlicher Genehmigung aus (Behrens et al., 2016) (A), (Kim et al., 2014) (B), siehe auch museum.eyewire.org; (Pang et al., 2012) (C); (Franke et al., 2017)(D); und (Shekhar et al., 2016) (E, F).

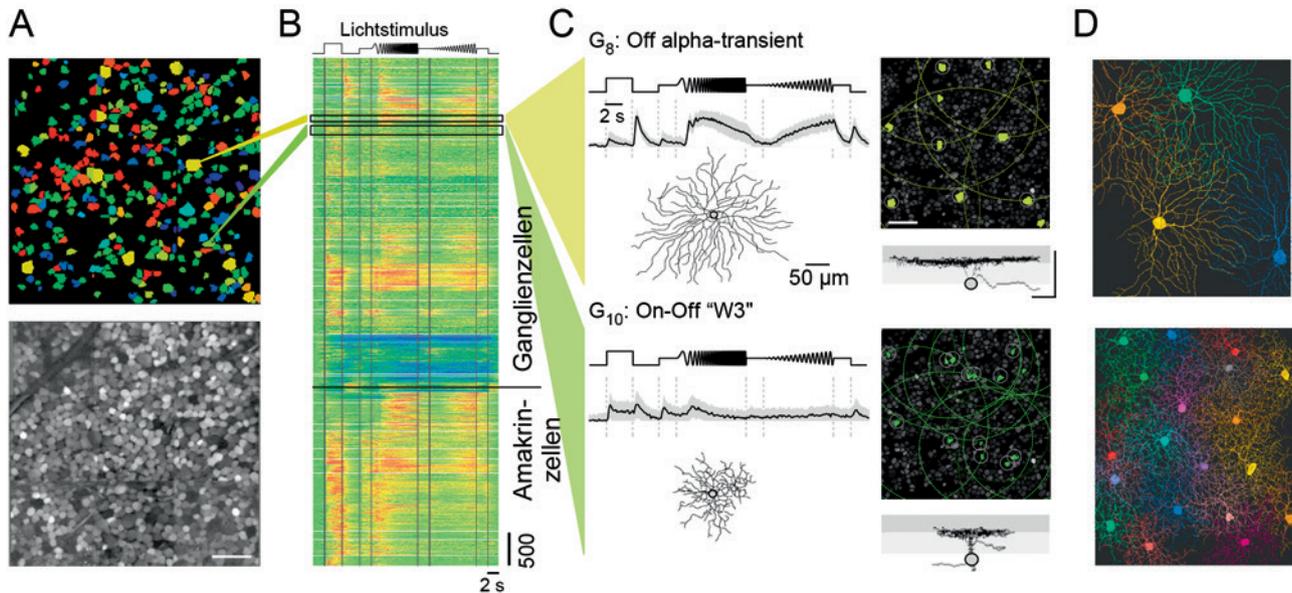


Abb. 3: Funktionelle und morphologische Charakterisierung von Ganglienzellen in der Netzhaut der Maus. **A:** Ganglienzellschicht einer lebenden Mäuseretina in Aufsicht: Die Farben markieren die verschiedenen funktionell definierten Ganglienzelltypen (oben), darunter ist derselbe Ausschnitt so gezeigt, wie er unter dem Zwei-Photonen-Mikroskop erscheint, wenn die Retina mit einem fluoreszierenden Aktivitätsindikator „gefärbt“ wurde. **B:** Lichtantworten von mehr als 11.000 Zellen; jeder Block stellt einen Zelltyp dar (rot zeigt hohe, blau geringe Aktivität an). Die Ganglienzellschicht enthält neben Ganglienzellen auch ca. ein Drittel Amakrinzellen. **C:** Lichtantworten (links oben), Zellkörperverteilung (rechts oben) sowie Morphologie in Aufsicht (links unten) und im Vertikalschnitt (rechts unten) von zwei Typen von Ganglienzellen: Die sogenannten transienten Off-alpha-Zellen reagieren sehr empfindlich auf jegliche Kontraständerung in ihrem rezeptiven Feld, während die On-Off „W3“-Zellen bevorzugt kleine dunkle Objekte signalisieren, die sich in der oberen Gesichtsfeldhälfte bewegen. **D:** Mosaik der beiden Ganglienzelltypen (aus C) in Aufsicht. Die Lücken an den Rändern der Bilder kommen dadurch zustande, dass die Somata der Zellen, die hier ihre Dendritenbäume haben, außerhalb des Gewebeblocks liegen und daher nicht rekonstruiert werden konnten. Modifizierte Abbildungen in A-C mit freundlicher Genehmigung aus (Baden et al., 2016); Abbildung in D von museum.eyewire.org mit freundlicher Genehmigung von S. Seung).

fluss der Amakrinzellen ist so stark, dass die Bipolarzellen auch ohne dendritischen Eingang antworten können (dann mit umgekehrtem Vorzeichen).

Neben Bipolarzelltypen mit klassischer Morphologie förderten die Analysen der letzten Jahre auch einige „Merkwürdigkeiten“ zu Tage, die nicht so recht ins Schema von Zellklassen zu passen scheinen: So gibt es beispielsweise in der Mäusenetzhaut eine Zelle, die zwar das genetische Profil einer Bipolarzelle aufweist und die Bipolarzell-typischen Bandsynapsen (*ribbons*) besitzt, aber zumindest im adulten Stadium über keine Dendriten verfügt und somit eigentlich eine „Monopolarzelle“ ist (Della Santina et al., 2016; Shekhar et al., 2016). Das Axonterminalsystem der sogenannten GluMI (*glutamatergic monopolar interneuron*) weist Ähnlichkeit mit Typ 1- und Typ 2-CBCs auf. Nicht ganz so extrem ist der kürzlich entdeckte Bipolarzelltyp X (Helmstaedter et al., 2013): Anders als ihre klassischen Kollegen, kontaktiert die CBCX nur sehr wenige Photorezeptoren gemessen an der Größe ihres Dendritenbaums (Behrens et al., 2016) (siehe letzte Zeile in Abb. 2A).

Ganglienzellen

Ähnliche Fortschritte konnten auch bei der Klassifikation der Ganglienzellen erzielt werden, wenn auch diese bei weitem noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden kann (Abb. 3). Ähnlich wie die Bipolarzellen, werden Ganglienzellen klassisch nach ihrer Antwort auf das An- oder Ausschalten von Licht in On-, Off- und On-Off-Typen unterteilt. Gleichzeitig zeigen viele Ganglienzelltypen aber auch komplexere Antwortmuster (siehe auch Gollisch and Meister, 2010): zum Beispiel reagiert ein Typ rasch und heftig auf jegliche Veränderung in dessen rezeptiven Feld (z. B. die Off alpha-transient-Zelle, siehe Abb. 3C,D, oben; van Wyk et al., 2009), während ein anderer Typ bevorzugt auf kleine dunkle „Objekte“ reagieren, die sich am Himmel bewegen (z. B. On-Off „W3“-Zelle, Abb. 3C,D, unten; Zhang et al., 2012). Während frühere Studien nur etwa 10 bis maximal 20 Ganglienzelltypen unterschieden, geht man heute davon aus, dass es mehrere Dutzend Ganglienzelltypen gibt (Sanes and Masland, 2015).

Morphologisch unterscheiden sich Ganglienzelltypen insbesondere hinsichtlich der IPL-Schicht, in die sie ihre Dendriten entsenden. Die Dendriten einiger Typen verzweigen sich nur innerhalb eines schmalen Bandes in einer spezifischen IPL-Tiefe (*monostratifiziert*), während andere Dendriten ausbilden, die in zwei Bändern enden (*bistratifiziert*) oder eher diffus stratifizieren. Anatomische Studien legten daher schon länger nahe, dass es deutlich mehr als 10 bis 20 Ganglienzelltypen geben muss (Sümbül et al., 2014). Die volle funktionelle Vielfalt der Ganglienzellen demonstrierte kürzlich eine physiologische Studie, die auf Kalzium-Aktivitätsmessungen mittels Zwei-Photonen-Mikroskopie basierte. Dort wurden die Antworten von mehr als 11.000 Zellen auf einen standardisierten Satz an visuellen Reizen aufgezeichnet und mit statistischen Verfahren analysiert (Abb. 3A-C). Die Ergebnisse weisen auf deutlich mehr als 30 Ganglienzelltypen in der Mäuse-netzhaut hin (Baden et al., 2016). Aktuelle anatomische Arbeiten bestätigen das entstehende Bild: Auf der Webseite museum.eyewire.org ist der Stand einer großangelegten Studie zugänglich, deren Ziel es ist, Ganglienzellen basierend auf einem EM-Datensatz zu rekonstruieren und morphologisch zu klassifizieren (Abb. 3D).

Um eine Verbindung zwischen funktionell und anatomisch definierten Zelltypen herzustellen, sind „Verbindungsdaten“ notwendig, beispielsweise lichtmikroskopisch rekonstruierte Zellen, die zuvor physiologisch gemessen wurden. Exemplarisch wurde dies bereits von Baden und Kollegen (Baden et al., 2016) durchgeführt; auf Grund der hohen Anzahl von Typen und der Variabilität zwischen den Exemplaren eines Typs wird für eine genaue Zuordnung aber ein weit größerer Datensatz benötigt. Nützlich könnte hierfür die Kombination von funktioneller Zwei-Photonen-Mikroskopie mit anschließender EM-Rekonstruktion des Gewebes sein (Briggman et al., 2011). Ebenfalls benötigt werden genauere Beschreibungen der Berechnungen, die bestimmte Ganglienzelltypen und ihre Schaltkreise durchführen. Während die Studie von Baden und Kollegen (Baden et al., 2016) einen „Fingerabdruck“ jeder Zelle liefert, ist damit natürlich keineswegs die vollständige Funktion des Zelltyps beschrieben. Für solche Beschreibungen sind in der Regel gezielte Einzelzellmessungen notwendig, die von der zunehmenden Verfügbarkeit genetisch veränderter Mauslinien profitieren, in denen bestimmte Zelltypen oder kleine Gruppen von Zelltypen genetisch markiert sind (z. B. Rousso et al., 2016).

Offen ist auch, ob sich die Anzahl der Ganglienzelltypen aufgrund von weiteren Datentypen, die mit anderen experimentellen Ansätzen generiert werden, weiter erhöht. Anders als für die Bipolarzelle (Abb. 2F), gibt es für die Ganglienzellen bisher keine umfassende Tran-

skriptom-Analyse, also der von den Zellen exprimierten Gene. Zu erwarten ist eine Erhöhung der Typenzahl allerdings eher nur in geringem Umfang, da viele der bereits beschriebenen Typen die geforderte „Mosaikeigenschaft“ von Netzhautzellen erfüllen (siehe z. B. Abb. 3D). Dies schließt nicht die Existenz spärlich verteilter oder nur regional präsen-ter Ganglienzelltypen aus (siehe auch Ausblick). Eine weitere offene Frage ist, ob sich die Ganglienzellen anhand ihrer Projektionsmuster weiter unterteilen lassen. Die Axone der Ganglienzellen projizieren in unterschiedlichste Gehirnareale, in der Maus sind das über 40 (Morin and Studholme, 2014). Im Zebrafisch konnte gezeigt werden, dass sich tatsächlich Zellen mit scheinbar identischer dendritischer Morphologie unterschiedlichen Projektionstypen im Gehirn zuordnen lassen (Robles et al., 2014).

Amakrinzellen

Über die Amakrinzellen ist bisher vergleichsweise wenig bekannt – dabei bilden diese mit mehr als 40 Typen vermutlich die vielfältigste Zellklasse der Retina (Masland, 2012). Ursprünglich dachte man, diese Klasse von Interneuronen besäße keine Axone – „amakrin“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet „ohne langen Fortsatz“. Tatsächlich haben die meisten Amakrinzellen keine Axone im klassischen Sinne; ihre Dendriten besitzen sowohl Eingangs- als auch Ausgangssynapsen. Je nach Zelltyp können diese Synapsen räumlich segregiert sein, oder sich auf demselben Dendritenast mischen. Eine Gruppe, die sogenannten polyaxonalen Amakrinzellen, besitzt aber auch echte Axone, und zwar gleich mehrere davon (Lin and Masland, 2006). Trotz der „gemischten“ Funktion der Fortsätze vieler Amakrinzellen sprechen wir der Einfachheit halber im Folgenden von „Dendriten“.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, wirken Amakrinzellen inhibitorisch, das heißt, sie unterdrücken die Aktivität anderer Neurone in der inneren Retina. Je nachdem, welchen hemmenden Neurotransmitter sie ausschütten (Glyzin oder GABA), werden sie grob in „glyzinerge“ und „GABAerge“ Zellen unterteilt. In Säugetieren sind die Dendritenbäume der glyzinerger Zellen meist klein (*narrow-field*), die der GABAergen Zellen eher groß (*wide-field*) – bei anderen Wirbeltieren kann das umgekehrt sein.

Wide-field Amakrinzellen können Signale über weite Distanzen übertragen; die hierzu gehörigen polyaxonalen Typen haben Axone, die mehrere Millimeter lang werden können (Lin and Masland, 2006). *Wide-field* Amakrinzellen sind für die räumlichen Verrechnung von visueller

Information wichtig. Beispielsweise spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der funktionellen Antwortvielfalt der Bipolarzellen (Eggers and Lukasiewicz, 2011; Franke et al., 2017). Im Gegensatz dazu transportieren *narrow-field* Amakrinzellen Signale vertikal durch die innere Retina, beispielsweise von der On- in die Off-Schicht der IPL oder andersherum (*cross-over inhibition*, Werblin, 2010). Ihre Aktivität hat ebenfalls Einfluss auf die funktionelle Vielfalt der Bipolarzellen: Sie regulieren die Stärke der GABAergen Inhibition, die auf die Bipolarzellen wirkt.

In beiden Gruppen von Amakrinzellen können zahlreiche weitere Zelltypen unterschieden werden (MacNeil and Masland, 1998). Die genaue Funktion der meisten ist allerdings völlig unklar, nicht zuletzt, weil Amakrinzellen auf Grund ihrer Lage in der inneren Retina und ihrer morphologischen Vielfalt bis vor Kurzem experimentell sehr schlecht zugänglich waren. Erst seit einigen Jahren können Amakrinzellen und ihre Funktion z. B. mittels Zwei-Photonen-Messungen (Euler et al., 2002) genauer untersucht werden. Diese Technik erlaubt direkte Messung von Aktivität in den Amakrinzellendriten, die wegen ihrer Doppelfunktion als synaptisches Ein- und Ausgangselement oft die eigentliche Verarbeitungseinheit (*computational unit*) der Zelle darstellen (*dendritic processing*, Euler and Denk, 2001).

Zu den besser untersuchten Amakrinzelltypen gehören die AII- und die A17-Amakrinzellen, die im Zentrum der Verarbeitung von Stäbchenphotorezeptorsignalen stehen (Bloomfield and Dacheux, 2001). Ebenfalls sehr gut untersucht ist die sogenannte *starburst*-Amakrinzelle (SAC), die eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Richtungsselektivität bestimmter Ganglienzellen spielt (Borst and Euler, 2011). Diese Ganglienzellen antworten am stärksten, wenn sich ein bewegter Reiz in einer bestimmten Richtung durch ihr rezeptives Feld bewegt, aber kaum, wenn die Bewegungsrichtung umgekehrt ist („Null-Richtung“). Diese Berechnung findet hauptsächlich in den vorgeschalteten SACs statt, und dort lokal in deren sternförmig angeordneten Dendritenästen: Jeder dieser Dendriten wird aktiv und schüttet GABA aus, wenn sich ein Reiz vom Zellkörper der SAC in Richtung Dendritenspitze bewegt (Euler et al., 2002). SACs sind asymmetrisch mit den richtungsselektiven Ganglienzellen verbunden (Briggman et al., 2011) und definieren damit deren Null-Richtung: SACs legen quasi ein Veto ein, d. h. hemmen die Aktivität, wenn sich ein Reiz in der „falschen“ Richtung über die Ganglienzelle bewegt. An der eigentlichen Richtungsberechnung in den SAC-Dendriten sind wahrscheinlich eine Reihe von Mechanismen beteiligt, darunter aktive Membrankanäle (Hausselt et al., 2007, die wechselseitige Hemmung im

SAC-Netzwerk (Ding et al., 2016) und möglicherweise auch zeitliche Differenzen im Bipolarzelleingang (Kim et al., 2014; Greene et al., 2016). Es gibt sogar Hinweise darauf, dass die SACs unterschiedlicher Säugerarten unterschiedliche Mechanismen implementieren (Ding et al., 2016).

Eine Besonderheit der Amakrinzellen ist, dass viele einen zweiten Neurotransmitter ausschütten, wie z. B. Dopamin oder verschiedene Neuropeptide. Hier kommt es zu der etwas bizarren Situation, dass eine Amakrinzelle sowohl einen inhibitorischen als auch einen exzitatorischen Transmitter verwendet – so z. B. bei den SACs (siehe oben) GABA und Acetylcholin oder bei den sogenannten vGluT3-Amakrinzellen Glyzin und Glutamat (Haverkamp and Wässle, 2004). Neuere Arbeiten an vGluT3-Amakrinzellen illustrieren, wie spezifisch und lokal Amakrinzellen in das Netzwerk der inneren Retina eingreifen können (Lee et al., 2014, 2015; Tien et al., 2016): Die Zellen stratifizieren in der Mitte der IPL und erhalten so synaptische Eingänge von On- und Off-Bipolarzellen. Sie sind an mindestens vier verschiedenen Schaltkreisen beteiligt: Sie hemmen mittels Glyzin Ganglienzellen, die bei homogenen Reizen antworten (*uniformity detectors*), und erregen mittels Glutamat drei andere Ganglienzelltypen, darunter die oben erwähnten richtungsselektiven Ganglienzellen.

Alle bisher genauer untersuchten Amakrinzellen spielten sehr spezifische Rollen in einem oder sogar mehreren Schaltkreisen. Ob das auch für die übrigen ungefähr 30 Typen gilt, ist unklar, auch da systematische, breit angelegte Studien wie die zu den Bipolar- und Ganglienzellen bisher fehlen. Da es aber eher unwahrscheinlich ist, dass die bisher 5 bis 10 untersuchten Typen zufällig die „interessantesten“ sind, erwarten wir in Bezug auf die funktionelle Vielfalt von Amakrinzellen viele spannende Erkenntnisse. Fortschritte im Bereich der Einzelzelltranskriptomik und der Anatomie auf der Basis großer EM-Datensätze lassen darauf hoffen, dass es bald möglich sein wird, auch diese schwer zu erfassende Zellklasse der Retina besser zu verstehen. Essenziell wird hier das Verständnis der Konnektivität sein, da die synaptischen Netzwerke, die Amakrinzellen mit Bipolar- und Ganglienzellen aber vor allem auch miteinander bilden, sehr komplex sein können.

Ausblick

Ungefähr einmal jede Dekade wird die Retina für „gelöst“ erklärt. Dieser Eindruck kommt vielleicht dadurch zustande, dass tatsächlich viel über das Modellsystem Retina bekannt ist, und es daher erscheint, als ob nun „nur

noch“ die Detailfragen ergänzt werden müssten. Aber gerade die Dichte des Wissens über die Netzhaut ermöglicht Fragen – wie z. B. nach generellen Prinzipien sensorischer Signalverarbeitung – in einer Tiefe anzugehen, die so in nur wenigen anderen Systemen möglich ist. Ein Beispiel ist hier der Stäbchenschaltkreis (Bloomfield and Dacheux, 2001), dessen Verschaltung und Funktion so umfassend beschrieben wurde, dass sich u. a. die Rolle molekularer Netzwerke in Zellkompartimenten (Grimes et al., 2010) auf die Gesamtfunktion des Stäbchen-Sehens im physiologischen Kontext untersuchen lassen. In anderen Worten, nur in einem grundsätzlichen „verstandenen“ System lassen sich die Prinzipien neuronaler Berechnungen auf zellulärer Ebene und im Kontext des lokalen Netzwerks im Detail verstehen. Verliert man die Besonderheiten der Netzhaut nicht aus dem Auge – wie z. B. die räumlichen Gegebenheiten, die ein vergleichsweise dünnes und transparentes Gewebe erfordern, oder das wahrscheinliche Fehlen von „echter“ synaptischer Plastizität zumindest im erwachsenen Zustand – so bietet sich die Retina in vielen Aspekten durchaus als ausgezeichnete „Blaupause“ für Schaltkreise und Berechnungen in anderen, komplexeren Teilen des Gehirns an.

Eine Frage, die bei der Retina eingehender untersucht ist als in den meisten anderen Systemen vergleichbarer Komplexität, ist die nach Zelltypen bzw. -klassen. Wie wir oben ausführlich diskutierten, findet derzeit durch neue technische Möglichkeiten eine interessante Entwicklung statt: So rückt auf der einen Seite eine komplette Aufstellung der „Bauteile“ eines Systems, einschließlich ihrer spezifischen Eigenschaften und Konnektivität, in greifbarer Nähe; auf der anderen Seite häufen sich die Fälle, bei denen die Typdefinition verschwimmt. Ein Beispiel ist hier die sogenannte JAM-B-Ganglienzelle (Kim et al., 2008). Ihre auffälligste morphologische Eigenschaft ist, dass ihre Dendriten in Bezug auf den Zellkörper in der dorsalen Retinahälfte asymmetrisch nach „unten“ in Richtung ventrale Retina deuten. Diese Asymmetrie verschwindet, je weiter ventral die Zellen lokalisiert sind. Funktionelle Arbeiten zeigen, dass die JAM-B-Zellen in der dorsalen Retina (schwach) richtungsselektiv antworten (Kim et al., 2008), während ihre Gegenstücke in der ventralen Retinahälfte dies kaum tun, sondern eher antagonistisch auf farbige Lichtreize reagieren (Joesch and Meister, 2016). Man geht davon aus, dass die JAM-B-Zellen genetisch einen Typ darstellen, der aber je nach Kontext (dorsal: asymmetrische Dendriten; ventral: starke Expression des blauen Sehpigments in den Zapfen) anders antwortet. Ob hier derselbe Typ von Ganglienzelle tatsächlich diese unterschiedliche Informationen aus dem oberen und unteren Gesichtsfeld der Maus an das Gehirn liefert, ist noch unklar. Allerdings

häufen sich die Hinweise dafür, dass auch weniger visuell orientierte Tiere wie Mäuse funktionell spezialisierte Netzhautbereiche besitzen (Baden et al., 2013; Bleckert et al., 2014).

Auch in Bezug auf die Amakrinzellen sind sicherlich noch Überraschungen zu erwarten; zum einen wegen ihrer morphologischen Vielfalt und der Tatsache, dass bisher jeder genauer untersuchte Amakrinzelltyp eine andere, sehr spezielle Funktion ausführt. Zum anderen, da Amakrinzellen je nach Kontext (z. B. Umgebungshelligkeit) sogar zwischen mehreren Funktionen hin- und herschalten können. Hier ist vor allem die AII-Amakrinzelle zu nennen, die bei schwachem Licht zentraler Knotenpunkt im primären Schaltkreis für Stäbchensignale ist (Bloomfield and Dacheux, 2001), und bei hellem Licht Teil eines Schaltkreises, der spezifisch auf sich nähernde, dunkle Objekte reagiert (looming detector, Münch et al., 2009).

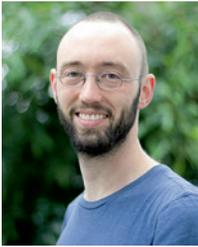
Zusammengefasst haben wir einen Überblick über Fortschritte im Bereich der Klassifikation der Zelltypen der Netzhaut gegeben und mögliche Richtungen aufgezeigt, in denen weitere Innovationen und spannende Ergebnisse zu erwarten sind.

Literatur

- Baden T., Berens P., Franke K., Román Rosón M., Bethge M., Euler T. (2016). The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* 529:345–350.
- Baden T., Schubert T., Chang L., Wei T., Zaichuk M., Wissinger B., Euler T. (2013). A tale of two retinal domains: near-optimal sampling of achromatic contrasts in natural scenes through asymmetric photoreceptor distribution. *Neuron* 80:1206–1217.
- Behrens C., Schubert T., Haverkamp S., Euler T. (2016). Connectivity map of bipolar cells and photoreceptors in the mouse retina. *eLife* doi: 10.7554/eLife.20041.
- Bleckert A., Schwartz GW, Turner MH, Rieke F., Wong ROL (2014). Visual space is represented by nonmatching topographies of distinct mouse retinal ganglion cell types. *Curr Biol* 24:310–315.
- Bloomfield SA, Dacheux RF (2001). Rod vision: Pathways and processing in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 20:351–384.
- Borst A., Euler T. (2011). Seeing things in motion: models, circuits, and mechanisms. *Neuron* 71:974–994.
- Briggman KL, Helmstaedter M., Denk W. (2011). Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471:183–188.
- Della Santina L., Kuo SP, Yoshimatsu T., Okawa H., Suzuki SC, Hoon M., Tsuboyama K., Rieke F., Wong ROL (2016). Glutamatergic Monopolar Interneurons Provide a Novel Pathway of Excitation in the Mouse Retina. *Curr Biol* 26(15):2070-2077.
- Ding H., Smith RG, Poleg-Polsky A., Diamond JS, Briggman KL (2016). Species-specific wiring for direction selectivity in the mammalian retina. *Nature* 535:105–110.

- Eggers ED, Lukasiewicz PD (2011). Multiple pathways of inhibition shape bipolar cell responses in the retina. *Vis Neurosci* 28:95–108.
- Euler T., Denk W. (2001). Dendritic processing. *Curr Opin Neurobiol* 11:415–422.
- Euler T., Detwiler PB, Denk W. (2002). Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* 418:845–852.
- Euler T., Haverkamp S., Schubert T., Baden T. (2014). Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. *Nat Rev Neurosci* 15:507–519.
- Franke K., Berens P., Schubert T., Bethge M., Euler T., Baden T. (2017). Balanced excitation and inhibition decorrelates visual feature representation in the mammalian inner retina. *Nature* 542:439–444.
- Ghosh KK, Bujan S., Haverkamp S., Feigenspan A., Wässle H. (2004). Types of Bipolar Cells in the Mouse Retina. *J Comp Neurol* 469:70–82.
- Gollisch T., Meister M. (2010). Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron* 65:150–164.
- Greene MJ, Kim JS, Seung HS (2016). Analogous Convergence of Sustained and Transient Inputs in Parallel On and Off Pathways for Retinal Motion Computation. *Cell Rep*:1892–1900.
- Grimes WN, Zhang J., Graydon CW, Kachar B., Diamond JS (2010). Retinal Parallel Processors: More than 100 Independent Microcircuits Operate within a Single Interneuron. *Neuron* 65:873–885.
- Hausselet SE, Euler T., Detwiler PB, Denk W. (2007). A Dendrite-Autonomous Mechanism for Direction Selectivity in Retinal Starburst Amacrine Cells. *PLoS Biol* 5:e185.
- Haverkamp S., Wässle H. (2004). Characterization of an amacrine cell type of the mammalian retina immunoreactive for vesicular glutamate transporter 3. *J Comp Neurol* 468:251–263.
- Helmstaedter M., Briggman KL, Turaga SC, Jain V., Seung HS, Denk W. (2013). Connectomic reconstruction of the inner plexiform layer in the mouse retina. *Nature* 500:168–174.
- Joesch M., Meister M. (2016). A neuronal circuit for colour vision based on rod–cone opponency. *Nature*:1–15.
- Kim I-J, Zhang Y., Yamagata M., Meister M., Sanes JR (2008). Molecular identification of a retinal cell type that responds to upward motion. *Nature* 452:478–482.
- Kim JS, Greene MJ, Zlateski A., Lee K., Richardson M., Turaga SC, Purcaro M., Balkam M., Robinson A., Behabadi BF, Campos M., Denk W., Seung HS (2014). Space-time wiring specificity supports direction selectivity in the retina. *Nature* 509:331–336.
- Kolb H., Marshak DW (2003). The midget pathway of the primate retina. *Doc Ophthalmology* 106:67–81.
- Lee S., Chen L., Chen M., Ye M., Seal RP, Zhou ZJ (2014). An Unconventional Glutamatergic Circuit in the Retina Formed by vGluT3 Amacrine Cells. *Neuron* 84:708–715.
- Lee S., Zhang Y., Chen M., Zhou ZJ (2015). Segregated Glycine-Glutamate Co-transmission from vGluT3 Amacrine Cells to Contrast-Suppressed and Contrast-Enhanced Retinal Circuits. *Neuron* 90:27–34.
- Lin B., Masland RH (2006). Populations of wide-field amacrine cells in the mouse retina. *J Comp Neurol* 499:797–809.
- MacNeil MA, Masland RH (1998). Extreme diversity among amacrine cells: Implications for function. *Neuron* 20:971–982.
- Macosko EZ, Basu A., Satija R., Nemes J., Shekhar K., Goldman M., Tirosh I., Bialas AR, Kamitaki N., Martersteck EM, Trombetta JJ, Weitz DA, Sanes JR, Shalek AK, Regev A., McC Carroll SA (2015). Highly Parallel Genome-wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets. *Cell* 161:1202–1214.
- Masland RH (2012). The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron* 76:266–280.
- Mataruga A., Kremmer E., Müller F. (2007). Type 3a and type 3b OFF cone bipolar cells provide for the alternative rod pathway in the mouse retina. *J Comp Neurol* 502:1123–1137.
- Morin LP, Studholme KM (2014). Retinofugal projections in the mouse. *J Comp Neurol* 522:3733–3753.
- Münch TA, da Silveira RA, Siebert S., Viney TJ, Awatramani GB, Roska B. (2009). Approach sensitivity in the retina processed by a multifunctional neural circuit. *Nat Neurosci* 12:1308–1316.
- Pang J-J, Gao F., Wu SM (2012). Ionotropic glutamate receptors mediate OFF responses in light-adapted ON bipolar cells. *Vision Res* 68:48–58.
- Robles E., Laurell E., Baier H. (2014). The retinal projectome reveals brain-area-specific visual representations generated by ganglion cell diversity. *Curr Biol* 24:2085–2096.
- Rousso DLL, Qiao M., Kagan RDD, Yamagata M., Palmiter RDD, Sanes JRR (2016). Two Pairs of ON and OFF Retinal Ganglion Cells Are Defined by Intersectoral Patterns of Transcription Factor Expression. *Cell Rep*:1–15.
- Sanes JR, Masland RH (2015). The Types of Retinal Ganglion Cells: Current Status and Implications for Neuronal Classification. *Annu Rev Neurosci* 38:221–246.
- Seung HS, Sümbül U. (2014). Neuronal Cell Types and Connectivity: Lessons from the Retina. *Neuron* 83:1262–1272.
- Shekhar K., Lapan SW, Whitney IE, Tran NM, Macosko EZ, Kowalczyk M., Adiconis X., Levin JZ, Nemes J., Goldman M., McC Carroll SA, Cepko CL, Regev A., Sanes JR (2016). Comprehensive Classification of Retinal Bipolar Neurons by Single-Cell Transcriptomics. *Cell* 166:1308–1323.e30.
- Sümbül U., Song S., McCulloch K., Becker M., Lin B., Sanes JR, Masland RH, Seung HS, Sumbul U. (2014). A genetic and computational approach to structurally classify neuronal types. *Nat Commun* 5:3512.
- Tartuferi F. (1887). Sull'anatomia della retina. *Int Monatschrift für Anat und Physiol*:421–441.
- Tien N-W, Kim T., Kerschensteiner D. (2016). Target-Specific Glycinergic Transmission from vGluT3-Expressing Amacrine Cells Shapes Suppressive Contrast Responses in the Retina. *Cell Rep* 15:1369–1375.
- van Wyk M., Wässle H., Taylor WR (2009). Receptive field properties of ON- and OFF-ganglion cells in the mouse retina. *Vis Neurosci* 26:297–308.
- Wässle H., Puller C., Müller F., Haverkamp S. (2009). Cone contacts, mosaics, and territories of bipolar cells in the mouse retina. *J Neurosci* 29:106–117.
- Werblin FS (2010). Six different roles for crossover inhibition in the retina: correcting the nonlinearities of synaptic transmission. *Vis Neurosci* 27:1–8.
- Zhang Y., Kim I-J, Sanes JR, Meister M. (2012). The most numerous ganglion cell type of the mouse retina is a selective feature detector. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109:E2391-8.

Autoreninformationen



Philipp Berens
Forschungsinstitut für Augenheilkunde /
Bernstein Center for Computational
Neuroscience / Centrum für Integrative
Neurowissenschaften
Otfried-Müller-Str. 25
72076 Tübingen
Tel: +49-7071-2988833
Mail: philipp.berens@uni-tuebingen.de

Philipp Berens ist Gruppenleiter für „Neural Data Science for Vision Research“ am Forschungsinstitut für Augenheilkunde der Universität Tübingen und ist mit dem Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience und dem Centrum für Integrative Neurowissenschaften der Universität Tübingen affiliert. Er promovierte am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen und am Baylor College of Medicine in Houston. Er war Postdoktorand am Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience in Tübingen.



Thomas Euler
Forschungsinstitut für Augenheilkunde /
Bernstein Center for Computational
Neuroscience / Centrum für Integrative
Neurowissenschaften
Otfried-Müller-Str. 25
72076 Tübingen
Tel: +49-7071-2985028
Mail: thomas.euler@uni-tuebingen.de

Thomas Euler ist seit 2009 Professor für „Ophthalmic Research“ am Forschungsinstitut für Augenheilkunde und am Centrum für Integrative Neurowissenschaften (CIN) der Universität Tübingen und ist mit dem Bernstein Zentrum für Computational Neuroscience affiliert. Er promovierte an der Universität in Mainz und am Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt, war Postdoktorand am Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School in Boston, USA, und am Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung in Heidelberg, wo er später Gruppenleiter wurde.