

Übersichtsartikel

Giordano Ramos-Traslosheros, Miriam Henning und Marion Silies*

Bewegungssehen: Zellen, Schaltkreise und Algorithmen

<https://doi.org/10.1515/nf-2017-0028>

Zusammenfassung: Für viele Tiere ist die Verarbeitung visueller Reize und insbesondere Bewegungsreize von elementarer Bedeutung. Das Bewegungssehen beruht auf dem Vergleich von Lichtsignalen in Raum und Zeit. Zu verstehen, wie neuronale Netzwerke dies erreichen, gilt als Paradigma für die Durchführung spezifischer Rechnungen im Gehirn. Wir werden klassische Modelle des Bewegungssehens vorstellen und Einblicke in die Schaltkreise des Bewegungssehens in *Drosophila* geben. Direkte physiologische Messungen richtungsselektiver Zellen haben neue Erkenntnisse zur Umsetzung der Algorithmen des Bewegungssehens geliefert. Diese legen eine Kombination zweier Mechanismen nahe: Eine nicht-lineare Verstärkung von Bewegung in eine Richtung, sowie die Suppression von Bewegung in die entgegengesetzte Richtung. Diese Erkenntnisse und eine funktionelle Analyse der neuronalen Komponenten des Bewegungssehens ergeben, dass die Verarbeitung von Bewegungsreizen komplizierter ist als lange angenommen. Darauf aufbauend haben wir die Gelegenheit, die Eigenschaften grundlegender, aber komplexer Schaltkreise im Detail zu verstehen.

Schlüsselwörter: Bewegungssehen; *Drosophila*; Neurogenetik; neuronale Schaltkreise; visuelles System

Einleitung

Die Umgebung, in der wir leben, verändert sich stetig, und viele Objekte sind in ständiger Bewegung. Visuelle Bewegungsreize stammen von sich bewegenden Objekten, aber entstehen auch, wenn wir uns selbst bewegen und sich dabei die gesamte Szenerie an unseren Augen vorbei bewegt. Die visuelle Wahrnehmung von Bewegungsreizen ist eine wichtige sensorische Eigenschaft vieler Tiere. Ein Bewegungsreiz kann zum Beispiel auf eine herannahende Gefahr wie z. B. einen Fressfeind hinweisen, aber auch von einem Beutetier erzeugt werden, oder zur Partnererkennung dienen. In einer statischen Umgebung helfen uns die aus unseren eigenen Bewegungen resultierenden visuellen Reize, sicher durch die Umwelt zu navigieren.

Die beschriebenen Beispiele veranschaulichen, wie Bewegung lokal sein kann, z. B. wenn ein Insekt an unserem Auge vorbeifliegt, oder global, wenn sich der gesamte Raum relativ zu uns bewegt. Globale und lokale Bewegungsreize sind dahingehend miteinander verwandt, dass sich globale Bewegung aus der Bewegung lokaler Elemente einer Szene zusammensetzt. Wenn das visuelle System also lokale Bewegung wahrnehmen kann, und diese global verbindet, kann der Organismus auf lokale und globale Bewegungsreize reagieren. Der kleinste wahrnehmbare Bewegungsreiz kann im Rahmen der Auflösung des Sehsystems von zwei benachbarten Punkten im Raum generiert werden. Die Einheit, welche diese kleinsten Bewegungen detektieren kann, nennt man elementaren Bewegungsdetektor (*elementary motion detector*, EMD). Auf dieser Ebene muss das visuelle System Helligkeitsunterschiede in Raum und Zeit extrahieren und daraus ein richtungsselektives Signal generieren, ein Markenzeichen des Bewegungssehens. Dem entsprechend besitzt jeder EMD eine Bewegungsrichtung auf die er am stärksten reagiert, die sogenannte bevorzugte Richtung (*preferred direction*, PD).

Wie können Sehsysteme lokale Bewegung detektieren? Im Nervensystem muss ein EMD so verankert sein, dass die ausgehenden Nervenzellen richtungsselektiv sind und damit lokale Bewegung detektieren. Die Suche nach

*Korrespondenzautor: Marion Silies, European Neuroscience Institute Göttingen (ENI), University Medical Center Göttingen, Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen, Deutschland, E-Mail: m.silies@eni-g.de, Web: www.silieslab.com

Giordano Ramos-Traslosheros, European Neuroscience Institute Göttingen (ENI), University Medical Center Göttingen, Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen, Deutschland; International Max Planck Research School Neuroscience, University of Göttingen, Göttingen, Deutschland, E-Mail: l.ramos@eni-g.de

Miriam Henning, European Neuroscience Institute Göttingen (ENI), University Medical Center Göttingen, Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen, Deutschland, E-Mail: m.henning@eni-g.de

den Algorithmen und den zugrunde liegenden neuronalen Schaltkreisen, mithilfe derer die Richtung von Bewegung berechnet werden kann, wurde lange als Frage betrachtet, die Erkenntnisse über grundlegende Funktionen des Nervensystems liefern kann. Da das Sehen von Bewegung für das Verhalten vieler Tiere relevant ist, wurde es in sehr unterschiedlichen Arten, wie z. B. Affen, Katzen und Mäusen, aber auch in verschiedenen Insektenarten, wie z. B. der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, untersucht. In diesem Artikel betrachten wir vor allem neueste Erkenntnisse zum Bewegungssehen in *Drosophila*.

Klassische Modelle des Bewegungssehens

Der Frage, wie biologische Systeme Bewegungssignale extrahieren können, wurde seit den 50er Jahren viel Beachtung geschenkt (Übersichtsartikel in Borst und Euler, 2011). Das erste bekannte algorithmische Modell zur Erklärung richtungsselektiver Antworten entstand auf Grundlage von Verhaltensexperimenten, in denen sogenannte optomotorische Antworten des Käfers *Chlorophanus* auf Bewegungsreize gemessen wurden (Hassenstein und Reichardt, 1956). Das daraus resultierende Modell, das als Hassenstein-Reichardt-Correlator (HRC) bekannt wurde, legte die Grundlage für nachfolgende Studien in anderen Arten, welche die Eigenschaften des Modells weiter verfeinerten. Der HRC schlägt vor, wie zwei räumlich getrennte visuelle Signale, die durch lokale Bewegung über benachbarte Punkte im Raum entstehen, miteinander verglichen werden können. Dies geschieht durch die zeitliche Verzögerung eines der Signale. Das Modell berücksichtigt somit den räumlichen und zeitlichen Abstand zweier Signale und damit eine fundamentale Eigenschaft jedes Bewegungsreizes. Das Modell kombiniert oder korreliert diese beiden Signale dann in nicht-linearer Weise (Abbildung 1A).

Ein EMD, welcher selektiv auf Bewegung von links nach rechts reagiert, wird das Signal, das zunächst durch einen Punkt im Raum generiert wird, relativ zum rechts daneben liegenden Signal zeitlich verzögern (Abbildung 1A). Aufgrund dieser Verzögerung überlappen die Signale, die ein sich in die präferierte Richtung (hier: nach rechts) bewegendes Objekt hervorruft. Eine zusätzliche nicht-lineare Verstärkung der zusammentreffenden Signale sorgt für ein deutliches Signal am Ausgang des EMDs. Wenn sich ein Objekt jedoch in die nicht-präferierte Richtung (*null direction*, ND) bewegt, sorgt die zeitliche Verzögerung dafür, dass die Signale am Ausgang des EMDs nicht zusam-

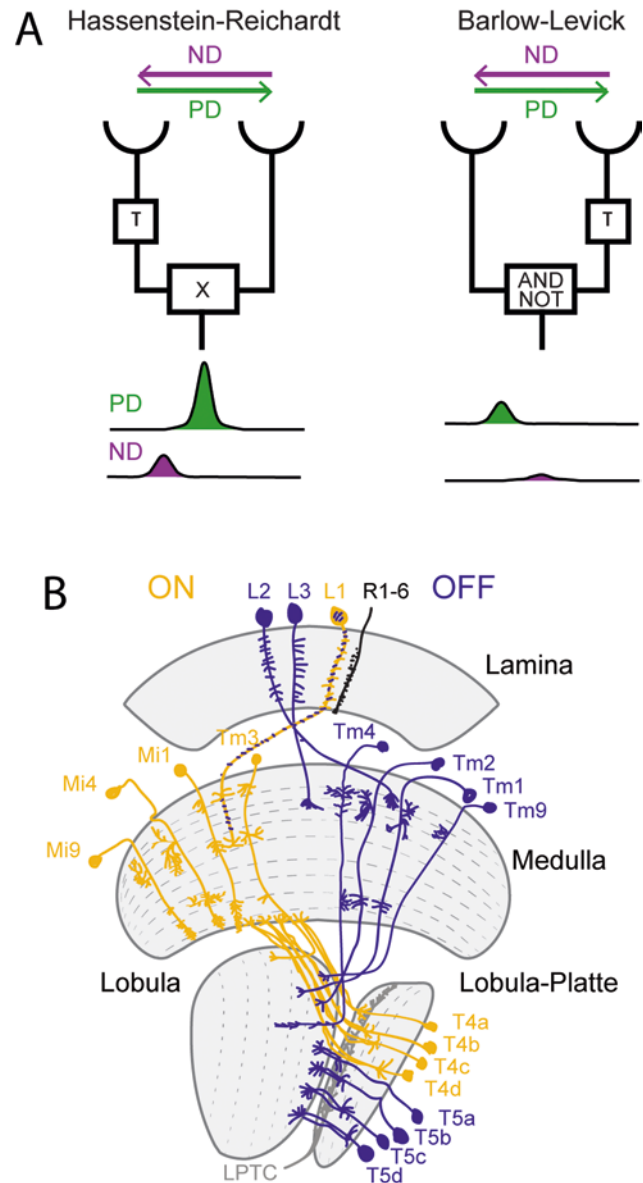


Abb. 1: A. Zwei Modelle des Bewegungssehens. Links: Der Hassenstein – Reichardt -Correlator (HRC) korreliert Signale von zwei benachbarten Punkten, nachdem ein Signal zeitlich verzögert (τ) wurde. Das Ergebnis ist ein richtungsselektives Signal. Signale, die sich in die bevorzugte Richtung (PD) des Detektors bewegen, werden nicht-linear amplifiziert (grünes Signal). Rechts: Das Barlow -Levick -Modell (BLM) vergleicht zwei Signale im Raum durch eine logische AND NOT – Operation, nachdem ein Signal zeitlich verzögert wurde. Das Ergebnis ist wieder ein richtungsselektives Signal, hier wird jedoch die Bewegung in die sogenannte Null-Richtung (ND) supprimiert (violett Signal). B. Schematische Zeichnung des visuellen Systems der Fliege und der elementaren Schaltkreise des Bewegungssehens. Gezeigt werden ausgewählte Neurone der ON (gelb) und OFF (blau) Kanäle, die entweder verhaltensrelevant sind, oder für richtungsselektive Signale der T4/T5- Neurone notwendig sind. Für Details, siehe Text.

mentreffen. Somit entsteht durch die Korrelation kein Bewegungssignal (Abbildung 1A). Zusammengefasst macht das HRC Modell spezifische Vorhersagen darüber, wie aus zwei Eingangssignalen ein richtungsselektives Signal generiert werden kann (Übersichtsartikel in Borst und Euler, 2011; Silies et al., 2014).

Der HRC beruht dabei auf einer nicht-linearen Verstärkung der Eingangssignale, welche durch exzitatorische Feedforward-Kontrolle entsteht. Ein anderes Modell, welches dazu im Kontrast steht, aber ebenfalls die Entstehung richtungsselektiver Signale erklären kann und in den 60er Jahren beschrieben wurde, beruht stattdessen auf inhibitorischen neuronalen Vorgängen und damit einer Suppression von Signalen. Dieses sogenannte Barlow-Levick-Modell (BLM) wurde entwickelt um Richtungsselektivität in der Netzhaut von Vertebraten zu erklären (Barlow und Levick, 1965). Wie der HRC beruht das BLM auch auf einem Vergleich von Signalen, die von zwei benachbarten Punkten im Raum stammen. Auch hier wird eines der Signale zeitlich verzögert, bevor die beiden Signale nicht-linear miteinander kombiniert werden. Im Gegensatz zum HRC werden die beiden Signale allerdings durch eine AND-NOT Operation miteinander kombiniert, sodass nur dann ein Ausgangssignal entsteht, wenn kein zeitlich verzögertes Signal das andere Signal auslöschen kann (Abbildung 1A). Wenn wir erneut das Beispiel eines EMDs mit einer Präferenz für Bewegung nach rechts betrachten, beschreibt das BLM die Antwort auf Bewegungsreize wie folgt: Für die ND-Bewegung (also Bewegung nach links) wird zunächst ein Signal generiert, welches verzögert wird und somit mit dem danach entstehenden Signal zeitlich überlappt. Diese Überlappung bewirkt die Aufhebung des zweiten Signals durch Inhibition. In der präferierten Richtung des EMDs wird das nicht-verzögerte, exzitatorische Signal zunächst am Ausgang des EMDs ankommen und damit der Inhibition entkommen. Das Ergebnis dieser Operation ist ebenfalls ein richtungsselektives Signal.

Der HRC gewann zunächst weitreichende Akzeptanz durch Arbeiten in Insekten, da er sowohl Verhaltensantworten als auch neuronale Antworten erfolgreich vorherzusagen konnte. Ein Beispiel sind die Antworten auf sich bewegende Streifenmuster. Dort ist der HRC nicht auf die Geschwindigkeit, sondern auf die temporäre Frequenz (oder Kontrastfrequenz) der Muster abgestimmt (also die Rate der lokalen Kontrastveränderungen). In unterschiedlichen Fliegenarten konnte nämlich gezeigt werden, dass die Verhaltensantworten auf sich bewegende Streifenmuster mit unterschiedlicher Breite (Musterwellenlänge) identisch war, so lange die Kontrastfrequenz beibehalten wurde (Buchner, 1976; Eckert, 1973; Götz, 1964; Reichardt,

1987). Der HRC hat somit eine optimale Geschwindigkeit, welche linear von der räumlichen Musterwellenlänge abhängig ist. Diese Hypothese wurde weiter durch elektrophysiologische Ableitungen an den Tangentialzellen der Lobula-Platte (*lobula plate tangential cells*, LPTCs) in Schmeißfliegen (Egelhaaf und Reichardt, 1987; Hausen, 1982; Hengstenberg et al., 1982) und Fruchtfliegen unterstützt (Joesch et al., 2008; Schnell et al., 2010). Bei den LPTCs handelt es sich um Zellen mit weiten rezeptiven Feldern, welche Information von mehreren eingehenden EMDs integrieren.

Die oben beschriebenen (und weitere) Eigenschaften der Bewegungsdetektion wurden experimentell in verschiedenen Arten wie Fliegen, Katzen und Menschen bestätigt, was zur Beliebtheit des HRC beitrug (Borst und Egelhaaf, 1989). In Menschen wurde ein anderes Modell, das *Motion Energy Modell*, zwar bevorzugt (Adelson und Bergen, 1985), dieses kann dem HRC allerdings algorithmisch angeglichen werden (van Santen und Sperling, 1985). Eine neuere Erweiterung des HRC Modells konnte Verhaltensantworten der *Anolis* Eidechse auf visuelle Reize beschreiben (Fleishman und Pallus, 2010).

Im Gegensatz dazu war das BLM lange das favorisierte Modell, um Bewegungsantworten in der Netzhaut von Wirbeltieren zu beschreiben. Barlow und Levick (1965) schrieben die Richtungsselektivität der Ganglienzellen in der Netzhaut der ND – Inhibition zu. Diese Hypothese wurde vor allem dadurch unterstützt, dass diese Ganglienzellen ihre Richtungsselektivität durch pharmakologische Hemmung inhibitorischer, GABAerger Signalwege verloren (Caldwell und Daw, 1978; Wyatt und Day, 1976). Weitere Experimente identifizierten bestimmte Amakrinzellen in der Netzhaut als Quelle dieser GABAergen Inhibition, die *starburst amacrine cells* (Amthor et al., 2002; Yoshida et al., 2001).

Eine Vielzahl von Studien führten also zur Dominanz des HRC zur Beschreibung von Bewegungsdetektion in Insekten, und des BLM zur Beschreibung von Bewegungsdetektion in Wirbeltieren. Interessanterweise zeigen neuere Arbeiten jedoch, dass tatsächlich beide Systeme eine Kombination beider Algorithmen benutzen (Fisher et al., 2015b; Haag et al., 2016; Leong et al., 2016, siehe unten). Nachfolgend werden wir zunächst beschreiben, wie die Schaltkreise des Bewegungssehens in der Fruchtfliege *Drosophila* identifiziert wurden. Wir werden dann diskutieren, wie auf Basis der Kenntnisse bestimmter Schaltkreiselemente die Implementation bestimmter Algorithmen direkt am Ausgang eines EMDs getestet werden konnte. Abschließend werden wir die Ergebnisse dieser Experimente und deren Bedeutung für die mechanistische Implementation eines EMDs beleuchten.

Netzwerke des Bewegungssehens

Obwohl algorithmische Modelle des Bewegungssehens seit Jahrzehnten existierten, blieben die zugrunde liegenden neuronalen Schaltkreise lange unbekannt. Dies änderte sich erst mit der Entwicklung genetischer Werkzeuge zur Untersuchung der Funktion von Netzwerken, allen voran in *Drosophila*. Die Anatomie vieler Neurone des visuellen Systems war bereits in außerordentlichem Detail (Fischbach und Dittrich, 1989) und bis hin zur individuellen Synapsen beschrieben worden (Meinertzhagen und O’Neil, 1991; Takemura et al., 2008; 2017).

Das visuelle System in Drosophila melanogaster. Das visuelle System der Fliegen gliedert sich in die Retina und drei optische Ganglien: Die Lamina, die Medulla und den Lobulakomplex, letzterer bestehend aus Lobula und Lobula-Platte (Abbildung 1B). Die Retina ist in 800 Einheiten unterteilt, die Ommatidien. Jedes Ommatidium enthält acht Photorezeptoren, von denen die äußeren sechs (R1-R6) das Breitbandspektrum-Rhodopsin Rh1 exprimieren, welches für das Bewegungssehen notwendig ist (Heisenberg und Buchner, 1977). Alle R1-R6 Zellen, die denselben Punkt im Raum sehen, projizieren auf ein gemeinsames Ziel in der Lamina und dort vor allem auf die L1-L3 Neurone. Benachbarte Punkte im Raum werden von benachbarten Zellen in der Lamina kodiert, welche somit ein retinotopisches Bild erzeugen. Diese parallele, säulenförmige Anordnung ist in der Medulla fortgesetzt, wo mehr als 60 unterschiedliche Zelltypen Informationen an den Lobulakomplex weiterleiten.

Genetische Methoden zur Kartierung von neuronalen Schaltkreisen. Die größten Fortschritte in der Analyse visueller Schaltkreise kamen mit der Möglichkeit, Neurone im Fliegengehirn spezifisch manipulieren zu können. Dies beinhaltete zum einen die Entwicklung genetischer Werkzeuge zur Messung und Manipulation neuronaler Aktivität, und zum anderen die Möglichkeit, diese Werkzeuge spezifisch im Gehirn exprimieren zu können. In *Drosophila* existieren sogenannte Treiber-Linien, welche die Expression von Transgenen in bestimmten Nervenzellen kontrollieren. In den letzten Jahren wurden Zehntausende Treiber-Linien entwickelt, welche genetische Werkzeuge in jedem beliebigen Muster exprimieren können (Gohl et al., 2011; Jenett et al., 2012). Die optimale Spezifität ist die Expression in einzelnen Zelltypen oder sogar einzelnen Nervenzellen, aber die Expressionmuster einzelner Gene, Enhancer oder Promotoren sind meist breiter als das. Daher wurden auf booleschen Operationen beruhende Strategien entwickelt, welche die Expressionmuster verfeinern können

(Gohl et al., 2011; Luan et al., 2006; Pfeiffer et al., 2010). Damit ist es im Prinzip möglich, genetisch auf jede einzelne Nervenzelle oder jeden Zelltypen im Gehirn der Fliege zu zugreifen. Dazu gehören auch die rund 100 Zelltypen des visuellen Systems.

Die Werkzeuge, die mit dieser Spezifität exprimiert werden können, beinhalten Gene wie das *green fluorescent protein* (GFP), welches z. B. alle Zellen einer Treiber-Linie markieren kann, um deren Expressionsmuster zu visualisieren, oder in einzelnen Zellen exprimiert zur Beschreibung der dendritischen Verzweigung dient. Andere Beispiele sind fluoreszierende Moleküle, die zur Messung neuronaler Aktivität genutzt werden können. So dienen z. B. genetisch kodierte Kalzium-Indikatoren (e.g. GCaMP6, Chen et al., 2014), Synapto-pHluorine (Miesenböck et al., 1998), oder genetisch kodierte Spannungsindikatoren (e.g. ASAP2, Yang et al., 2016) zur Messung unterschiedlicher Parameter neuronaler Aktivität, wie beispielsweise intrazellulärer Kalziumsignale, der Freisetzung neuronaler Vesikel oder der Membranspannung. Zusätzlich gibt es genetische Werkzeuge, mit denen man die Aktivität von Neuronen manipulieren kann. Beliebte sind Gene, welche neuronale Aktivität inaktivieren, indem sie die Zelle hyperpolarisieren oder das Recycling der Vesikel unterbinden (Simpson, 2009). Beispiele zur ektopischen Aktivierung von Neuronen liefern optogenetische Werkzeuge, darunter Channelrhodopsin oder Chrimson (Klapoetke et al., 2014; Mattis et al., 2011). In Analogie zu molekulargenetischen Studien lässt sich so auf Schaltkreisebene testen, ob eine Zelle notwendig oder hinreichend für eine bestimmte Aufgabe ist.

EMD – Schaltkreise. Mithilfe immer spezifischerer genetischer Werkzeuge konnten die elementaren Schaltkreise des Bewegungssehens identifiziert werden. In Verhaltensexperimenten, in denen einzelne Nervenzellen genetisch ausgeschaltet wurden, konnten Zelltypen identifiziert werden, die für das Bewegungssehen notwendig sind. Dadurch wurde gezeigt, dass es zwei unterschiedliche „ON“ und „OFF“ Kanäle gibt, die jeweils für Antworten auf sich bewegende helle (ON) oder dunkle (OFF) Reize notwendig sind. Diese Schaltkreise divergieren direkt hinter den R1-R6 Photorezeptoren. Dort liefern die Lamina-Neurone L1 Informationen für den ON – Signalweg, während die L2- und L3 – Zellen Informationen an den OFF – Signalweg weitergeben (Clark et al., 2011; Joesch et al., 2010; Silies et al., 2013) (Abbildung 1B). Blockiert man die synaptische Aktivität von L1 und L2, oder L1 und L3, verliert die Fliege alle Verhaltensantworten auf Bewegungsreize. Diese Zellen sind also notwendig für das Bewegungssehen (Clark et al., 2011; Rister et al., 2007; Silies et al., 2013). Zwei Sy-

napsen später im Lobulakomplex befinden sich die ersten richtungsselektiven Nervenzellen: T4 – Neurone antworten spezifisch auf sich bewegende ON-Reize, während T5-Neurone auf OFF – Reize antworten (Abbildung 1B). Beide Zelltypen treten in vier unterschiedlichen Subtypen mit Spezialisierung auf jeweils eine der vier kardinalen Bewegungsrichtungen auf: rückwärts, vorwärts, aufwärts und abwärts (Maisak et al., 2013). Eine genetische Hemmung der T4- und T5-Neurone führt zum Verlust von Verhaltensantworten der Fliege auf Bewegungsreize und positioniert diese Zellen somit am Ausgang der EMDs in den ON- und OFF – Signalwegen (Maisak et al., 2013; Strother et al., 2017). Diese Daten suggerieren auch ein relativ einfaches eins-zu-eins Verhältnis zwischen einem Zelltyp im visuellen System und dessen funktionaler Rolle. Wenn zum Beispiel L1 – Neurone alle eingehenden Informationen in den ON-EMD liefern und T4-Neurone die richtungsselektiven Zellen am Ausgang des EMDs sind, benötigen wir im Prinzip nur zwei Interneurone mit unterschiedlichen zeitlichen Filtereigenschaften, welche L1- mit T4 – Neuronen verbinden. Diese Konfiguration könnte die in den EMD – Modellen beschriebenen Rechenoperationen implementieren. Kandidaten für diese Interneurone lieferten auf elektronenmikroskopischen Daten beruhende Rekonstruktionen. Diese identifizierten die Neurone, welche die meisten synaptischen Verbindungen mit L1 und T4 aufweisen (Takemura et al., 2017) (Abbildung 1B). Die Nervenzellen, welche mit der größten Anzahl von Synapsen die L1 – Eingänge mit den richtungsselektiven T4 – Zellen verknüpften, waren z. B. die Mi1- und Tm3 – Zellen. Elektrophysiologische Studien fanden zudem Unterschiede in den zeitlichen Filtereigenschaften, insbesondere in der Zeit bis zum Höchstwert des Filters, welche in Tm3 kürzer ist (Behnia et al., 2014).

Verteilte Kodierung in visuellen Schaltkreisen. Sowohl im ON- als auch im OFF – Kanal wurden verschiedene Medulla – Interneurone beschrieben, welche die Lamina-Neurone mit den richtungsselektiven T4- oder T5-Zellen verbinden (Abbildung 1B). Während somit elementare Schaltkreise des Bewegungssehens vorgeschlagen wurden (Ammer et al., 2015; Behnia et al., 2014; Fisher et al., 2015a; Serbe et al., 2016; Strother et al., 2017), sind die mit den entsprechenden Interneuronen assoziierten Verhaltensphänotypen erstaunlich schwach (Ammer et al., 2015; Strother et al., 2017). Während z. B. im ON – Pfad die genetische Hemmung neuronaler Aktivität in T4 – Neuronen zu einem Verlust aller Verhaltensantworten auf ON – Bewegungsreize führte, war dies nicht gleichermaßen für die Kandidaten-Interneurone der Medulla (e.g. für Mi1 und Tm3) der Fall. Hier führte die Blockade neuronaler Akti-

vität nur zu einer Abschwächung der Verhaltensantwort (Ammer et al., 2015; Strother et al., 2017). Nur wenn ON- und OFF – Reize miteinander konkurrierten, konnte eine Präferenz für OFF – Reize und damit ein Defizit im ON – Pfad festgestellt werden. Andere ON – Interneurone wurden mit einer verhaltensrelevanten Funktion für spezifische Konstrastfrequenzen assoziiert (Strother et al., 2017). Ähnliche Beobachtungen gab es für die OFF – Interneurone (Fisher et al., 2015a; Serbe et al., 2016). Eine Hemmung neuronaler Aktivität des OFF – Interneurons Tm9 führte zum Beispiel zu einer Präferenz für ON – Reize, aber nicht zu einem vollständigen Verlust der Verhaltensantworten auf OFF – Reize (Fisher et al., 2015a). Mit anderen OFF – Interneuronen assoziierte Phänotypen waren noch schwächer, konnten aber verstärkt werden, wenn die Aktivität von mehreren Zelltypen gleichzeitig blockiert wurde (Serbe et al., 2016). Zusammen suggerieren diese Daten, dass einzelne Zelltypen häufig nicht alleine für eine spezifische Aufgabe zuständig sind. Stattdessen scheint die Kodierung von Information auf mehrere Zelltypen verteilt zu sein. Verschiedene Szenarien könnten diesen Mangel an (starken) Phänotypen erklären. Zum einen könnte es redundante Schaltkreiselemente geben, sodass die Funktion eines fehlenden Zelltyps durch andere Neurone übernommen werden kann. Dies würde das für das Tier elementare Bewegungssehen robuster machen. Andererseits könnte es sein, dass noch nicht alle funktionell wichtigen Zelltypen identifiziert sind. Zusätzlich zu den Interneuronen, welche die Lamina Inputs (z.B. L1) durch die meisten Synapsen mit den richtungsselektiven Zellen (z.B. T4) verbinden, verknüpfen viele weitere Interneurone diese beiden Zelltypen ebenfalls. Zudem ist die Funktion von mehr als 60 Medulla – Zelltypen noch unbekannt. Und obwohl die Synapsenanzahl oft als ein Indikator für funktionelle Relevanz betrachtet wird, gibt es auch Gegenbeispiele: Das L3 – Neuron bildet z. B. viel weniger Synapsen zu Photorezeptoren aus als die L1- oder L2-Neurone (Rivera-Alba et al., 2011). Auf postsynaptischer Seite ist die Synapsenanzahl zwischen L3 und dem Tm9 – Interneuron fast eine Größenordnung geringer als die zwischen L1 oder L2 und ihren stärksten synaptischen Partnern (Takemura et al., 2013). Dennoch ruft die Hemmung von Tm9 den vergleichsweise stärksten Verhaltensphänotyp aller OFF – Interneurone hervor (Fisher et al., 2015a; Serbe et al., 2016). Zudem wurden sowohl im ON- als auch im OFF – Weg Interneurone mit unterschiedlichen Filtereigenschaften identifiziert (Arenz et al., 2017; Behnia et al., 2014; Fisher et al., 2015a; Serbe et al., 2016; Strother et al., 2017; Yang et al., 2016) und könnten wichtig für das Sehen von Bewegung unterschiedlicher Geschwindigkeiten sein.

Möglicherweise trifft eine Kombination der hiergenannten Optionen zu.

Zusammenfassend wurden also elementare Schaltkreise des Bewegungssehens in *Drosophila* identifiziert. Während die identifizierten Zelltypen und ihre physiologischen Eigenschaften oft hinreichend zur Vorhersage richtungsselektiver Antworten in postsynaptischen Zellen waren, bedarf die Beschreibung ihrer genauen Rolle und insbesondere der Relevanz für das Verhalten des Tieres weiterer Untersuchungen.

Neue Einblicke in die Algorithmen des Bewegungssehens

Zu Beginn dieses Artikels haben wir beschrieben, wie es dazu kam, dass das HRC – Modell zur Beschreibung des Bewegungssehens präferiert wurde. Die Identifikation der zugehörigen Neurone wurde entsprechend als „Heiliger Gral“ des Bewegungssehens angesehen (Borst, 2014). Im Gegensatz dazu wurde das BLM zur Beschreibung von Antworten auf Bewegungsreize in der Netzhaut von Wirbeltieren bevorzugt. Mit der Identifikation von Nervenzellen aus den Schaltkreisen des Bewegungssehens und insbesondere mit der Beschreibung von T4 und T5 als erste richtungsselektive Zellen eröffnete sich die Möglichkeit, die Mechanismen des Bewegungssehens direkt dort zu untersuchen, wo sie implementiert werden. Neuere Arbeiten an den T4- und T5-Zellen lieferten überraschende Einblicke, wie Bewegungsinformation tatsächlich im visuellen System der Fliegen kodiert wird.

Die Ausgänge der T4- und T5-Neurone verzweigen sich in der Lobula-Platte und geben dort retinotop Information an die LPTCs weiter. Die axonalen Endigungen sind so in vier Schichten angeordnet, dass alle T4- oder T5-Zellen mit der gleichen Präferenz für eine bestimmte Bewegungsrichtung in eine Schicht projizieren (Abbildung 1B). Die vier Schichten decken somit zusammen die vier kardinalen Bewegungsrichtungen ab, was eine Messung der Aktivität eines einzelnen richtungsselektiven Subtyps mittels der *in vivo* 2-Photonen Mikroskopie vereinfacht (Maisak et al., 2013). In den Dendriten ist die Messung richtungsselektiver Signale dagegen schwieriger. Die dendritischen Verzweigungen aller vier T4 – Subtypen projizieren in die gleiche Schicht der Medulla, und die Dendriten aller T5-Subtypen in die erste Schicht der Lobula (Abbildung 1B). Elegante genetische Tricks erlaubten es dennoch, dendritische Aktivität direkt zu messen. Dies zeigte, dass die T4- und T5-Dendriten bereits richtungsselektiv sind und

spricht dafür, dass an dieser Stelle wichtige Berechnungen stattfinden (Fisher et al., 2015b). Die T4- und T5-Neurone reagieren zusätzlich orientierungsselektiv auf statische Objekte (Fisher et al., 2015b; Maisak et al., 2013) und bevorzugen eine Orientierung, die im rechten Winkel zur präferierten Bewegungsachse liegt (Fisher et al., 2015b). Was sind also die Algorithmen, die in den T4- und T5-Dendriten implementiert werden?

Interessanterweise führte eine Hemmung GABAerger Mechanismen zu einem vollständigen Verlust von Richtungs- und Orientierungsselektivität in T4- und T5-Zellen (Fisher et al., 2015b). Dies ähnelt auf erstaunliche Weise Daten aus der Netzhaut der Wirbeltiere und zeigt, dass GABAerge Inhibition auch notwendig für richtungsselektive Antworten in T4 und T5 und damit für das Bewegungssehen in Fliegen ist (Fisher et al., 2015b).

Nachfolgende Experimente konnten die raum-zeitlichen rezeptiven Felder von T4 und T5 direkt messen (Leong et al., 2016; Salazar-Gatzimas et al., 2016). Die dafür verwendeten *Ternary Noise* Stimuli bestehen aus Balken, deren Kontrast sich stochastisch ändert und deren Weite in etwa dem Ausmaß eines rezeptiven Feldes der Eingangsneurone entspricht. Im Rahmen der Auflösung des Fliegenauges deckt dies also einen Punkt im Raum ab. Durch reverse Korrelation des Kalziumsignals mit dem Kontrast können die zeitlichen physiologischen Antworten einer Nervenzelle auf jeden Punkt im Raum beschrieben werden. Die so gewonnenen rezeptiven Felder der T4- und T5-Zellen zeigten sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Teilfelder, welche jeweils spezifische Neigungen entlang der Raum-Zeit-Achse aufzeigten (Leong et al., 2016; Salazar-Gatzimas et al., 2016) (Abbildung 2A). Diese linearen rezeptiven Feldern ähnelten zudem qualitativ jenen, bei denen das zugrunde liegende Modell Nichtlinearitäten der Neurone oder der Kalziumindikatoren berücksichtigte (Leong et al., 2016). Die beschriebene Neigung in Raum und Zeit ist mit einer Verstärkung von PD – Bewegungsreizen vereinbar. Interessanterweise sagt die Anordnung von exzitatorischen und inhibitorischen Teilfeldern allerdings auch eine Suppression von ND-Signalen voraus (Abbildung 2A). Diese Daten suggerieren, dass sowohl exzitatorische Mechanismen wie im HRC, als auch inhibitorische Mechanismen wie im BLM eine Rolle spielen (Leong et al., 2016).

Die Hypothese, dass sowohl HRC- als auch BLM – ähnliche Mechanismen den Bewegungsantworten in der Fliege zugrunde liegen, lässt sich direkt mit sogenannten *apparent motion* („scheinbaren Bewegungs-“)Reizen testen. Diese Stimuli nutzen die Tatsache aus, dass Bewegung wahrgenommen wird, wenn eine zeitliche Serie von sta-

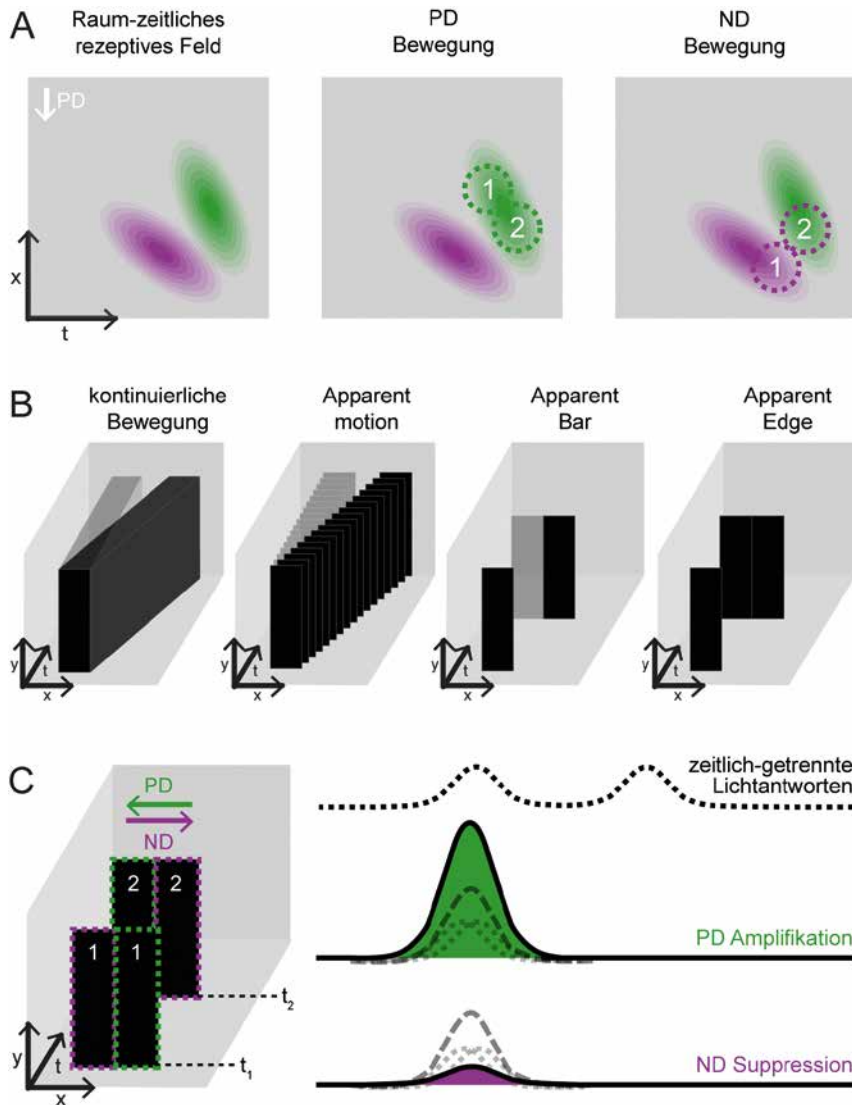


Abb. 2: A. Schematische Darstellung eines raum-zeitlichen rezeptiven Feldes eines richtungsselektiven T4- oder T5 -Neurons. Das rezeptive Feld enthält exzitatorische (grün) und inhibitorische (violett) Subfelder, die jeweils entlang der Raum-Zeit-Achse geneigt sind. Die bevorzugte Richtung (PD) des Neurons ist angedeutet. Das mittlere Bild zeigt das gleiche rezeptive Feld und illustriert, wie eine PD -Bewegung das exzitatorische Subfeld sequenziell aktivieren würde. Das rechte Bild zeigt wie eine ND- Bewegung nacheinander das inhibitorische und das exzitatorische Subfeld treffen würde, und damit zur Suppression von ND-Signalen führt. B. X-y-t Plots zeigen, wie kontinuierliche Bewegung in einzelne statische Bilder, oder „apparent motion“ zerlegt werden kann. Während die schwarzen Boxen Bewegung nach rechts darstellen, illustrieren die grauen Boxen ein statisches Objekt. Die beiden rechten Abbildungen stellen zwei *apparent motion* Stimuli da, die jeweils zwei benachbarte Punkte im Raum aktivieren und einen sich bewegenden Balken oder eine sich bewegende Kante nachahmen. C. Ein *apparent motion* Reiz kann in die PD (grün) oder ND (violett) einer Zelle bewegt werden. Wenn die beiden Zeitpunkte der Reizgebung zeitlich weit auseinander liegen, werden zwei einzelne Antworten auf diese Lichtreize gemessen (obere Spur). Bei kürzeren Abständen der Reizgebung können diese individuellen Lichtantworten (gepunktete Linien) zeitlich so verschoben werden, dass ihre Summe (gestrichelte Linie) eine lineare Vorhersage der neuronalen Antwort auf den *apparent motion* Reiz ergibt. Wenn die Antwort auf einen PD -Bewegungsreiz im Vergleich zu dieser linearen Vorhersage nicht-linear amplifiziert ist (grün, mittlere Spur), spricht dies für einen HRC-ähnlichen Mechanismus. Wird die Antwort auf einen Bewegungsreiz relative zur linearen Vorhersage supprimiert, spricht dies für die Umsetzung eines BLM (violett, untere Spur).

tischen Bildern gezeigt wird, welche räumlich zueinander verschoben sind (wie es z. B. im Fernsehen geschieht) (Abbildung 2B). Wenn diese Einzelbilder in schneller Abfolge gezeigt werden, werden sie auf Grund der Grenzen visu-

eller Verarbeitung als kontinuierliche Bewegung wahrgenommen. Entsprechend dieser Logik wurde für Fliegen Bewegung durch sequenzielle Aktivierung benachbarter Punkte im visuellen Feld nachgeahmt (Abbildung 2B),

während T4- und T5-Antworten gemessen wurden. Um mit einem *apparent motion* Stimulus eine Bewegungsantwort zu produzieren, sollten die beiden Stimulationspunkte idealerweise zwei benachbarte Punkte im Raum mit zeitlicher Verzögerung so treffen, dass diese der Verzögerung des EMDs entspricht. Ist diese zu lang, wird durch Stimulation der beiden benachbarten Punkte keine Bewegungsantwort ausgelöst. Stattdessen können diese isolierten Antworten genutzt werden, um (durch Summierung) eine lineare Vorhersage über die Antwort auf die Einzelstimulationen zu treffen (Abbildung 2C). Wenn also die beiden einzelnen Reizantworten auch bei schneller zeitlicher Abfolge linear kombiniert würden, entspräche diese vorhergesagte Summe der Bewegungsantwort der Nervenzelle. Günstigerweise treffen der HRC und das BLM auf Grund der unterschiedlichen Nicht-Linearitäten am Ausgang der Modelle unterschiedliche Vorhersagen über die Antworten auf derartige *apparent motion* Stimulation. Wäre ein HRC implementiert, würde man eine nicht-lineare Amplifizierung des sich in die PD bewegende Signal erwarten, während das BLM eine nicht-lineare Suppression des sich in die ND bewegenden Signals vorhersagen würde (Abbildung 2C).

Zwei separate Studien nutzten diese *apparent motion* Stimulation um T4- und T5-Antworten zu analysieren. Zunächst zeigten (Fisher et al., 2015b) *apparent motion* Reize, welche eine sich bewegende Kante nachahmten. Hierzu wurde zunächst ein Punkt im Raum durch einen Streifen aktiviert, gefolgt von einer erneuten Aktivierung desselben sowie eines benachbarten Punktes im Raum. Die Messung der Kalziumsignale in T4 und T5 zeigte eine signifikante, nicht-lineare Verstärkung der Antworten auf *apparent motion* Reize in die bevorzugte Richtung, was die Idee eines HRC-ähnlichen Mechanismus unterstützt (Fisher et al., 2015b). Die gleiche Studie zeigte allerdings auch, dass GABAerge Mechanismen notwendig für die Richtungsselektivität der T4- und T5-Antworten ist, was dazu veranlasste, ebenfalls nach einer Unterdrückung der ND – Antwort zu schauen. Während nur schwache Anzeichen einer Suppression zu erkennen waren, waren diese meist nicht von einer Adaptationskontrolle zu unterscheiden (Fisher et al., 2015b). Eine nachfolgende Arbeit nutzte *apparent motion* Reize, welche nacheinander zwei benachbarte Punkte im Raum stimulierten, ohne den ersten Punkt erneut zu stimulieren. Haag et al. (2016) konnten die von Fisher et al. (2015b) gefundenen Ergebnisse bestätigen, aber fanden auch Evidenz für ND – Suppression in richtungsselektiven Neuronen. Eine präzisere Stimulation der inhibitorischen Teilfelder eines rezeptiven Feldes könnte wichtig sein, um die Komponente, welche zur ND – Suppression führt, zu aktivieren. Dieses inhibi-

torische Teilfeld würde dann auf der Seite des rezeptiven Feldes liegen, welches ein sich in die nicht-präferierte Richtung einer Zelle bewegendes Reiz zuerst erreicht.

Die durch die Nutzung von *apparent motion* Reizen erzielten Ergebnisse sind also im Einklang mit den weiter oben beschriebenen direkten T4- und T5-Messungen. Das räumliche Ausmaß der rezeptiven Felder spricht weiterhin dafür, das richtungsselektive Zellen Information von mehr als zwei Säulen im visuellen System der Fliegen erhalten, was durch Stimulation von mehr als zwei benachbarten Punkten bestätigt wurde (Haag et al., 2016; Leong et al., 2016; Salazar-Gatzimas et al., 2016). Zusammenfassend zeichnet sich also ab, dass eine Kombination von einer Verstärkung der PD – Antwort wie vom HRC vorgeschlagen, und einer ND – Suppression wie im BLM, genutzt werden, um Richtungsselektivität im visuellen System der Fliege zu berechnen.

Wie weiter oben beschrieben, wurde das BLM lange zur Beschreibung richtungsselektiver Antworten der Ganglienzellen in der Retina der Vertebraten favorisiert. Präsynaptisch zu diesen Zellen befinden sich die *Starburst Amacrine Cells*, die nicht nur für die Richtungsselektivität der Ganglienzellen notwendig sind, sondern deren Dendriten selbst richtungsselektiv sind (Briggman et al., 2011; Euler et al., 2002). Interessanterweise deuteten neuere Arbeiten zur Richtungsselektivität der Dendriten von Amakrinzellen an, dass an der Synapse zwischen Bipolarzellen und Amakrinzellen ebenfalls ein HRC-ähnlicher Mechanismus implementiert ist (Fransen und Borghuis, 2017; Kim et al., 2014). Dies zeigt, dass die in Wirbeltieren und Insekten genutzten Mechanismen viel ähnlicher sind als lange angenommen (siehe auch Borst und Helmstaedter, 2015; Mauss et al., 2017).

Zusammenfassung und Ausblick

Die Schaltkreise und Mechanismen des Bewegungssehens haben viel Aufmerksamkeit erhalten, da dies als Paradigma zum Verständnis der Implementation basaler Rechenoperationen in neuronalen Netzwerken galt. Bemerkenswerterweise wurden in den letzten Jahren nicht nur viele Komponenten der Schaltkreise des Bewegungssehens identifiziert, sondern die Frage nach der algorithmischen Implementation wurde in *Drosophila* und anderen Systemen erneut aufgegriffen. Während der HRC eine nützliche theoretische Beschreibung vieler Eigenschaften des Bewegungssehens in Insekten darstellte, zeigten neuere Arbeiten, dass das visuelle System der Fliege eine Kombination zweier Mechanismen benutzt. Neben einer

Verstärkung von PD – Signalen findet man ND – Suppression, wie im BLM vorgeschlagen.

Inwieweit welcher Mechanismus angewandt wird, und ob ein Algorithmus unter bestimmten Stimulusbedingungen bevorzugt ist, bleibt eine offene Frage. Man könnte sich zum Beispiel vorstellen, dass es distinkte Schaltkreise gibt, die bei bestimmten Geschwindigkeiten PD- Verstärkung oder ND – Inhibition implementieren. Während bisher vereinzelte Experimente Evidenz für die Existenz beider Mechanismen lieferten, werden erst zukünftige Studien klären, ob beide Modelle zusammen einen weiten Parameterraum bedienen. Direkte Messungen synaptischer Inhibition an den richtungsselektiven Zellen könnten z. B. testen, unter welchen Bedingungen inhibitorische Mechanismen eine Rolle spielen.

Durch die Identifikation der den richtungsselektiven Zellen vorgeschalteten Neuronen zeichnet sich die Frage ab, welche Rechenoperation von welchem dieser Zelltypen erfüllt wird. Derartige Fragen können mit den verfügbaren genetischen Werkzeugen in Angriff genommen werden. In diesem Kontext können nicht nur die physiologischen Spezialisierungen dieser Zelltypen gemessen werden, sondern auch ihre Funktion für die Eigenschaften nachgeschalteter Zellen. Zudem gibt es im visuellen System von *Drosophila* ~100 Zelltypen, von denen viele bisher noch nicht untersucht wurden. Während sich ein Großteil der Arbeiten im visuellen System der Fliege mit dem Bewegungssehen beschäftigte, stellen andere visuelle Merkmale wie z. B. die Größe von Objekten wichtige Reize für das Tier dar (Keleş und Frye, 2017; Wu et al., 2016). Die Schaltkreise, welche diese Reize extrahieren, könnten entweder unabhängig von den Netzwerken des Bewegungssehens sein, oder Elemente teilen. Abschließend sind die molekularen und zellulären Mechanismen, welche die oben diskutierten Operationen implementieren, noch unbekannt. Besonders im Hinblick auf Fortschritte bei der Beschreibung zelltypspezifischer Expressionsprofile (e.g. (Pankova und Borst, 2016; Tan et al., 2015)) wäre es im Weiteren interessant zu verstehen, wie individuelle Eigenschaften des EMDs auf biophysikalischer Ebene implementiert sind.

Danksagung: Die Arbeit der AG Silies wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) durch das Emmy Noether – Programm und den Sonderforschungsbereich 889 „Cellular Mechanisms of Sensory Processing“ (Projekt C08) unterstützt, sowie vom European Research Council durch den ERC Starting Grant „MicroCyFly“.

Literatur

- Adelson, E. H. and Bergen, J. R. (1985). Spatiotemporal energy models for the perception of motion. *Journal of the Optical Society of America A: Optics* 2, 284–299. doi:10.1364/JOSAA.2.000284
- Ammer, G., Leonhardt, A., Bahl, A., Dickson, B. J. and Borst, A. (2015). Functional Specialization of Neural Input Elements to the *Drosophila* ON Motion Detector. *Curr. Biol.* 25, 2247–2253. doi:10.1016/j.cub.2015.07.014
- Amthor, F. R., Keyser, K. T. and Dmitrieva, N. A. (2002). Effects of the destruction of starburst-cholinergic amacrine cells by the toxin AF64A on rabbit retinal directional selectivity. *Vis. Neurosci.* 19, 495–509. doi:10.1017/S0952523802194119
- Arenz, A., Drews, M. S., Richter, F. G., Ammer, G. and Borst, A. (2017). The Temporal Tuning of the *Drosophila* Motion Detectors Is Determined by the Dynamics of Their Input Elements. *Curr. Biol.* 27, 929–944. doi:10.1016/j.cub.2017.01.051
- Barlow, H. B. and Levick, W. R. (1965). The mechanism of directionally selective units in rabbit's retina. *J. Physiol. (Lond)* 178, 477–504.
- Behnia, R., Clark, D. A., Carter, A. G., Clandinin, T. R. and Desplan, C. (2014). Processing properties of ON and OFF pathways for *Drosophila* motion detection. *Nature* 1–15. doi:10.1038/nature13427
- Borst, A. (2014). In search of the Holy Grail of fly motion vision. *Eur. J. Neurosci.* 40, 3285–3293. doi:10.1111/ejn.12731
- Borst, A. and Egelhaaf, M. (1989). Principles of visual motion detection. *Trends Neurosci.* 12, 297–306.
- Borst, A. and Euler, T. (2011). Seeing things in motion: models, circuits, and mechanisms. *Neuron* 71, 974–994. doi:10.1016/j.neuron.2011.08.031
- Borst, A. and Helmstaedter, M. (2015). Common circuit design in fly and mammalian motion vision. *Nat. Neurosci.* 18, 1067–1076. doi:10.1038/nn.4050
- Briggman, K. L., Helmstaedter, M. and Denk, W. (2011). Wiring specificity in the direction-selectivity circuit of the retina. *Nature* 471, 183–188. doi:10.1038/nature09818
- Buchner, E. (1976). Elementary movement detectors in an insect visual system. *Biol. Cybern.* 24, 85–101.
- Caldwell, J. H. and Daw, N. W. (1978). New properties of rabbit retinal ganglion cells. *J. Physiol. (Lond)* 276, 257–276.
- Chen, Y., Akin, O., Nern, A., Tsui, C. Y. K., Pecot, M. Y. and Zipursky, S. L. (2014). Cell-type-Specific Labeling of Synapses In Vivo through Synaptic Tagging with Recombination. *Neuron* 81, 280–293. doi:10.1016/j.neuron.2013.12.021
- Clark, D. A., Bursztyn, L., Horowitz, M. A., Schnitzer, M. J. and Clandinin, T. R. (2011). Defining the computational structure of the motion detector in *Drosophila*. *Neuron* 70, 1165–1177. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.023
- Eckert, H. (1973). Optomotorische Untersuchungen am visuellen System der Stubenfliege *Musca domestica* L. *Kybnertik* 14, 1–23.
- Egelhaaf, M. and Reichardt, W. (1987). Dynamic response properties of movement detectors: Theoretical analysis and electrophysiological investigation in the visual system of the fly. *Biol. Cybern.* 56, 69–87.

- Euler, T., Detwiler, P. B. and Denk, W. (2002). Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature* 418, 845–852. doi:10.1038/nature00931
- Fischbach, K. and Dittrich, A. (1989). The optic lobe of *Drosophila melanogaster*. I. A Golgi analysis of wild-type structure. *Cell Tissue Res.* 258, 441–475.
- Fisher, Y. E., Leong, J. C., Sporar, K., Ketkar, M., Gohl, D., Clandinin, T. R. and Silies, M. (2015a). A visual neuron class with wide field properties is required for local motion detection. *Curr. Biol.* 1–6.
- Fisher, Y. E., Silies, M. and Clandinin, T. R. (2015b). Orientation Selectivity Sharpens Motion Detection in *Drosophila*. *Neuron* 1–16. doi:10.1016/j.neuron.2015.09.033
- Fleishman, L. J. and Pallus, A. C. (2010). Motion perception and visual signal design in *Anolis* lizards. *Proc. Biol. Sci.* 277, 3547–3554. doi:10.1098/rspb.2010.0742
- Fransen, J. W. and Borghuis, B. G. (2017). Temporally Diverse Excitation Generates Direction-Selective Responses in ON- and OFF-Type Retinal Starburst Amacrine Cells. *Cell Rep.* 18, 1356–1365. doi:10.1016/j.celrep.2017.01.026
- Gohl, D. M., Silies, M. A., Gao, X. J., Bhalerao, S., Luongo, F. J., Lin, C.-C., Potter, C. J. and Clandinin, T. R. (2011). A versatile in vivo system for directed dissection of gene expression patterns. *Nat. Methods* 8, 231–237.
- Götz, K. G. (1964). Optomotorische Untersuchung des visuellen systems einiger Augenmutanten der Fruchtfliege *Drosophila*. *Kybernetik* 2, 77–92.
- Haag, J., Arenz, A., Serbe, E., Gabbiani, F. and Borst, A. (2016). Complementary mechanisms create direction selectivity in the fly. *Elife* 5. doi:10.7554/eLife.17421
- Hassenstein, B. und Reichardt, W. (1956). Systemtheoretische Analyse der Zeit-, Reihenfolgen- und Vorzeichenauswertung bei der Bewegungsperzeption des Rüsselkäfers *Chlorophanus*. *Zeitschr. Naturf.* 11, 513–524.
- Hausen, K. (1982). Motion sensitive interneurons in the optomotor system of the fly. *Biol. Cybern.* 46, 67–79.
- Heisenberg, M. and Buchner, E. (1977). The role of retinula cell types in visual behavior of *Drosophila melanogaster*. *J. Comp. Physiol.* 117, 127–162.
- Hengstenberg, R., Hausen, K. and Hengstenberg, B. (1982). The Number and Structure of Giant Vertical Cells (VS) in the Lobula Plate of the Blowfly *Calliphora erythrocephala*. *J. Comp. Physiol. A* 149, 163–177.
- Jenett, A., Rubin, G. M., Ngo, T.-T. B., Shepherd, D., Murphy, C., Dionne, H., Pfeiffer, B. D., Cavallaro, A., Hall, D., Jeter, J., Iyer, N., Fetter, D., Hausenfluck, J. H., Peng, H., Trautman, E. T., Svirskas, R. R., Myers, E. W., Iwinski, Z. R., Aso, Y., DePasquale, G. M., Enos, A., Hulamm, P., Lam, S. C. B., Li, H.-H., Lavery, T. R., Long, F., Qu, L., Murphy, S. D., Rokicki, K., Safford, T., Shaw, K., Simpson, J. H., Sowell, A., Tae, S., Yu, Y. and Zugates, C. T. (2012). A GAL4-driver line resource for *Drosophila* neurobiology. *Cell Rep.* 2, 991–1001. doi:10.1016/j.celrep.2012.09.011
- Joesch, M., Plett, J., Borst, A. and Reiff, D. F. (2008). Response properties of motion-sensitive visual interneurons in the lobula plate of *Drosophila melanogaster*. *Curr. Biol.* 18, 368–374. doi:10.1016/j.cub.2008.02.022
- Joesch, M. M., Schnell, B. B., Raghu, S. V. S., Reiff, D. F. D. and Borst, A. A. (2010). ON and OFF pathways in *Drosophila* motion vision. *Nature* 468, 300–304. doi:10.1038/nature09545
- Keleş, M. F. and Frye, M. A. (2017). Object-Detecting Neurons in *Drosophila*. *Curr. Biol.* 27, 680–687. doi:10.1016/j.cub.2017.01.012
- Kim, J. S., Greene, M. J., Zlateski, A., Lee, K., Richardson, M., Turaga, S. C., Purcaro, M., Balkam, M., Robinson, A., Behabadi, B. F., Campos, M., Denk, W., Seung, H. S. and EyeWriters, T. (2014). Space-time wiring specificity supports direction selectivity in the retina. *Nature* 1–17. doi:10.1038/nature13240
- Klapoetke, N. C., Murata, Y., Kim, S. S., Pulver, S. R., Birdsey-Benson, A., Cho, Y. K., Morimoto, T. K., Chuong, A. S., Carpenter, E. J., Tian, Z., Wang, J., Xie, Y., Yan, Z., Zhang, Y., Chow, B. Y., Surek, B., Melkonian, M., Jayaraman, V., Constantine-Paton, M., Wong, G. K.-S. and Boyden, E. S. (2014). Independent optical excitation of distinct neural populations. *Nat. Methods* 11, 338–346. doi:10.1038/nmeth.2836
- Leong, J. C. S., Esch, J. J., Poole, B., Ganguli, S. and Clandinin, T. R. (2016). Direction Selectivity in *Drosophila* Emerges from Preferred-Direction Enhancement and Null-Direction Suppression. *J. Neurosci.* 36, 8078–8092. doi:10.1523/JNEUROSCI.1272-16.2016
- Luan, H., Peabody, N. C., Vinson, C. R. and White, B. H. (2006). Refined spatial manipulation of neuronal function by combinatorial restriction of transgene expression. *Neuron* 52, 425–436. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.028
- Maisak, M. S., Haag, J., Ammer, G., Serbe, E., Meier, M., Leonhardt, A., Schilling, T., Bahl, A., Rubin, G. M., Nern, A., Dickson, B. J., Reiff, D. F., Hopp, E. and Borst, A. (2013). A directional tuning map of *Drosophila* elementary motion detectors. *Nature* 500, 212–216. doi:10.1038/nature12320
- Mattis, J., Tye, K. M., Ferenczi, E. A., Ramakrishnan, C., O'Shea, D. J., Prakash, R., Gunaydin, L. A., Hyun, M., Fenno, L. E., Gradinaru, V., Yizhar, O. and Deisseroth, K. (2011). Principles for applying optogenetic tools derived from direct comparative analysis of microbial opsins. *Nat. Methods* 9, 159–172. doi:10.1038/nmeth.1808
- Mauss, A. S., Vlasits, A., Borst, A. and Feller, M. (2017). Visual Circuits for Direction Selectivity. *Annu. Rev. Neurosci.* 40, 211–230. doi:10.1146/annurev-neuro-072116-031335
- Meinertzhagen, I. A. and O'Neil, S. D. (1991). Synaptic organization of columnar elements in the lamina of the wild type in *Drosophila melanogaster*. *J. Comp. Neurol.* 305, 232–263. doi:10.1002/cne.903050206
- Miesenböck, G., De Angelis, D. A. and Rothman, J. E. (1998). Visualizing secretion and synaptic transmission with pH-sensitive green fluorescent proteins. *Nature* 394, 192–195. doi:10.1038/28190
- Pankova, K. and Borst, A. (2016). RNA-Seq Transcriptome Analysis of Direction-Selective T4/T5 Neurons in *Drosophila*. *PLoS ONE* 11, e0163986. doi:10.1371/journal.pone.0163986
- Pfeiffer, B. D., Ngo, T.-T. B., Hibbard, K. L., Murphy, C., Jenett, A., Truman, J. W. and Rubin, G. M. (2010). Refinement of tools for targeted gene expression in *Drosophila*. *Genetics* 186, 735–755. doi:10.1534/genetics.110.119917
- Reichardt, W. (1987). Evaluation of optical motion information by movement detectors. *J. Comp. Physiol. A* 161, 533–547.
- Rister, J., Pauls, D., Schnell, B., Ting, C.-Y., Lee, C.-H., Sinakevitch, I., Morante, J., Strausfeld, N. J., Ito, K. and Heisenberg, M. (2007). Dissection of the peripheral motion channel in the visual system of *Drosophila melanogaster*. *Neuron* 56, 155–170. doi:10.1016/j.neuron.2007.09.014

- Rivera-Alba, M., Vitaladevuni, S. N., Mishchenko, Y., Mischenko, Y., Lu, Z., Takemura, S.-Y., Scheffer, L., Meinertzhagen, I. A., Chklovskii, D. B. and de Polavieja, G. G. (2011). Wiring economy and volume exclusion determine neuronal placement in the *Drosophila* brain. *Curr. Biol.* 21, 2000–2005. doi:10.1016/j.cub.2011.10.022
- Salazar-Gatzimas, E., Chen, J., Creamer, M. S., Mano, O., Mandel, H. B., Matulis, C. A., Pottackal, J. and Clark, D. A. (2016). Direct Measurement of Correlation Responses in *Drosophila* Elementary Motion Detectors Reveals Fast Timescale Tuning. *Neuron* 92, 227–239. doi:10.1016/j.neuron.2016.09.017
- Schnell, B., Joesch, M., Forstner, F., Raghu, S. V., Otsuna, H., Ito, K., Borst, A. and Reiff, D. F. (2010). Processing of horizontal optic flow in three visual interneurons of the *Drosophila* brain. *J. Neurophysiol.* 103, 1646–1657. doi:10.1152/jn.00950.2009
- Serbe, E., Meier, M., Leonhardt, A. and Borst, A. (2016). Comprehensive Characterization of the Major Presynaptic Elements to the *Drosophila* OFF Motion Detector. *Neuron* 89, 829–841. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.006
- Silies, M., Gohl, D. M. and Clandinin, T. R. (2014). Motion-Detecting Circuits in Flies: Coming into View. *Annu. Rev. Neurosci.* 37, 307–327. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-013931
- Silies, M., Gohl, D. M., Fisher, Y. E., Freifeld, L., Clark, D. A. and Clandinin, T. R. (2013). Modular use of peripheral input channels tunes motion-detecting circuitry. *Neuron* 79, 111–127. doi:10.1016/j.neuron.2013.04.029
- Simpson, J. H. (2009). Mapping and Manipulating Neural Circuit in the Fly Brain, 1st ed, Genetic Dissection of Neural Circuits and Behavior, GenetID Dissection of Neural Circuits. Elsevier Inc. doi:10.1016/S0065-2660(09)65005-7
- Strother, J. A., Wu, S.-T., Wong, A. M., Nern, A., Rogers, E. M., Le, J. Q., Rubin, G. M. and Reiser, M. B. (2017). The Emergence of Directional Selectivity in the Visual Motion Pathway of *Drosophila*. *Neuron* 94, 168–182.e10. doi:10.1016/j.neuron.2017.03.010
- Takemura, S., Bharioke, A., Lu, Z., Nern, A., Vitaladevuni, S., Rivlin, P. K., Katz, W. T., Olbris, D. J., Plaza, S. M., Winston, P., et al. (2013). A visual motion detection circuit suggested by *Drosophila* connectomics. *Nature* 500, 175–181.
- Takemura, S.-Y., Lu, Z. and Meinertzhagen, I. A. (2008). Synaptic circuits of the *Drosophila* optic lobe: the input terminals to the medulla. *J. Comp. Neurol.* 509, 493–513. doi:10.1002/cne.21757
- Takemura, S.-Y., Nern, A., Chklovskii, D. B., Scheffer, L. K., Rubin, G. M. and Meinertzhagen, I. A. (2017). The comprehensive connectome of a neural substrate for „ON“ motion detection in *Drosophila*. *Elife* 6, 1–16. doi:10.7554/eLife.24394.001
- Tan, L., Zhang, K. X., Pecot, M. Y., Nagarkar-Jaiswal, S., Lee, P.-T., Takemura, S.-Y., McEwen, J. M., Nern, A., Xu, S., Tadros, W., Chen, Z., Zinn, K., Bellen, H. J., Morey, M. and Zipursky, S. L. (2015). Ig Superfamily Ligand and Receptor Pairs Expressed in Synaptic Partners in *Drosophila*. *Cell* 163, 1756–1769. doi:10.1016/j.cell.2015.11.021
- van Santen, J. P. and Sperling, G. (1985). Elaborated Reichardt detectors. *J. Opt. Soc. Am. A* 2, 300–321.
- Wu, M., Nern, A., Williamson, W. R., Morimoto, M. M., Reiser, M. B., Card, G. M. and Rubin, G. M. (2016). Visual projection neurons in the *Drosophila* lobula link feature detection to distinct behavioral programs. *Elife* 5. doi:10.7554/eLife.21022
- Wyatt, H. J. and Day, N. W. (1976). Specific effects of neurotransmitter antagonists on ganglion cells in rabbit retina. *Science* 191, 204–205.
- Yang, H. H., St-Pierre, F., Sun, X., Ding, X., Lin, M. Z. and Clandinin, T. R. (2016). Subcellular Imaging of Voltage and Calcium Signals Reveals Neural Processing In Vivo. *Cell* 166, 245–257. doi:10.1016/j.cell.2016.05.031
- Yoshida, K., Watanabe, D., Ishikane, H., Tachibana, M., Pastan, I. and Nakanishi, S. (2001). A key role of starburst amacrine cells in originating retinal directional selectivity and optokinetic eye movement. *Neuron* 30, 771–780.

Anmerkung: Englische Version des Artikels online verfügbar unter <https://doi.org/10.1515/nf-2017-A028>

Autoreninformationen



Dr. Marion Silies

European Neuroscience Institute Göttingen (ENI), University Medical Center Göttingen, Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen, Deutschland
Tel.: +49 551 3961331
E-Mail: m.silies@eni-g.de
Web: www.silieslab.com

Marion Silies ist Gruppenleiterin der Arbeitsgruppe „Visual Processing“ am European Neuroscience Institute in Göttingen (ENI-G), einer gemeinsamen Initiative der Universitätsmedizin Göttingen und der Max Planck Gesellschaft. Bevor sie 2015 an das ENI-G kam, war sie Postdoktorandin im Labor von Thomas Clandinin an der Stanford University (USA). Sie promovierte 2009 an der Universität Münster im Labor von Christian Klämbt.



Giordano Ramos-Traslosheros

European Neuroscience Institute Göttingen (ENI), University Medical Center Göttingen, Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen, Deutschland; International Max Planck Research School Neuroscience, University of Göttingen, Göttingen, Deutschland
E-Mail: l.amos@eni-g.de

(Luis) Giordano Ramos-Traslosheros promoviert in der Arbeitsgruppe „Visual Processing“ am European Neuroscience Institute in Göttingen. Er ist Mitglied der International Max Planck Research School (IMPRS) for Neurosciences in Göttingen. Luis schrieb seine MSc Arbeit (2015) im Labor von Tim Gollisch an der Universitätsmedizin Göttingen. Zuvor studierte er Physik an der Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL, Mexico) und an der Universität Göttingen (Deutschland).

**Miriam Henning**

European Neuroscience Institute Göttingen
(ENI), University Medical Center Göttingen,
Grisebachstr. 5, 37077 Göttingen,
Deutschland

E-Mail: m.henning@eni-g.de

Miriam Henning promoviert in der Arbeitsgruppe „Visual Processing“ am European Neuroscience Institute in Göttingen. Sie ist Mitglied der Göttinger Graduiertenschule für Neurowissenschaften, Biophysik und molekulare Biowissenschaften (GGNB), und dort im Programm „Sensory and Motor Neuroscience“ (SMN). Miriam erhielt 2013 Ihren Bachelor in Biologie und 2016 Ihren Master in „Neurobiology, Behaviour and Evolution“ 2016 von der Universität Bielefeld, wo Sie Ihre Masterarbeit im Labor von Martin Egelhaaf schrieb.