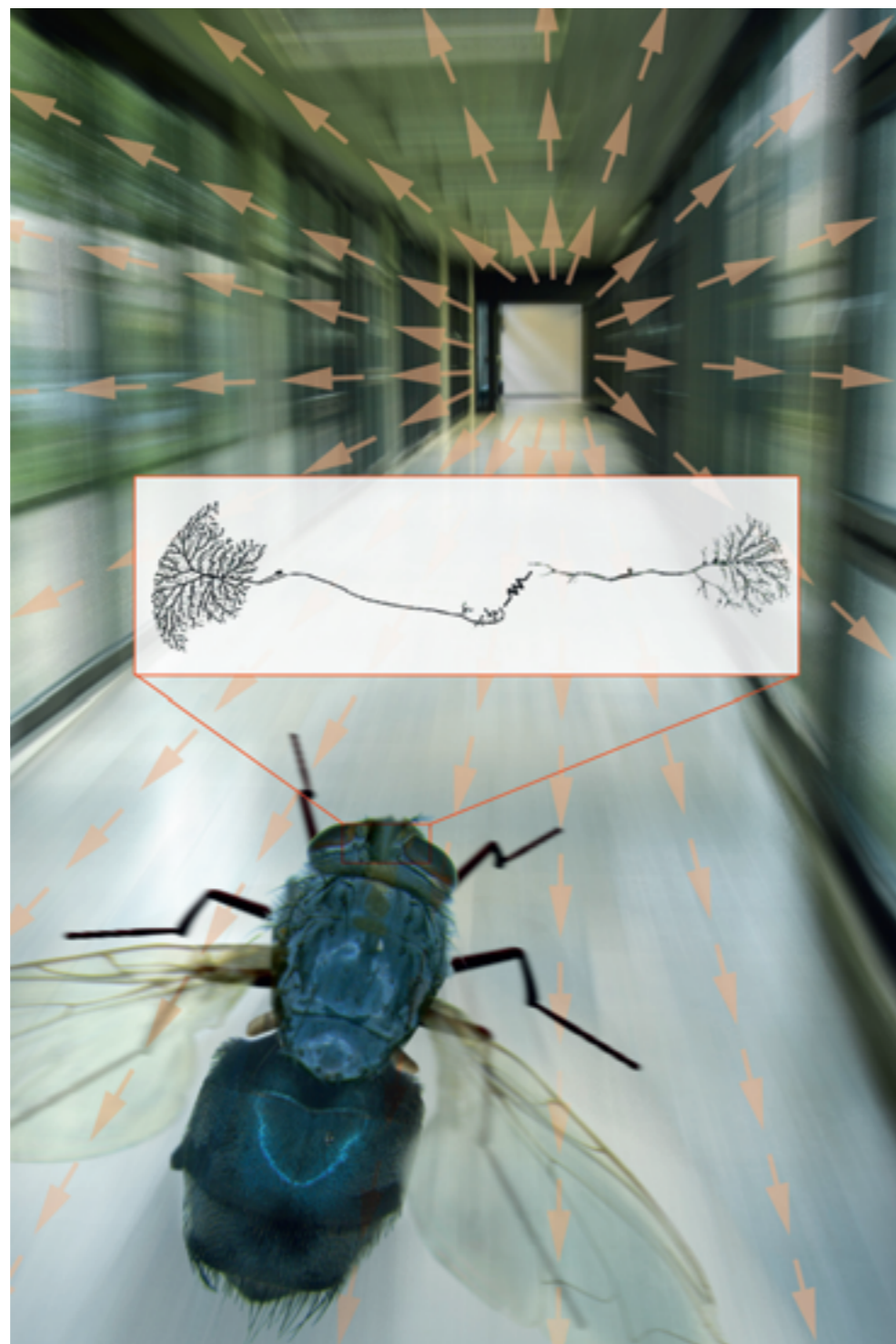


Was Fliegen im Kopf haben

Ein tausendstel Gramm Nervenzellen gepackt in einen Kubikmillimeter Volumen – so präsentiert sich, von außen betrachtet, das Hirn einer Fliege. Doch dieses Organ hat's in sich: In Bruchteilen von Sekunden setzt es optische Informationen in Steuerbefehle um und befähigt Fliegen damit zu akrobatischen Luftmanövern.

ALEXANDER BORST,
Direktor am Martinsrieder
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR NEUROBIOLOGIE,
beschäftigt sich mit der Schaltlogik und den Bauteilen dieses ungemein leistungsfähigen Bordcomputers.



Eine Fliege, die einen Korridor entlangfliegt, erzeugt durch ihre Eigenbewegung eine ständige Verschiebung der Bilder der Umgebung auf ihren Augen (durch Pfeile illustriert). Dieses „Vektorfeld“ muss zur Kontrolle und Korrektur des Flugkurses auf einer höheren Ebene des Sehentrums, der Lobula-Platte, analysiert werden. Für die Kontrolle von Drehungen ist die direkte Verschaltung zweier Nervenzellen notwendig, der HSE-Zelle (rechts) und der H2-Zelle (links).

Auf die Objekte seiner Neugier, also auf Fliegen, stieß Alexander Borst schon als Student bei Martin Heisenberg an der Universität Würzburg Ende der 1970er-Jahre. Anschließend ging er nach Tübingen an das Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, um dort mit Karl-Georg Goetz und Werner Reichardt zu arbeiten. Die beiden Forscher hatten trickreiche Methoden perfektioniert, Fliegen beim Fliegen so genau zu beobachten, dass sich daraus Rückschlüsse auf deren Hirnarbeit ziehen ließen.

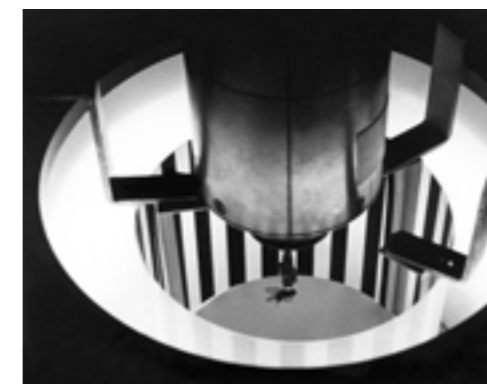
Es ging dabei um „systemanalytische Verhaltensforschung“: um Experimente, in denen einer Fliege jeweils eine definierte optische Umwelt vor Augen geführt und ihre entsprechende Flugreaktion gemessen wurde. Das Ziel war, daraus gesetzmäßige Zusammenhänge zwischen Reizeingang und Flugreaktion abzuleiten – um von da weiter auf die logische Verschaltung und Arbeitsweise der Nervenzellen hinter der Netzhaut des Fliegenauges zu schließen.

Dafür diente *Musca domestica*, die gewöhnliche Stubenfliege, als Versuchstier. Und für die Versuche wurde ein raffinierter Flugsimulator verwendet: ein drehbarer Hohlzylinder, in dessen Mitte die Fliege mit dem Rücken an der Achse eines Drehmoment-Kompensators fixiert wurde – und zwar so, dass ihre vertikale Körperachse mit der Achse des Kompensators und der Mittelachse des Zylinders zusammenfiel.

Der Fliege blieben somit lediglich Drehungen um ihre vertikale Achse, also Richtungsänderungen in der Horizontalen. Und diese Bewegungen wurden vom Kompensator erfüllt und zur Steuerung des Zylinders herangezogen, wobei dessen Drehung jeweils synchron und proportional zur Größe und wahlweise gleich- oder gegensinnig der von der Fliege erzeugten Drehkraft erfolgte.

Führte man dann der Fliege einfache optische Umwelten vor Augen, also etwa einen oder mehrere senkrechte schwarze Streifen auf der sonst gleichförmig weißen Innenwand des Zylinders, ließen sich ihre jeweiligen Steuermanöver messen. Dabei konnte man den Zylinder entweder von außen drehen und die entsprechende Reaktion der Fliege registrieren. Oder man konnte die Fliege an ihre optische Umwelt „ankoppeln“, indem man die Spannung des Kompensators zur Steuerung des Zylinders heranzog: In dem Fall bewegte die Fliege selbst ihre Umwelt, und es wurden praktisch die Verhältnisse des freien Flugs simuliert.

Anhand solcher Versuche konnten die Tübinger Forscher die minimalen logischen Prinzipien ableiten, nach denen der Bordcomputer der Stu-



In einem drehbaren Hohlzylinder wird eine Fliege auf der Achse eines Drehmoment-Kompensators fixiert. Damit lassen sich durch Rückkopplung an die Drehung des Zylinders die Verhältnisse des freien Flugs in einer horizontalen Ebene simulieren.

benfliege deren optische Umwelt analysiert und ihr Informationen über ihre Position, ihre Bewegung sowie bewegte Objekte in der Umgebung vermittelt. Diese Experimente, die sozusagen die im Fliegenhirn angewandte Software enthüllten, lieferten die Grundlage für die anschließende gezielte Analyse der Hardware, also der Nervenzellen und deren jeweiliger Funktion und Verschaltung – mit der sich Alexander Borst nach wie vor, doch inzwischen als Leiter der Abteilung Neuronale Informationsverarbeitung am Martinsrieder Max-Planck-Insti-

tut für Neurobiologie beschäftigt. Anstelle von *Musca domestica* dienen mittlerweile aber auch die größeren und robusteren Vertreter von *Calliphora vicina*, sprich Schmeißfliegen, als Studienobjekte – deren Hirn jedoch nach denselben Prinzipien arbeitet und aufgebaut ist wie das der Stubenfliegen. Auch sie gewinnen Information über ihre Umwelt, indem sie die Signale auswerten und verarbeiten, die ihnen die Rezeptoren ihres Sehsystems liefern.

Dabei ist es grundsätzlich egal, ob sich ein Gegenstand an der ruhenden Fliege vorbei- oder auf sie zubewegt, oder ob sich die Fliege durch ihre Umwelt bewegt. Entscheidend ist, dass sich die Lichtsignale verändern, die auf die Rezeptoren treffen: etwa Licht, das von einer Lampe ausgeht, oder Licht, das von einem Gegenstand reflektiert wird.

BEWEGTE WELT ALS VEKTORFELD

Um ihre Umwelt wahrzunehmen und ihren Kurs danach auszurichten, muss die Fliege ein sogenanntes Vektorfeld interpretieren: Jeder einzelne Bildpunkt wird zusammen mit seiner momentanen Geschwindigkeit wahrgenommen. Daraus lassen sich Informationen über die Entfernung von Objekten und den räumlichen Aufbau der Umgebung gewinnen. Denn nahe Objekte ziehen schneller durch das Gesichtsfeld als weiter entfernte – wie beim Blick aus dem Fenster eines ICE: Ein nahe gelegener Baum rast von einem Augenwinkel zum anderen durch das Gesichtsfeld, weiter entfernte Bildpunkte hingegen bewegen sich viel langsamer, und ein Berg im Hintergrund ändert seine Lage kaum.

Ein einfaches Vektorfeld kann zwei grundlegende Bewegungsarten darstellen: eine Auf-/Abwärtsbewegung und eine Rotation. Die momentane Geschwindigkeit wird durch Pfeile symbolisiert, sogenannte Vektoren. Die Pfeilspitzen geben jeweils die Richtung der momentanen Bewegung an, die Pfeillängen sind ein Maß für die Geschwindigkeit, sind

FOTOS: MPI FÜR NEUROBIOLOGIE - ROBERT SCHÖRNER / BLACHAN - MPG



Nervenzellen können mit einem Fluoreszenzfarbstoff „geladen“ und dieser dann mit Laserlicht zum Leuchten angeregt werden. Durch zeitgleiche Injektion eines rot und eines grün fluoreszierenden Farbstoffs haben die Forscher gezeigt, dass alle VS-Zellen bei der Fliege in Reihenschaltung miteinander verknüpft sind.

also umso länger, je schneller die Bewegung erfolgt.

Dabei muss das gesamte Bild mit einbezogen werden, um Fehlinterpretationen auszuschließen: Der eine Pfeil könnte einerseits zu einem Vektorfeld gehören, das einer Aufwärtsbewegung der Fliege entspricht (von der Fliege aus gesehen bewegt sich die Umgebung ja von der Fliege weg, also nach unten), andererseits zu einer Drehbewegung. „Das ist der Grund, weshalb Neurone in visuellen Kurssteuersystemen so große rezeptive Felder überdecken – egal, ob bei der Fliege oder im Affenkortex: Stets analysieren diese Zellen beinahe das halbe Gesichtsfeld“, sagt Alexander Borst.

Die Rezeptoren, die den Fliegen optische Informationen vermitteln, sitzen in der Retina, der Netzhaut. Diese bildet gewissermaßen den äußersten Vorposten des Sehsystems. Daran schließt sich bei der Fliege eine Schicht von Nervenzellen an, die Lamina genannt wird. Hier erfolgt die Hell-Dunkel-Adaptation: So wie ein Mensch, der aus dem Schatten in gleißendes Sonnenlicht tritt, zunächst die Augen zusammenkniffen muss, bis er sich an die Helligkeit gewöhnt hat, muss sich auch das Sehsystem der Fliege auf einen Hell-Dunkel-Wechsel einstellen.

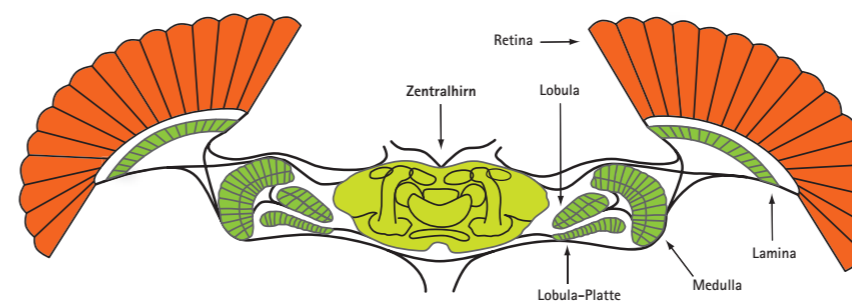
Außerdem werden die zeitlich veränderlichen Signale der einzelnen

Rezeptoren in der Lamina so aufgearbeitet, dass der veränderliche Anteil besonders gut wahrgenommen wird. Das kann man sich mithilfe einer Lampe vorstellen, die zunächst konstant leuchtet. Wird sie abwechselnd noch etwas heller geschaltet und dann wieder auf die ursprüngliche Helligkeit, ist der Wechsel zwischen hell und sehr hell nur schwer zu unterscheiden. Also wird das Signal so bearbeitet, dass der konstante Anteil nicht mehr darin enthalten ist. Dann erfolgt der Wechsel nicht mehr zwischen hell und sehr hell, sondern zwischen dunkel und hell, und die Veränderung lässt sich besser wahrnehmen – bei der flackernden Lampe ebenso wie bei der Fliege, die sehr schnelle Bewegungen erkennen und deshalb der Hand eines Menschen auf Fliegenjagd so gut ausweichen kann.

EIN DETEKTOR ALS RICHTUNGSWEISER

Bislang (nachdem optische Reize Retina und Lamina passiert haben) handelt es sich noch um lokale Informationen, die jeweils von einem einzelnen Rezeptor herrühren. Man bezeichnet den Teil des Fliegen-Sehsystems, der für das Bewegungssehen zuständig ist, als retinotop. Das bedeutet, dass die Information von nebeneinander liegenden Rezeptoren – also auch von nebeneinander liegenden Bildpunkten der Umwelt – in benachbarten Nervenzellen verarbeitet wird; so funktioniert auch das Sehsystem des Menschen. Die Ner-

FOTOS: MPI FÜR NEUROBIOLOGIE



Schematischer Horizontalschnitt durch das Fliegenhirn: Außen befindet sich die Retina mit den lichtempfindlichen Rezeptoren, dann kommt die Lamina (hier erfolgt die Hell-Dunkel-Adaption); Medulla, Lobula und Lobula-Platte schließen sich an, in der Mitte das Zentralhirn.

Grafik: CHRISTOPH SCHNEIDER NACH EINER VORLAGE DES MPI FÜR NEUROBIOLOGIE

ven, die optische Reize verarbeiten, bilden gleichsam eine neuronale Karte der Umwelt.

An einem anderen Teil des Fliegen-Sehsystems erkennt man, dass ein derart retinotoper Aufbau keine Selbstverständlichkeit ist: In den Ocellen, punktförmigen Lichtsinnesorganen, wird nur die Gesamthelligkeit gemessen. Die Bildinformation über die Helligkeitsverteilung wird verworfen – so etwa, ob es sich bei einem Bild um ein schwarz-weißes Streifenmuster oder um schwarz-weiße Karos handelt.

Um aus der Umwelt eine Bewegungsinformation zu erhalten, müssen benachbarte Rezeptoren miteinander verschaltet werden. Sie bilden dann zum Beispiel einen sogenannten Reichardt-Detektor – der eine keineswegs selbstverständliche Entscheidung treffen kann: Für ihn ist es nämlich nicht dasselbe, ob eine Bewegung von rechts nach links oder von links nach rechts verläuft. Ein einzelner Rezeptor kann nur den Unterschied zwischen hell und dunkel, jedoch keine Bewegungsrichtung wahrnehmen – ähnlich wie etwa bei einer Lichtschranke zu einem Tresorraum: Sie kann nur feststellen, ob jemand die Schwelle des Tresorraumes passiert, kann aber nicht unterscheiden, ob der Betreffende in den Tresorraum hinein oder aus ihm herausgeht. Um das zu entscheiden, braucht es mindestens zwei Lichtschranken, die miteinander in Verbindung stehen.

Zurück zur Fliege: Wenn sie ein bewegtes Muster sieht, hängen die Signale, die am Detektorausgang an-

kommen, davon ab, in welche Richtung sich das Muster bewegt. Und dementsprechend werden auch die nachgeschalteten Nervenzellen gereizt – und zwar in den Schichten von Nervenzellen, die sich auf dem Weg „von außen nach innen“ (also von der Netzhaut zum Zentralhirn) anschließen: in der Medulla, in der Lobula und in der darunterliegenden Lobula-Platte.

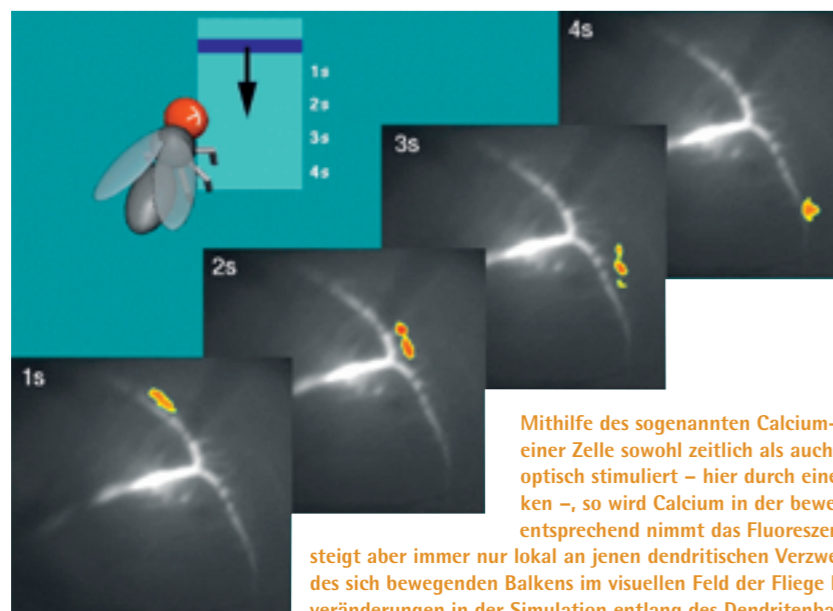
NERVENZELLEN MIT MARKANTER MORPHOLOGIE

In der Lobula-Platte nehmen charakteristisch geformte Neurone, sogenannte LPTCs die Signale auf, die von den Reichardt-Detektoren weitergegeben werden. Das Kürzel LPTC steht für *lobula plate tangential cells* (Tangentialzellen der Lobula-Platte). Diese Zellen sind jeweils für eine bestimmte Bewegungsrichtung empfindlich: Die HS- und CH-Zellen reagieren vor allem auf horizontale Bewegungen, also auf Bewegungen von vorne nach hinten oder umgekehrt sowie auf Bewegungen von rechts nach links oder umgekehrt. Die elf vertikal verlaufenden VS-Zellen registrieren vertikale Bewegungen, also Bewegungen von oben nach unten oder umgekehrt. Jede einzelne VS-Zelle ist dabei auf eine andere Art der Bewegung spezialisiert. So reagiert etwa die Zelle VS1 am besten auf Vertikalbewegungen vor der Fliege, VS7 hingegen spricht besonders auf Vertikalbewegungen seitlich von der Fliege an.

Jürgen Haag, ein langjähriger Mitarbeiter von Alexander Borst,

Die großen Tangentialzellen in der Lobula-Platte des Fliegenhirns lassen sich auch morphologisch gut voneinander unterscheiden (von links): CH-Zellen (Centrifugal and Horizontal System) und HS-Zellen (Horizontal System) verarbeiten Bewegungsinformationen in der Horizontalen, VS-Zellen (Vertical System) Bewegungen in der Vertikalen.





Mithilfe des sogenannten Calcium-Imaging lässt sich das Calcium-Signal in einer Zelle sowohl zeitlich als auch räumlich auflösen. Wird das Versuchstier optisch stimuliert – hier durch einen sich abwärts bewegenden schwarzen Balken –, so wird Calcium in der bewegungssensitiven Nervenzelle freigesetzt und entsprechend nimmt das Fluoreszenz-Signal zu. Die Calcium-Konzentration steigt aber immer nur lokal an jenen dendritischen Verzweigungen an, die mit der aktuellen Position des sich bewegenden Balkens im visuellen Feld der Fliege korrespondieren. Deswegen laufen die Farbveränderungen in der Simulation entlang des Dendritenbaumes von oben links nach unten rechts.

durch die ohnehin nicht sehr gute räumliche Auflösung noch weiter verschlechtert. Erst durch aufwändige Computersimulationen mit natürlichen Bildsequenzen haben wir verstanden, dass durch die Reihenschaltung die Repräsentation der Rotationsachse sehr robust wird, selbst wenn die Kontraste äußerst inhomogen verteilt sind, wie das vor allem bei natürlichen Bildern der Fall ist.“

hat bei den VS-Zellen einen interessanten Schaltplan gefunden. Sie sind über eine Reihenschaltung miteinander verknüpft, das heißt: Ein Reiz aus VS1 wird an VS2, von dort aus an VS3 und so immerfort weitergegeben. Das bringt der Fliege zwei Vorteile: Zunächst wird dadurch das rezeptive Feld jeder einzelnen Nervenzelle erweitert. Wird beispielsweise VS5 erregt, dann erfährt automatisch auch VS2 davon. Mit anderen Worten: VS2 kommt an die optische Information aus dem rezeptiven Feld von VS5, ohne dass dafür eigens eine aufwändige Ver-

drahtung nötig wäre. Die Fliegen erweitern auf diese Weise also gewissermaßen ihren Horizont.

Außerdem erleichtert die Reihenschaltung der Neuronen es den Fliegen, sich bei einer Drehbewegung im Raum zu orientieren. Die Tiere können bei einer Rotation leichter ermitteln, um welchen Punkt sie sich drehen – den sie kennen müssen, um ihre Bewegungen auf die Drehung auszurichten und gegebenenfalls ihren Kurs zu korrigieren. „Diese Reihenschaltung hat uns viel Kopfzerbrechen bereitet“, sagt Alexander Borst. „Anfangs dachten wir, dass sich da-

Um die Verschaltung der LPTCs zu untersuchen – und so etwa die Reihenschaltung der VS-Zellen nachzuweisen – hat Borst das Neuroimaging genutzt. Derzeit ist der Forscher einer weiteren Verschaltung auf der Spur: Er möchte die neuronalen Bestandteile des Reichardt-Detektors identifizieren. Das bringt ganz eigene experimentelle Herausforderungen mit sich. Denn während man es bei den LPTCs mit vergleichsweise großen und gut zugänglichen Neuronen zu tun hat, waren physiologische Untersuchungen der Medulla-Neurone – in denen das zelluläre

Korrelat des Reichardt-Detektors vermutet wird – bislang praktisch nicht möglich, weil der Farbstoff nicht injiziert werden konnte.

Deshalb wendet sich Borst inzwischen einer weiteren Fliegenart zu: Neben der bisher untersuchten Schmeißfliege *Calliphora vicina* ist jetzt noch die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* an der Reihe: In ihr Erbgut soll ein Gen eingeschleust werden, durch dessen Aktivität der benötigte Farbstoff direkt an Ort und Stelle in den Nervenzellen produziert wird. Borst kommentiert das so: „Es erscheint zwar etwas paradox, sich ein noch kleineres Tier zu suchen, wenn die Zellen, in die man den Farbstoff bringen möchte, ohnehin nur wenige Mikrometer groß sind. Doch im Fall von *Drosophila* braucht man die Zellen dann gar nicht mehr anzustechen. Dank der Genetik erledigt das die Biologie von ganz alleine.“

GENE BRINGEN FARBE INS GEHIRN

Dass es der ganzen Bandbreite biologischer Forschungstechniken – von der Verhaltensforschung über Neurophysiologie bis hin zur Gentechnik – und zudem auch vieler Jahre Arbeit bedarf, um ein so winziges Gehirn wie das der Fliege in Details seiner Funktion kennenzulernen, mag überraschen. Doch letztlich steht das Fliegenhirn als funktionsgerechter, auf die Verarbeitung optischer Informationen spezialisierter Verbund von Nervenzellen in seiner Komplexität auch für größere Hirne Modell, die nach denselben Prinzipien organisiert sind.

Und Alexander Borst hat noch ein Argument für den tieferen Sinn seiner Forschungen: „Bislang gibt es noch kein technisches System, das Aufgaben der Flugsteuerung so schnell lösen könnte wie das Nervensystem einer Fliege. Über Verrechnungen, wie sie im Fliegenkopf ablaufen, könnte uns die Natur lehren, wie sich technische Systeme mit vergleichbarer Leistung verwirklichen lassen.“

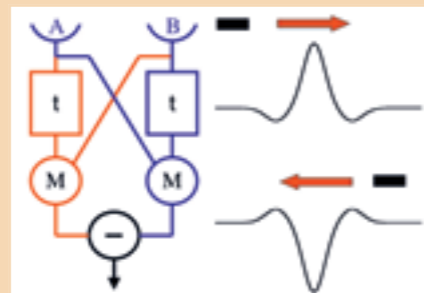
STEFANIE HENSE

SCHLÜSSEL ZUM SCHALTPLAN DER NERVENZELLEN

Der Reichardt-Detektor besteht aus zwei spiegelsymmetrischen Untereinheiten – hier rot und blau gezeichnet. Um das Funktionsprinzip zu verstehen, betrachten wir zunächst nur die eine Hälfte des Detektors:

Bewegt sich ein Signal von links nach rechts, so passiert es zunächst Rezeptor A und etwas später Rezeptor B. Das bei A einlaufende Signal wird jedoch verzögert, sodass beide Signale – das aus A und das aus B – schließlich gleichzeitig die nächste Schaltstelle erreichen. Dort werden sie miteinander multipliziert, das Resultat ist die Kurve oben rechts. Bewegt sich das Signal hingegen von rechts nach links, so erreicht es zuerst Rezeptor B, der das Signal unmittelbar weiterleitet, und erst danach Rezeptor A, wo das ohnehin schon verspätet einlaufende Signal nochmals verzögert wird.

Diese beiden Signale werden wiederum miteinander multipliziert und ergeben ebenfalls eine Kurve mit positiven Werten. Damit die Kurven aber miteinander verglichen werden können, muss



eine Kurve positive, die andere negative Werte annehmen. Und genau das lässt sich mit einem Detektor aus zwei spiegelsymmetrischen Untereinheiten erreichen, deren Ausgangssignale voneinander subtrahiert werden. Eine

Bewegung von links nach rechts entspricht dann der oberen, von rechts nach links der unteren Kurve. In dem einen Fall wird die nachgeschaltete Nervenzelle depolarisiert und feuert – Aktionspotenziale werden ausgelöst; im anderen Fall wird die Nervenzelle hyperpolarisiert und bleibt stumm.

Der Reichardt-Detektor ist eine echte „Max-Planck-Erkenntnis“, was sich auch in seinem Namen widerspiegelt. Der geht nämlich zurück auf Werner E. Reichardt (1924 bis 1992), Gründungsdirektor des Max-Planck-Instituts für biologische Kybernetik in Tübingen. Reichardt entwickelte das Konzept in den

1960er-Jahren; an seinem Nachweis war unter anderem Alexander Borst beteiligt, der lange Zeit eine Nachwuchsgruppe am Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik leitete.