

Ein flüchtiger Blick in die Netzhaut



Von John Dowling

Einen großen Teil meines wissenschaftlichen Lebens verbrachte ich damit, die funktionelle Organisation der Vertebratennetzhaut zu untersuchen – wie die Netzhautzellen verknüpft sind, wie sie reagieren, wenn die Netzhaut beleuchtet wird, und wie die Netzhaut visuelle Informationen verarbeitet. Was brachte mich

dazu, diese Forschungen in Angriff zu nehmen? Sowohl als Student als auch während des Aufbaustudiums arbeitete ich in George Walds Labor in Harvard. Wald entdeckte die Bedeutung von Vitamin A beim Sehen (wofür er den Nobelpreis bekam) und war schon lange an den Mechanismen der Photorezeptoren interessiert. Mit Wald gemeinsam untersuchte ich die Wirkung von Vitamin-A-Mangel auf Photorezeptoren. Dies führte mich zu der Frage, wie die visuelle Empfindlichkeit mit der Sehpigmentmenge in den Photorezeptoren zusammenhängt. Mit anderen Worten, welche Mechanismen liegen dem Verlust der Sehkraft bei Vitamin-A-Mangel zugrunde, und hängen sie mit der Veränderung der Empfindlichkeit zusammen, die während der Hell-Dunkel-Adaptation auftritt?

Diese frühe Arbeit wurde an Ratten durchgeführt, und ich stellte eine Verbindung zwischen der Menge von Sehpigment (Rhodopsin) und dem Logarithmus der visuellen Empfindlichkeit bei Vitamin-A-Mangel sowie während der Dunkeladaptation her. Netzhäute von Ratten enthalten jedoch hauptsächlich Stäbchen. Als nächste Frage lag nahe, ob eine ähnliche Beziehung zwischen der Sehpigmentmenge und der Lichtempfindlichkeit auch für Zapfen gilt. Ich entschied, dem nachzugehen, indem ich auf Erdhörnchen umstieg, deren Netzhäute sich hauptsächlich aus Zapfen zusammensetzen. Neben anderem war ich neugierig, wie Zapfen sich von Stäbchen unterscheiden. So untersuchte ich die Photorezeptoren der Erdhörnchen elektronenmikroskopisch. Ich bemerkte eines Tages die synaptischen Enden der Zapfen und erkannte, dass ich gelegentlich einen Fortsatz von dem synaptischen Ende zurück zu der Ursprungszelle verfolgen konnte. Die Äste der Bipolarzellen erstreckten sich, wie erwartet, bis zum synaptischen Ende, aber ich konnte auch Horizontalzellenfortsätze identifizieren, die mit den Photorezeptoren synaptisch verbunden waren! Das war neu und aufregend. Horizontalzellen waren damals ein großes Rätsel. Einige Forscher hielten sie für Gliazellen, aber die Tatsache, dass sie synaptische Verbindungen mit den Photorezeptoren eingingen, zeigte deutlich, dass es Neuronen waren.

Wie ist dann der neuronale Schaltplan der Netzhaut aufgebaut und welche Rolle spielen die Interneuronen der Netzhaut – die Horizontalzellen und die Amakrinzellen? Dies wurde mein Interessen- und Studienschwerpunkt. Brian Boycott und ich erforschten den zellulären (Brian) und synaptischen Aufbau (ich) der äußeren und inneren plexiformen Schicht der Netzhaut. Wir fanden heraus, dass die Photorezeptoren und die Endigungen der Bipolarzellen sogenannte „Ribbon-Synapsen“ (Synapsen mit bandartigen Strukturen in der präsynaptischen Endigung) zu multiplen postsynaptischen Zielen ausbilden, während Amakrinzellen und zumindest einige Horizontalzellenfortsätze konventionelle Synapsen an einzelne postsynaptische Elemente bilden. Zusätzlich zu der Netzhaut von Erdhörnchen untersuchten wir die von Affen, Menschen, Katzen, Fröschen und Goldfischen. Sie alle zeigten grundsätzliche Gemeinsamkeiten in der Verschaltung der Netzhaut.

Im nächsten Schritt wurden Ableitungen von den verschiedenen Netzhautzellen durchgeführt. Diese Arbeit führte Frank Werblin, ein Student im Aufbaustudium mit einer Ausbildung in Elektrotechnik, in meinem Labor durch. Wir wählten dafür die Netzhaut von Olmen wegen ihrer großen Zellen. Bald hatte Frank Aufnahmen sämtlicher Netzhautzelltypen. Er identifizierte die aufgenommenen Zellen, indem er sie nach der Aufnahme intrazellulär einfärbte – heutzutage eine Routinetechnik, aber damals sehr schwierig und gelegentlich etwas unsauber. Mehr als einmal kam Frank aus der Dunkelkammer, in der die Untersuchungen durchgeführt wurden, über und über bedeckt mit dem damals verwendeten blauen Farbstoff. Diese Experimente zeigten uns, dass es in der Netzhaut sowohl ON-Zentrum- als auch OFF-Zentrum-Bipolarzellen gibt und dass Bipolarzellen rezeptive Felder besitzen, die in Form von Zentrum und Umfeld organisiert sind, wobei die Horizontalzellen für die antagonistischen Umfeldreaktionen verantwortlich sind; ferner, dass viele Amakrinzellen mit transienten ON-OFF-Antworten auf Licht reagieren. Sie scheinen an der Erkennung von Bewegungen beteiligt zu sein.

Mit diesen elektrophysiologischen Ableitungen und meinen elektronenmikroskopischen Beobachtungen an der Netzhaut des Olms konnten wir die Hauptbahnen des Informationsflusses durch die Netzhaut und die Aufgaben der verschiedenen Zellen und Synapsen beschreiben. Viele Fragen blieben offen, an manchen wird bis heute geforscht. Trotzdem war es enorm zufriedenstellend, zu der damaligen Zeit in der Lage zu sein, ein – wenn auch nicht perfektes und unvollständiges – Diagramm der funktionellen Organisation der Retina zu erstellen, und ich glaube, dass dies für zahlreiche weitere Forschungsarbeiten über die Vorgänge in der Netzhaut innerhalb der letzten 35 Jahre den Anstoß gegeben hat.