

Lukas Kunz: Spurensucher im menschlichen Gedächtnis

In den Zeiten, als Kraftfahrzeuge noch ohne Navigationsgerät unterwegs waren, hatten Taxifahrer größere Hippocampi als andere Menschen. Zumindest dann, wenn sie den Stadtplan einer Großstadt im Kopf haben mussten, um das Ziel ihrer Fahrgäste zuverlässig zu finden. Im Hippocampus ist nicht nur unser räumliches Orientierungsvermögen verankert. Ohne die schmale Struktur, die sich durch den medialen Schläfenlappen jeder Gehirnhälfte zieht, könnten wir kaum neue Erinnerungen bilden und im Austausch mit Arealen der Großhirnrinde speichern und abrufen. Dort zeigen sich erste Anzeichen einer Alzheimer-Demenz besonders früh. Hinsichtlich der räumlichen Orientierung ist die zelluläre Basis der erstaunlichen Leistungen der beiden Seepferdchen (lat. Hippocampi) tief unten in unserem Gehirn bereits grundlegend aufgeklärt worden - allerdings nur in Tierversuchen. Der Neurowissenschaftler Lukas Kunz erforscht diese Basis im Menschen. Am Universitätsklinikum Bonn kooperiert er mit Epilepsie-Patienten, denen zur Vorbereitung einer möglichen Operation vorübergehend Elektroden ins Gehirn implantiert wurden, um den Ursprungsort ihrer epileptischen Anfälle zu bestimmen. Während die Patientinnen und Patienten Gedächtnisaufgaben in virtuellen Umgebungen lösen, zeichnet Kunz die Aktivität einzelner Nervenzellen und lokale Feldpotentiale im Hippocampus und angrenzenden Hirnregionen auf. Hierdurch möchte er zusammen mit den Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen seines *Spatial Memory Labs* neue Einblicke in unser räumliches Gedächtnis gewinnen und herausfinden, wie es mit anderen Formen des menschlichen Gedächtnisses zusammenhängt.

Ein Patient schreibt Medizingeschichte

Veränderungen des Hippocampus können bei schweren Formen der Epilepsie auftreten. Das ist der Grund, warum manche Epilepsie-Patienten, die bisher unzureichend auf Medikamente angesprochen haben, an spezialisierten Kliniken Elektroden eingesetzt bekommen, um eine mögliche Beteiligung des

Hippocampus bei der Entstehung ihrer Anfälle zu identifizieren. Und das ist auch der Grund für bahnbrechende Entdeckungen zur Bedeutung des Hippocampus für das menschliche Gedächtnis. Sie geht auf die Operation von H. M. zurück, einem jungen Mann, dem wegen einer schweren Epilepsie 1953 beidseitig Teile des medialen Schläfenlappens einschließlich großer Anteile des Hippocampus entfernt wurden. Der Mann lebte danach zwar noch 55 Jahre lang, allerdings mit einer gravierenden Behinderung, mit der niemand gerechnet hatte: Obwohl sein Verstand, seine Wahrnehmung und sein Kurzzeitgedächtnis weiterhin funktionierten, konnte er nach der Operation kaum noch neue bewusst abrufbare Langzeiterinnerungen bilden. Motorische Fähigkeiten konnte er zwar weiterhin erlernen, sich an den Lernprozess aber nicht mehr erinnern. Fakten, die er lang vor der Operation gelernt hatte, waren ihm noch präsent, autobiographische Erinnerungen aus der Zeit kurz vor dem Eingriff aber nicht mehr. Diese Beobachtungen legten nahe, dass unser Gedächtnis aus unterschiedlichen Systemen besteht.

Wie aus Anschauungen Begriffe werden

Fakten gehören zum semantischen Gedächtnis. Es sagt einem zum Beispiel, dass Berlin die Hauptstadt Deutschlands ist. Autobiographische Erinnerungen gehören zum episodischen Gedächtnis. Es sagt einem zum Beispiel, wann man zuletzt mit wem in Berlin im Theater war. „Kombiniert man Episoden, kann man gemeinsame Komponenten extrahieren“, erläutert Lukas Kunz. Etwa das Gesicht und den Namen eines Gesprächspartners, die man verknüpfen muss, um ihn zwei Monate nach der ersten Begegnung wiederzuerkennen. „Das ist die Semantisierung des episodischen Gedächtnisses.“ Das Hauptinteresse von Kunz gilt dem episodischen Gedächtnis - und den egozentrischen Zellen, die mit dessen Bildung zu tun haben. Dieses Interesse wurzelt in seiner Faszination für die Erkenntnistheorie, die ihn im Philosophieunterricht mit Fragen wie „Was können wir wissen?“ und „Was nehmen wir wahr?“ fesselte. Dass er die Antwort auf solche Fragen heute vorwiegend in der Neurowissenschaft sucht, verdankt er nicht zuletzt dem Zufall, Angehöriger einer Generation zu sein, die noch Wehr- oder Zivildienst leisten musste. Als Stipendiat der Studienstiftung blieb er dennoch breit aufgestellt und erwarb parallel zu seinem Medizinstudium einen Bachelor in Philosophie und Germanistik.

Zivildienst im Forschungsinstitut

Seinen Zivildienst absolvierte Lukas Kunz am Institut für Zelluläre Neurowissenschaften der Universität Bonn. Er assistierte dort auch beim Ableiten von Elektroenzephalogrammen (EEGs) bei Mäusen, die als Tiermodell zur Identifizierung von Krankheitsmechanismen bei verschiedenen Epilepsieformen dienten. „Im Pflegepraktikum vor Beginn meines Medizinstudiums habe ich anschließend Menschen kennengelernt, die an Epilepsie erkrankt waren.“ Kunz absolvierte es in der Epileptologie des Universitätsklinikums Bonn, einer der führenden Fachkliniken dieser Art in Deutschland, die seit 2019 von Rainer Surges geleitet wird. Dort werden Patienten und Patientinnen mit einem breiten Spektrum epileptischer Erkrankungen behandelt, die von kurzen Absenzen bis hin zu großen Anfällen mit Bewusstseinsverlust und Krämpfen reichen. „Es ist sehr eindrücklich, epileptische Anfälle zu sehen und die Krankheitsgeschichte der Betroffenen kennenzulernen“, sagt er. Von Beginn seines Medizinstudiums an zogen ihn die Epileptologie und ihre neurowissenschaftlichen Forschungsmöglichkeiten in ihren Bann. So stieß er für seine medizinische Doktorarbeit an der Bonner Epileptologie auf ein Promotionsthema, in dessen Mittelpunkt die erst wenige Jahre zuvor entdeckten Gitterzellen des entorhinalen Cortex (EC) standen, der ein wichtiges Eingangstor zum Hippocampus ist.

Den Gitterzellen auf der Spur

Die Informationen dieser Gitterzellen betten jene aus den Ortszellen des Hippocampus in ein Koordinatensystem mit messbaren Abständen ein. Viele unserer Ortszellen werden bevorzugt an einem bestimmten Ort einer Umgebung aktiv. Nur wenn wir uns genau an diesem Ort befinden, feuern sie Salven von Aktionspotentialen ab. Aus dem Zusammenspiel aller Ortszellen konstruiert unser Gehirn eine kognitive Karte, deren Gestalt über den Input aus Augen und Ohren hinausgeht. Diese Ortszellen waren schon 1971 entdeckt worden. Sie beantworten dem Individuum die Frage „Wo bin ich?“. Sie vermitteln ihm aber nicht, wie weit und in welche Richtung es laufen muss, um woanders hinzugelangen. Diese Aufgabe übernehmen die 2005 entdeckten Gitterzellen. Sie können sie lösen, weil jede einzelne von ihnen nicht nur an einem Ort feuert, sondern an mehreren regelmäßig über die Umgebung

verteilten Orten. Verbindet man diese Orte gedanklich miteinander, entsteht ein sechseckiges Gittermuster, welches die Gitterzellen wie ein Koordinatensystem über den Raum legen, durch den wir uns bewegen. Dieses Muster hilft dem Gehirn dabei, Distanzen und Richtungen abzuschätzen und Vektoren zu zukünftigen Positionen zu berechnen. Zusammen mit Ortszellen fungieren Gitterzellen wie ein Navigationssystem. 2014 wurden die Entdecker der Orts- und der Gitterzellen gemeinsam mit dem Medizinnobelpreis ausgezeichnet.

Ein Ritterschlag für eine Doktorarbeit

Diese Erkenntnisse waren in Versuchen mit Nagetieren gewonnen worden. Denn nur zu dem Zweck, das Verhalten ihrer Gitterzellen zu erforschen, darf man Menschen keine Elektroden implantieren. Christian Doeller hatte aber 2010 eine Methode publiziert, mit der sich menschliche Gitterzellsignale indirekt und nicht-invasiv mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) ableiten lassen. Mit dieser Methode machte sich Lukas Kunz daran, in seiner Doktorarbeit folgende Frage zu beantworten: Gibt es bei gesunden Menschen, die genetisch für eine Alzheimer-Demenz vorbelastet sind, messbare Veränderungen der Hirnaktivität? Auf der Suche nach dieser Antwort nahm er die Gitterzellen im EC in den Blick. Denn im EC lagern sich die für eine Alzheimer-Demenz charakteristischen Tau-Proteine bereits früh ab. Und weil Gitterzellen für die Navigation essenziell sind, könnte ihre Dysfunktion die räumliche Desorientierung von Alzheimer-Patienten erklären. Als Indikator einer Vorbelastung wählte Kunz eine Variante des *APOE*-Gens, dessen Träger ein erhöhtes Alzheimer-Risiko haben. „Wir haben eine räumliche Navigationsaufgabe entwickelt, die die Probanden und Probandinnen im fMRT-Scanner durchführten. Damit haben wir Gitterzellsignale in einer 37-köpfigen Kontrollgruppe und in einer Gruppe von 38 Erwachsenen mit erhöhtem Alzheimer-Risiko gemessen. Wir fanden, dass die Gitterzellsignale in der Risikogruppe vermindert waren - und das deutlich vor einem möglichen Krankheitsbeginn“. So beeindruckend neu war dieser Befund, dass er - ein Ritterschlag für eine Doktorarbeit - vom Top-Journal *Science* publiziert wurde¹.

Einzelzell-Ableitungen bei Epilepsiepatienten

Die Gitterzellen wurden zu Lukas Kunz' Sprungbrett in seine Postdoktorandenzeit, von denen er drei Jahre an der Universität Freiburg bei Andreas Schulze-Bonhage und drei Jahre an der New Yorker Columbia-Universität bei Joshua Jacobs verbrachte. Zusammen mit zwei Kollegen hatten die beiden ein Projekt initiiert, um die Rolle von Gitterzellen im episodischen Gedächtnis zu erforschen. Das hatte vorher noch niemand getan. Jacobs war 2013 der Erste gewesen, der Gitterzellen im Menschen nachgewiesen hatte. Kunz kontaktierte Schulze-Bonhage, den Leiter des Epilepsiezentrum der Uniklinik in Freiburg, absolvierte einen Teil seines Praktischen Jahres bei ihm, und wurde anschließend als Post-Doc in das Projekt übernommen. „Dort habe ich bei Epilepsiepatienten und -patientinnen Einzelzellableitungen vorgenommen, um die Aktivität von Gitterzellen aufzuzeichnen.“ Danach wechselte er ins Labor von Jacobs, um sich der Analyse der so erhobenen Daten zu widmen. „Es handelte sich um sehr große Datenmengen, für deren Untersuchung das Jacobs Lab besonders hohe Expertise hat.“

Egozentrische Zellen im Visier

Aus seiner Arbeit in Freiburg und New York resultierten verschiedene Publikationen zu neuronalen Prozessen im menschlichen Schläfenlappen, denen die von Jacobs bereits erfolgreich eingesetzte Methode zugrunde lag: Epilepsiepatienten navigieren in einer virtuellen Umgebung. Darin werden ihnen sukzessiv verschiedene versteckte Alltagsobjekte präsentiert, ein Autoschlüssel oder eine Brille zum Beispiel, deren Position sie im Verlauf des etwa einstündigen Experiments erlernen sollen. Wie und wann einzelne Neuronen ihres Hippocampus und EC und anderer Teile ihres medialen Schläfenlappens dabei feuern, wird über die Elektroden gemessen, die die PatientInnen aus medizinischen Gründen in sich tragen. In einer der Publikationen² gelang Kunz erstmals der Einzelzellnachweis egozentrischer Nervenzellen im menschlichen Gehirn. Damit schloss er eine Lücke zwischen Tier- und Humanforschung. „Egozentrische Zellen codieren den Raum relativ zum Ich, also ob sich etwas vor, hinter, rechts oder links von uns befindet“, erläutert Kunz. „Gitter- und Ortszellen sind dagegen allozentrisch, sie codieren relativ zur externen Umgebung.“ Jeder Mensch erschließe sich einen Raum zunächst durch egozentrische Eindrücke, die er dann durch Übung zum

Teil in allozentrische Karten verwandele. Das sei vergleichbar der Transformation episodischer Erinnerungen in semantisch abrufbares Wissen.

Taktgeber des Gedächtnisses

In einer weiteren Publikation³ lieferte Kunz erstmals eine direkte elektrophysiologische Evidenz dafür, dass beim wachen Menschen kurze, hochfrequente Schwingungen im Hippocampus die Taktgeber des assoziativen Gedächtnisses sein könnten, ohne das wir uns im Alltag nicht zurechtfinden und einen verlegten Schlüssel nie finden würden. Bei Alzheimer-Patienten ist dieses Gedächtnis früh beeinträchtigt. „Wir haben Neuronen identifiziert, die nur an bestimmten Orten feuern, und Neuronen, die nur bei bestimmten Objekten feuern“, bilanziert Kunz. „Wir konnten zeigen, dass beide beim Gedächtnisabruf und beim Lernen gemeinsam aktiv werden. Dadurch festigen sich vermutlich ihre synaptischen Verbindungen. Dieser Lernprozess wird von den hochfrequenten Schwingungen im Hippocampus begleitet.“ Ob das ein kausaler Zusammenhang ist, sei *in vivo humani* aber aktuell kaum zu entscheiden, „weil man nicht einfach eine Komponente ausschalten kann, um zu beobachten, was von der anderen übrigbleibt.“

Ein Starting Grant für die räumliche Wahrnehmung

2023 lockte das Land Nordrhein-Westfalen Lukas Kunz mit Fördermitteln aus seinem Rückkehrprogramm für erstklassige Wissenschaftler aus New York nach Bonn zurück. Seitdem hat er dort eine befristete Professur inne und leitet seine eigene Forschungsgruppe. „Die Möglichkeit, mit meiner Forschungsgruppe die Aktivität einzelner Nervenzellen im menschlichen Gehirn abzuleiten, beruht maßgeblich auf der hohen Expertise und unermüdlichen Arbeit der Menschen, mit denen ich an der Bonner Epileptologie und Neurochirurgie zusammenarbeite“, betont Kunz. „Besonders erwähnen möchte ich Florian Mormann, der Einzellableitungen bei Menschen einst in Bonn etabliert hat.“ Vor allem ist die Forschung von Kunz nur durch die freiwillige und engagierte Teilnahme von Patienten möglich, die an einer behandlungsresistenten Epilepsie leiden. Sie werden in Spezialkliniken für Epileptologie wie der in Bonn einer umfassenden Diagnostik unterzogen. Ein kleiner Teil dieser Patienten trägt dafür etwa zwei Wochen lang Elektroden im Gehirn, was die Voraussetzung für Nervenzellmessungen ist. „Wir erklären

ihnen unsere Forschung, und das finden viele spannend“, sagt Kunz. „Die meisten nehmen gerne an unseren Versuchen teil. Sie wollen damit zukünftigen Patienten und Patientinnen helfen und empfinden das auch als sinnvollen Zeitvertreib.“ Ausgestattet mit einem Starting Grant des European Research Council, wird Kunz in Zukunft Hirnprozesse verstärkt in Real-World-Szenarien untersuchen. „Über mehrere Kameras wird der gesamte Raum aufgezeichnet, sodass man genau nachvollziehen kann, wo der Proband sitzt und wie er mit welchem Objekt in der Umgebung interagiert.“ Zusätzlich will er untersuchen, ob egozentrische Zellen bei Menschen auch allein durch Sprache aktiviert werden, wenn sie also beispielsweise sagen „Das Bücherregal steht hinter mir“, weil sie sich das gerade vorstellen, aber eigentlich ganz woanders sind. Seine Vision sei es, sagt Lukas Kunz, eines Tages Nervenzelle für Nervenzelle nachvollziehen zu können, wie wir Erinnerungen durch die koordinierte Aktivität neuronaler Schaltkreise codieren, speichern und abrufen. Damit würden auch neue Grundlagen für die Diagnose und Therapie von Gedächtnisstörungen geschaffen. Mit ihrem Life Sciences Bridge Award will ihn die Aventis Foundation auf diesem Weg unterstützen.

Author: Joachim Pietzsch, wissenswert

Fotos: © Uwe Dettmar

¹ Kunz L, Schröder TN, Lee H, Montag C, Lachmann B, Sariyska R, Reuter M, Stirnberg R, Stöcker T, Messing-Floeter PC, Fell J, Doeller CF, Axmacher N (2015). Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer’s disease. *Science*; 350, 430–433. <https://doi.org/10.1126/science.aac8128>

² Kunz L, Brandt A, Reinacher PC, Staesina BP, Reifenstein ET, Weidemann CT, Herweg NA, Patel A, Tsitsiklis M, Kempter R, Kahana MJ, Schulze-Bonhage A, Jacobs J (2021). A neural code for egocentric spatial maps in the human medial temporal lobe. *Neuron*; 109, 2781–2796.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.019>

³ Kunz L, Staesina BP, Reinacher PC, Brandt A, Guth TA, Schulze-Bonhage A, Jacobs J (2024). Ripple-locked coactivity of stimulus-specific neurons and human associative memory. *Nature Neuroscience*; 27, 587–599. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01550-x>