

Neuronale Repräsentation sequenzieller Gedächtnisinhalte im medialen Temporallappen des Menschen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Stefanie Liebe

aus Eisenhüttenstadt

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Florian Mormann
2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Remy

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie

Jonathan, Ferdinand und Jakob gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Deutsche Zusammenfassung	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Material und Methoden	11
1.3	Ergebnisse	16
1.4	Diskussion	19
1.5	Zusammenfassung	21
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	22
2.	Veröffentlichungen	25
3.	Erklärung zum Eigenanteil	26
4.	Danksagung	27

Abkürzungsverzeichnis

AC	Alternating Current (Wechselstrom)
CT	Computertomographie
DC	Direct Current (Gleichstrom)
EK	Entorhinaler Kortex
fMRT	Funktionale Magnetresonanztomografie
HPK	Hippokampus
iEEG	intrakranielle Elektroenzephalografie
KI	Künstliche Intelligenz
LFP	Lokale Feldpotentiale
MEG	Magnetenzephalografie
MTL	Medialer Temporallappen
PHK	Parahippokampaler Kortex
RNN	Rekurrentes Neuronales Netzwerk
SOA	Stimulus Onset Asynchrony
SVM	Support Vector Maschine
Abb. 1-6	Abbildungen im Text
Abb.ext.	Abbildungen in der Referenzveröffentlichung

der parahippokampale Kortex (PHK), die Amygdala, der Hippokampus und Entorhinale Kortex. Während einzelne Regionen funktionell auf die Verarbeitung verschiedener Arten von Informationen spezialisiert sind, zum Beispiel der Verarbeitung komplexer visueller

Szenen wie Landschaften im PHK (Bar 2004) oder der emotionalen Bewertung äusserer Reize in der Amygdala (LeDoux 2007), wird angenommen dass alle Regionen an der sequenziellen Gedächtnisverarbeitung beteiligt sind, d. h. der Fähigkeit sich an eine Abfolge von Ereignissen zu erinnern (Eichenbaum 2017; Lisman et al. 2017).

Der überwiegende Großteil unseres Wissens über die neuronalen Grundlagen der sequenziellen Gedächtnisverarbeitung im Menschen stammt jedoch aus nicht-invasiven Verfahren wie fMRT oder MEG. Diese Methoden liefern nur grob aufgelöste, indirekte Signale neuronaler Aktivität. Um jedoch die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen mit hoher zeitlicher und räumlicher Präzision zu untersuchen, sind direkte Messungen auf Zellebene erforderlich. Einzelzellableitungen mittels implantierter Tiefenelektroden im Rahmen prächirurgischer Diagnostik zur Anfallslokalisation bei EpilepsiepatientInnen bieten hier eine einzigartige Möglichkeit: Sie erlauben Einblicke in die Aktivität einzelner Neuronen und lokaler Netzwerke in vivo in zeitlicher Auflösung, die sonst nur im Tiermodell erreicht werden kann. Da Temporallappenepilepsien – insbesondere mit Beteiligung des Hippokampus – besonders häufig auftreten (Téllez-Zenteno and Hernández-Ronquillo 2012), liegen viele dieser Messungen im medialen Temporallappen. Die invasive Ableitung von Hirnaktivität bei EpilepsiepatientInnen stellt eine zentrale Methode dieser Dissertation dar und wird im Kapitel 1.2 genau erläutert.

Innerhalb des MTL beobachten Wissenschaftler bei Gedächtnisaufgaben zwei Hauptarten neuronaler Korrelate: Während der aktiven Behaltens- oder Erinnerungsphase zeigen einzelne Nervenzellen erhöhte *Feuerraten*, die spezifisch auf erinnerte Reize, z. B. zuvor gezeigte Bilder, sind (Kornblith et al. 2017). Die gleichen Nervenzellen hatten bereits während der Präsentation bzw. der visuellen Wahrnehmung auf das Bild geantwortet. Die ‚sensorische‘ Antwort auf ein Bild überdauert also innerhalb der Gedächtnisphase. Die funktionale Bedeutung dieses Korrelats wird unterstützt durch die Tatsache, dass die Höhe der Aktivität die Gedächtnisleistung vorhersagen kann. Zusätzlich zu dieser sogenannten ‚Ratenkodierung‘ bei Einzelzellen, zeigen sich während der Gedächtnisphase in den Aufnahmen der elektrischen Summenpotentiale rhythmische Muster in Form von Oszillationen (Colgin 2016). Insbesondere elektrische Aktivität im Frequenzbereich von 2–8 Hz, sogenannte Theta-Oszillationen, zeigen sich verstärkt während Gedächtnisprozessen bei vielen Spezies, auch im Menschen (Düzel et al. 2010; Herweg et al. 2020; Klimesch 1999; Lisman 2010). Die Stärke der Oszillationen (Theta-

Amplitude) nimmt bei Gedächtnisaufgaben typischerweise zu und korreliert ebenfalls häufig mit der Erinnerungsleistung (Lisman 2010; Raghavachari et al. 2001). Es wird angenommen, dass die lokalen Feldpotentiale, die an der Mikroelektrode aufgenommen werden, die Erregbarkeit neuronaler Netzwerke und deren synaptischer Eingänge widerspiegeln (Buzsáki et al. 2012). Vor diesem Hintergrund wird auch der enge Zusammenhang zwischen dem Feuern einzelner Neurone und den Theta-Wellen interpretiert: Neurone im MTL tendieren dazu, bevorzugt zu bestimmten Zeitpunkten – d.h. bei spezifischen Phasen – innerhalb des Theta-Zyklus zu reagieren (Jacobs et al. 2007; Rutishauser et al. 2021). Dieses Phänomen wird als Spike-Phasen-Kopplung bezeichnet. Es wird angenommen, dass durch diese zeitliche Kopplung ebenfalls Information übertragen wird, und dies einer effizienteren Repräsentation und Kommunikation von Information („Multiplexing“) dient (Fries 2015). In Studien bei Epilepsiepatienten konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine erhöhte Spike-Phasen-Kopplung während der Behaltensphase von Bildern während Gedächtnisaufgaben zu messen ist, welche ebenfalls mit der Gedächtnisleistung korreliert (Kamiński et al. 2020). Darüber hinaus haben Tierstudien – beispielsweise in Nagern, die sich an räumliche Orte erinnern – gezeigt, dass die exakte Phase, zu der ein Neuron feuert, Informationen über die Reihenfolge der besuchten Orte enthalten kann (Buzsáki and Moser 2013). Aufbauend auf diesen Befunden wurde ein konzeptuelles Modell aufgestellt, dass einen „temporalen Code“ zur Repräsentation der sequenziellen Abfolge nicht-räumlicher Reize, z.B. Bildern, im Gedächtnis propagiert (Abb.2). Diese einflussreiche Theorie von Lisman und Idiart besagt, dass die Abfolge erinnelter Items durch Neurone repräsentiert wird, die nacheinander feuern – jedes zu einer anderen, geordneten Phase der Theta-Oszillation (Lisman and Idiart 1995). Diese Hypothese wurde bislang jedoch nicht überprüft. Es blieb somit bislang ungeklärt, wie genau die Erinnerung an die Abfolge mehrerer Items auf neuronaler Ebene im menschlichen MTL dargestellt ist.

Ziel und Beitrag dieser Dissertation

Das Ziel der Dissertation ist insbesondere die Beantwortung bislang zweier zentraler ungeklärter Fragen: 1. Führt die Erinnerung an eine Ereignis-Sequenz dazu, dass einzelne Neurone zu unterschiedlichen, Theta-phasenabhängigen Zeitpunkten feuern?

Und 2. Entspricht die Reihenfolge dieser Phasen tatsächlich der Reihenfolge der Items, wie es Lisman's Theorie vorhersagt?

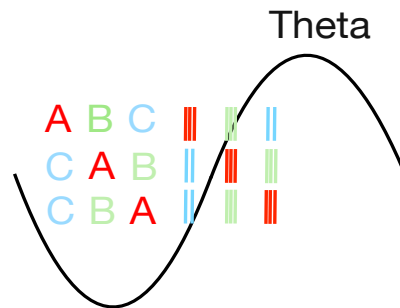


Abb. 2: Modell Lisman & Idiart. Jeweils eine der drei Sequenzen mit unterschiedlicher Reihenfolge von Stimuli (A,B,C) werden erinnert. Entsprechend der gezeigten Reihenfolge feuern Nervenzellen die auf die Stimuli reagieren in der äquivalenten Reihenfolge in Abhängigkeit der oszillatorischen Theta-Phase.

In der vorliegenden Studie wurden diese Fragen mittels der Analyse der neuronalen Aktivität im MTL von EpilepsiepatientInnen während einer Gedächtnisaufgabe untersucht, bei der sich Patienten die Reihenfolge mehrerer sequenziell präsentierter Bilder für einen kurzen Zeitraum merken sollten. Um die zugrundeliegenden Mechanismen besser zu verstehen, wurden darüber hinaus künstliche neuronale Netzwerke in analogen Gedächtnisaufgaben trainiert. Ziel war es herauszufinden, ob ähnliche Strategien zur Speicherung und Nutzung von Sequenzinformation in künstlichen, wie biologische Neuronen verwendet werden. Zusammenfassend handelt es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Grundlagenstudie. Darüber hinaus können die Erkenntnisse einen wichtigen Beitrag zum Verständnis von Gedächtnisdefiziten bei neurologischen Erkrankungen leisten. So zeigen beispielsweise die Alzheimer-Krankheit, die Temporallappenepilepsie und die frontotemporale Demenz häufig strukturelle, pathologische Veränderungen im MTL als auch Beeinträchtigungen des episodischen Abrufs sowie der zeitlichen Organisation von Erinnerungen (Dickerson and Eichenbaum 2010; Small et al. 2011).

1.2 Material und Methoden

Ableitung mittels Mikroelektroden im menschlichen Gehirn

Bei pharmakoresistenten Epilepsiepatienten, die an einer fokalen Epilepsie leiden, soll laut aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie geprüft werden, ob eine chirurgische Resektion des Anfallsfokus als Therapie infrage kommt (Holtkamp et al. 2024). Neben struktureller Bildgebung, neuropsychologischen Tests und weiteren klinischen und apparativen Verfahren umfasst die prächirurgische Abklärung bei einigen PatientInnen die operative Implantation intrazerebraler Tiefenelektroden zur Ableitung

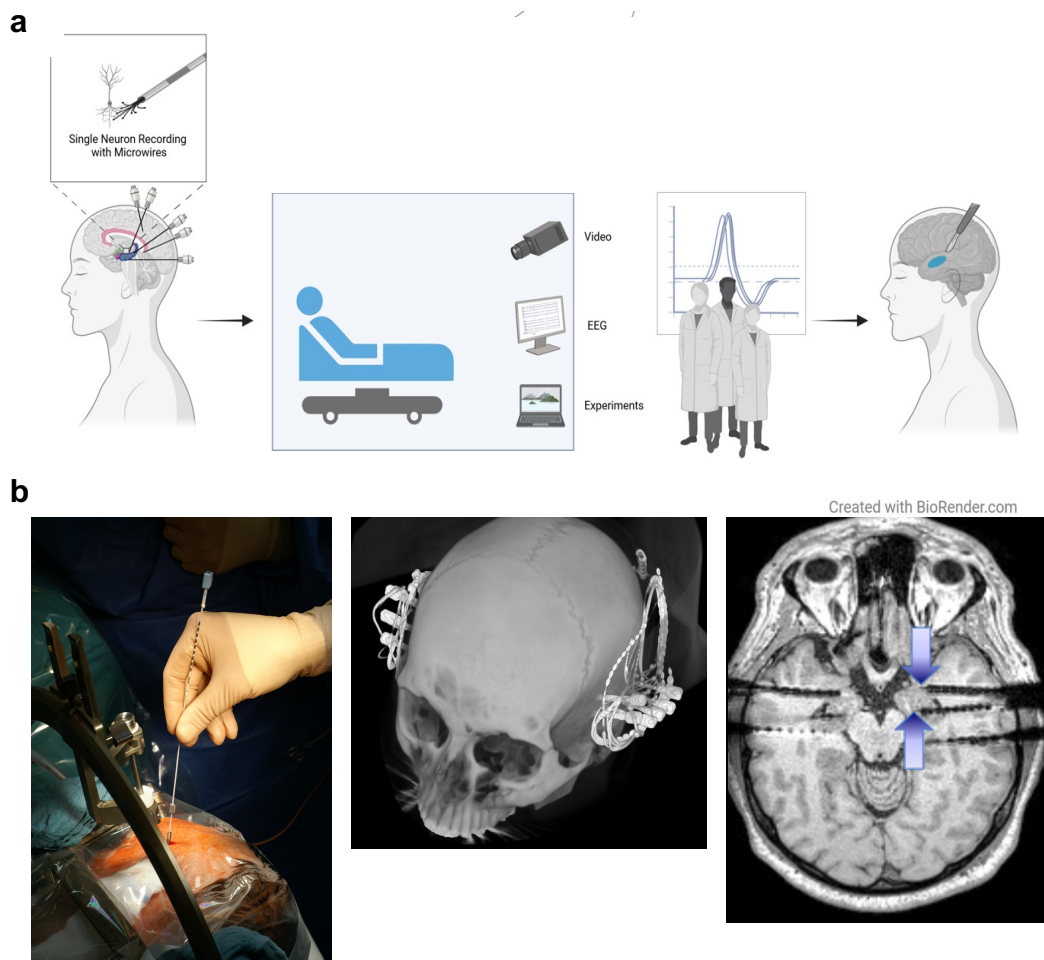


Abb.3: a. Illustration des klinisch-experimentellen Setups in der Video-EEG Monitoring Einheit. Zur besseren Eingrenzung des epileptischen Anfallsfokus werden Patienten Tiefenelektroden implantiert. Die Epilepsiespezifischen Signaturen der elektrischen Aufzeichnungen während epileptischer Anfälle dienen zur Lokalisation der Anfallsursprungszone für eine potenzielle Resektion. Zusätzlich zu den klinischen Kontakten werden feinste Mikrodrähte innerhalb der Elektroden eingebracht (links unten). 3D Rekonstruktion sowie strukturelles MRT Bild mit Lage der implantierten Elektroden in Amygdala und Hippokampusformation beidseits (Pfeil, Mitte, Rechts unten). Bildquelle Prof. F. Mormann.

elektrophysiologischer Summenpotentiale (intrakranielle Elektroenzephalografie, iEEG). Innerhalb des Bonner prächirurgischen Programms besteht zusätzlich die Möglichkeit der Ableitung von Aktivität einzelner Neuronen. Dies ist durch die Implantation von Tiefenelektroden möglich, die zusätzlich zu den klinischen Kontakten in ihrem hohlen Schaft ein Bündel feiner Mikrodraht-Elektroden (Durchmesser 40 μm) enthalten, welche 1–4 mm über die Spitze hinausragen (Carlson et al. 2018). Mittels dieser hochimpedanten Mikrodraht-Elektroden (typischerweise 500–1000 k Ω) kann ein aggregiertes Signal aufgezeichnet werden, das sowohl lokale Feldpotentiale (LFPs) als auch die Aktivität einzelner Neurone enthält, letztere kann mittels Spike-Sorting-Algorithmen zuverlässig isoliert werden. Die Ableitungen erfolgen mit einem CE-zertifizierten 256-Kanal-Atlas-System (Neuralynx, Bozeman, MT), ausgestattet mit einer Abtastrate von 32 kHz und hybriden DC/AC-gekoppelten Verstärkerboards. Nach Implantation verbleiben die PatientInnen in der Regel für 7 bis 10 Tage zur Anfallsaufzeichnung auf der Station. Während dieser Zeit zeigen sich viele von ihnen sehr motiviert, täglich an kognitiven Paradigmen teilzunehmen. Die PatientInnen, die an der Studie teilgenommen haben, litten unter einer Temporallappenepilepsie, weshalb hier eine Implantation nach standardisiertem ‘temporalem’ Schema erfolgte. 12 Tiefenelektroden (entsprechend 96 Mikrodrahtkontakten) wurden beidseitig in den MTL implantiert (anteriorer und posteriorer Hippokampus, entorhinalen Kortex, parahippokampalen Kortex sowie die Amygdala). Die genaue Lage der Elektrodenkontakte und Mikrodrahtspitzen wurde anhand von Magnetresonanztomographie (MRT) und postoperativer Computertomographie (CT) durch die behandelnden Neurochirurgen bestimmt, wobei die CT-Daten mit präoperativen MRT-Bildern co-registriert und auf den MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) normalisiert werden (Abbildung 3b) und die anatomischen Lokalisationen anschließend durch Abgleich mit standardisierten Hirnatlanten bestimmt werden. Im Rahmen der Dissertation wurden insgesamt 1.420 einzelne Neurone sowie lokaler Feldpotentiale (LFPs) von 921 Kanälen bei 16 PatientInnen mit pharmakoresistenter Epilepsie abgeleitet (9 weiblich, 7 männlich). Das mediane Alter betrug 42 Jahre bei den Frauen und 45 Jahre bei den Männern. Die Auswahl erfolgte im Rahmen einer interdisziplinären Epilepsiechirurgischen Fallkonferenz anhand klinischer Kriterien. Die freiwillige Teilnahme wurde sichergestellt, alle PatientInnen gaben ihre schriftliche, informierte Einwilligung. Alle Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration

von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (UKB 095/10).

Gedächtnis – Experiment

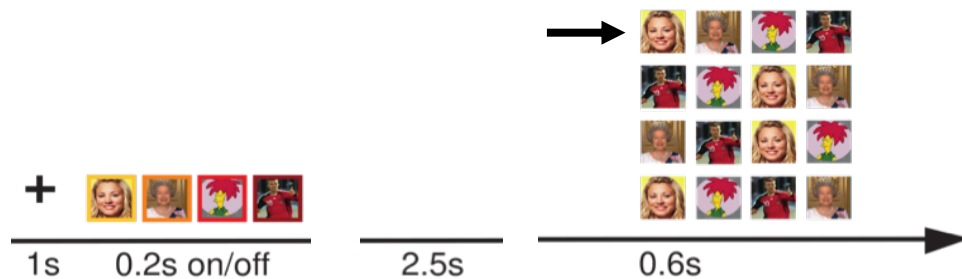


Abb.4: Schematische Darstellung des Gedächtnisexperiments. Jeder Durchgang begann mit der visuellen Fixation auf den Bildschirm für 1s (+), dann wurde eine Abfolge von 4 Bildern gezeigt, gefolgt von einer Behaltensphase für 2.5s. Dies wurde gefolgt von 4 möglichen Sequenzen von Bildern (gleichzeitig), von denen eine der zuvor gezeigten entsprach (Pfeil). Modifiziert nach Liebe et al., 2025.

Zur Messung von sequenziellem Gedächtnis verwendeten wir ein Paradigma, bei dem sich die PatientInnen eine Abfolge von mehreren Bildern merken sollten (Abb. 4). Jeder Durchgang begann mit einer 1s langen Fixationsphase, gefolgt von einer Abfolge von vier Bildern, die zufällig aus einem Set von acht Bildern gewählt wurden. Die Bilder zeigten überwiegend natürliche Szenen mit Personen, Objekten oder Orten. Jedes Bild wurde für 200 ms gezeigt, mit einem Interstimulusintervall von 200 ms. Nach dem letzten Bild folgte eine Behaltensphase (2400–2600 ms, Median: 2500 ms), in der ein schwarzer Bildschirm gezeigt wurde. Anschließend wurde ein Auswahlbildschirm mit vier möglichen Sequenzen präsentiert, von denen eine mit der zuvor gezeigten übereinstimmte (Zufallstreffer: 25 %) und per Tastendruck die passende Zeile ausgewählt werden musste.

Netzwerk Modellierung

Für die Modellierung der Aufgaben wurde ein rekurrentes neuronales Netzwerk (RNN) verwendet. RNNs können die auf kognitive Aufgaben wie Arbeitsgedächtnis oder Entscheidungsverhalten trainiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass sie dabei interne Repräsentationen entwickeln, die biologischer Hirnaktivität ähneln. Durch die

Analyse dieser Netzwerke können Kodierungsprinzipien, z.B. für Gedächtnisprozesse rekonstruiert werden. Diese Modelle bilden so eine Brücke zwischen KI und Neurowissenschaft, um testbare Hypothesen über neuronale Mechanismen zu überprüfen und abzuleiten (Barak 2017; Yang et al. 2019). RNNs haben eine Standardarchitektur, bestehend aus einer Vielzahl von rechnerischen Einheiten („Neuronen“), die in einem Netzwerk rekurrent (also mit Rückkopplung) miteinander verbunden sind. Jede Einheit erhält zu jedem Zeitpunkt zwei Arten von Signalen 1) Externe Inputs und 2) Rekurrente Inputs von anderen Einheiten im Netzwerk, also aus dem „eigenen Gedächtnis“. Das Aktivitätsniveau jedes ‘Neurons’ verändert sich in Abhängigkeit von den Inputs und wird kontinuierlich als “Feuerrate” berechnet. In unserem Fall erhielt das Netzwerk zeitlich strukturierte Reize, die der sequenziellen Bilddarbietung entsprachen. Jedes Bild wurde durch das Aktivieren eines bestimmten Kanals im Input-Vektor codiert. Diese initiale Aktivierung wird gefolgt von einer Periode ohne Input (0), sowie einer 2. Sequenz, welche in ihrem Muster der ersten Sequenz entsprechen konnte oder nicht. Während der Stimulus- und Behaltensphase verändert sich nun die Aktivität der Neuronen. Am Ende entscheidet das Netzwerk, ob beide Sequenzen identisch sind oder nicht. Die Antwort wird durch eine sogenannte **Readout-Einheit** generiert, die die Aktivität aller Neuronen linear kombiniert (Match = 1, Non-Match = -1). Während des Aufgabentrainings wurde das Netzwerk über eine Rückmeldung durch ein **Fehlermaß (Loss-Funktion)** trainiert, das angibt, wie gut oder schlecht das Netzwerk aktuell abschneidet. Ziel des Trainings war es, diesen Fehler durch Anpassung der Gewichtungen, d.h. Stärke / Richtung der gegenseitigen Beeinflussungen der Neurone im Netzwerk zu minimieren, um die Aufgabe möglichst perfekt zu lösen. Diese Anpassung erfolgte mittels der Methoden des **Gradientenabstieg** (‘gradient descent’) - das Netzwerk „lernt“ durch kleine, wiederholte Veränderungen der Gewichte in Richtung geringerer Fehler sowie unter Beachtung vorheriger Optimierungen (**Backpropagation Through Time**), um die Veränderungen über Zeit hinweg korrekt zu berücksichtigen. Nach dem erfolgreichen Training konnte das Netzwerk die Aufgabe mit einer definierten Fehlerquote (<5%) ausführen, was uns eine Analyse der Aktivität der trainierten artifiziellen Neurone ermöglichte.

Datenauswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit eigens programmierten Funktionen sowie Standard-Toolboxen in MATLAB (u.a. CircStatsToolbox, gramm) und Python (pycircstats). Statistische Tests umfassten u.a. den Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test, Rayleigh-Test und Chi-Quadrat-Test sowie Permutationstests. P-Werte wurden, sofern erforderlich, mit dem Simes-Verfahren korrigiert (Simes 1986).

Neuronale Analysen

Um die Aktivität der Nervenzellen in Abhängigkeit der gezeigten Bilder und deren Reihenfolgen zu untersuchen, erfolgte eine **Spike-Ratenanalyse** d.h. wieviele Aktionspotentiale pro Zeiteinheit auftraten (in der Regel pro 1s, d.h. Hz). Die Feuerraten wurden in verschiedenen Phasen (Fixation, Stimuluspräsentation, Behaltensphase, Antwortperiode) ermittelt. Nervenzellantworten wurden als stimulus-selektiv klassifiziert, wenn sie während der Stimuluspräsentation eine signifikant erhöhte Feuerrate im Vergleich zur Fixation zeigten. So wurden insgesamt 217 Stimulus-aktivierte Neurone ermittelt. Der Stimulus mit der stärksten Antwort wurde als „Präferierter Stimulus“ (PS) definiert. Zur Analyse der Oszillationen in den lokalen Feldpotentialen (LFP) wurden eine **Frequenzdekomposition** mit komplexen Morlet-Wavelets verwendet. Es wurden die Amplituden- und Phasenverläufe im Theta-Band (2–8 Hz) während der Enkodierung als auch der Behaltensperiode ermittelt und zur Fixation (Baseline) verglichen. Zur Berechnung der **Spike-Phasen-Kopplung** an der gleichen Elektrode wurden die Feuerrate von Neuronen in Bezug auf die Phase der gleichzeitig aufgenommenen Theta-Oszillationen analysiert. Aus den hieraus resultierenden Spike-Phasen-Histogrammen ließ sich unter Annahme einer van-Mises Verteilung (zirkuläres Äquivalent der Normalverteilung) der Konzentrationsparameter (Kappa, entspricht der Vektorenlänge) zur Quantifizierung der Kopplungsstärke ableiten. Die bevorzugte Phase wurde in Abhängigkeit der Stimulusposition analysiert. Um Unterschiede in der bevorzugten Phase zwischen Stimuluspositionen zu quantifizieren, wurde ein nichtparametrisches Varianzmass berechnet (**Circular Variance Explained, 'Vex'**). Es wurde zusätzlich eine Dekodierungsanalyse mit einem Support Vector Machine (SVM) Algorithmus verwendet, um die Stimulusposition basierend auf der präferierten Phase der Neurone zu dekodieren. Zudem wurde untersucht, ob die Reihenfolge der bevorzugten Phasen pro Stimulusposition systematisch mit der Reihenfolge der präsentierten Stimuli

übereinstimmt. Sämtliche aufgeführten Analysen wurden sowohl für biologische als auch artifizielle Neurone durchgeführt und verglichen.

1.3 Ergebnisse

Neuronale Repräsentation sequenzieller Gedächtnisinhalte

Die Analyse der **Feuerraten** ergab, dass Neurone stimulus-spezifische Aktivität während der *visuellen Präsentation* zeigten (Abb.6a). Neurone reagierten teils unterschiedlich je nachdem an welcher Sequenzposition der präferierte Stimulus gezeigt wurde, wobei die in der Regel die höchste Antwort für Pos. 1 in der Sequenz beobachtet wurde (Abb.ext.1d-e). Während des *Behaltensintervalls* fand sich jedoch keine systematische Änderung der Spikeraten in Abhängigkeit der Sequenzposition (Abb.ext.1f). Die **LPF-Analyse**

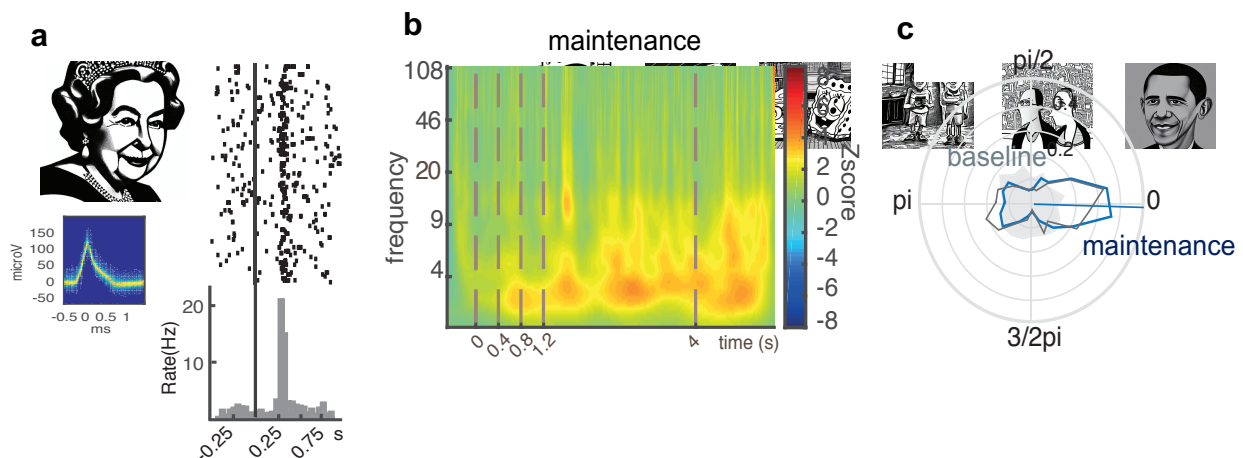


Abb.5: a. Antwort einer Beispielzelle aus dem menschlichen Hippokampus auf Stimuluspräsentation (illustriert mit einer Grafik). Dargestellt sind die Aktionspotenziale der Nervenzelle (links), sowie ein Spike-Rasterplot mit entsprechendem Spike-Raten-Histogramm getriggert durch die Präsentation des Bildes (vertikale Linie). b. Frequenzspektrum des LFP abgeleitet an gleicher Elektrode zeigt erhöhte Theta-Amplitude während der Erinnerungsphase („maintenance“) im Vergleich zur Baseline. c. Zirkuläres Spike-Phasen Histogramm der neuronalen *Population* zeigt Spike-Phasen Kopplung, d.h. Konzentrierung auf ähnliche Phase, während der Erinnerungsperiode (maintenance, blau) vs. Baseline (grau). Modifiziert nach Liebe et al., 2025.

zeigte wie erwartet einen Anstieg der Theta-Oszillationen (2–8 Hz) während des Erinnerns im Vergleich zur Baseline (Abb.ext.2c). Dieser Effekt trat insbesondere im Hippocampus und entorhinalen Kortex auf– im Einklang mit früheren Studien zu *gedächtnisbezogener* Theta-Aktivität. Die **kombinierte Analyse** von **Einzelzellaktivität** und **LFPs** zeigte, dass das Feuern von Neuronen im MTL während der Behaltensperiode signifikant von der

Phase der Theta-Oszillationen abhing – ein Hinweis auf Spike-Phasen-Kopplung (Abb.ext. 2e, f). Die Stärke der Kopplung war erhöht, wenn der präferierte Stimulus des Neurons in der Sequenz gezeigt worden war, was dafürspricht, dass Theta-Phasen-Kopplung zur aktiven Aufrechterhaltung spezifischer Gedächtnisinhalte beiträgt. Eine zentrale Frage dieser Dissertation war, ob die *bevorzugte Phase* des Feuerns während der Erinnerung in äquivalenter Reihenfolge systematisch mit der Stimulusposition variiert – wie es von Lisman und Idiart theoretisch vorgeschlagen wurde. Diesbezüglich ergab eine Analyse der Spike-Phasen-Histogramme, dass einzelne Neurone durchaus unterschiedliche bevorzugte Phasen in Abhängigkeit von der Sequenzposition ihres präferierten Stimulus (PS) aufwiesen (Abb.7a). Die Positionsabhängigkeit konnte quantifiziert werden durch die erklärte zirkuläre Varianz (Vex) zwischen Phasen verschiedener Positionen (Abb. 7b). Die Sequenzposition konnte ebenfalls mittels SVM-Klassifikator aus der Phase, nicht jedoch den Spikeraten dekodiert werden (Abb.ext.4e). Der Effekt der **positionsabhängigen Phasenkodierung** wurde in allen untersuchten MTL-Regionen und mehreren Theta-Frequenzbändern gefunden, am stärksten war er jedoch im unteren Theta-Bereich (2–3 Hz, Abb.7c,d). Darüber hinaus fand sich die **a** nkodierung nur in Fällen von **b** kt erinnerten Se **c** en – ein Hin **d** auf deren Verhaltensrelevanz (Abb.ext.4c). Letztlich wurde auch analysiert, ob die Reihenfolge der präferieren Phasen der Neurone systematisch mit der Reihenfolge der Position in der Sequenz variierte– eine weitere Vorhersage des Lisman-Modells. Es fand sich jedoch nur in ca. 15 % der Zellen eine zur Stimulussequenz äquivalente Phasenreihenfolge, in 18,4 % der Neuronen eine umgekehrte Reihenfolge – beides nicht signifikant häufiger als durch Zufall zu erwarten (Abb. 7e).

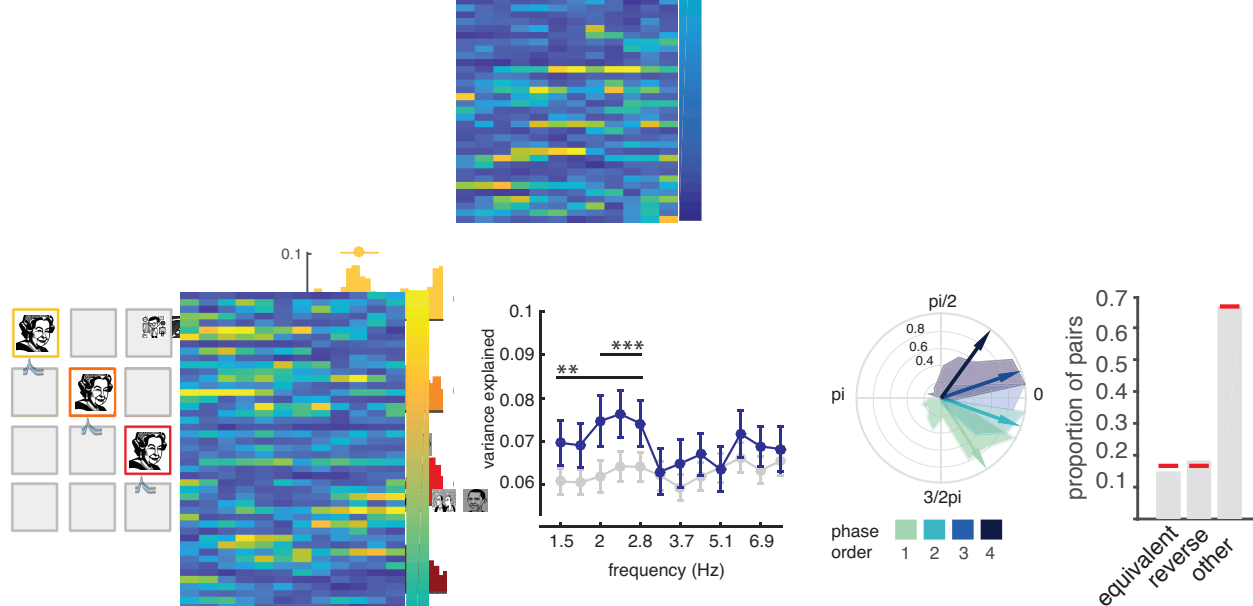


Abb.6: a. Je nach Stimulus Position in der Sequenz zeigt sich im Spike-Phasen-Histogramm eine unterschiedlich präferierte Theta-Phase, Beispiel einer Hippokampuszelle. b. Theta-Phasen differenzieren zwischen Positionen, quantifiziert durch erklärte zirkuläre Varianz (grau: permutierte Daten, blau: Original, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ Permutationstest). d. Effekt der Phasenseparierung als Funktion von Stimulus Position dargestellt im zirkulären Spike-Phasen Histogramm e. Wahrscheinlichkeit, dass Reihenfolge der Spike-Phase gleich ist mit Stimulus-Reihenfolge („equivalent“), umgekehrt („reverse“) oder anders („other“). Die Zufallswahrscheinlichkeit von 1/6 einer bestimmten Reihenfolge (bei 4 Stimuli) ist markiert mit roten Querbalken. Modifiziert nach Liebe et al., 2025.

Vergleich biologischer und artifizieller Neurone mittels RNNs

Die Aktivität der auf die Gedächtnisaufgabe trainierten Netzwerke wurde ähnlich wie die neuronalen Daten analysiert. Abb. 8a stellt die Feuerraten eines trainierten Neurons aus dem Netzwerk in Abhängigkeit der Position des Inputbildes dar (gelb-Pos.1... rot-Pos.4). Ähnlich wie bei biologischen Neuronen zeigten viele künstliche Einheiten eine erhöhte Feuerrate als Reaktion auf die Stimuluspräsentation. Zudem reagierte ein ähnlicher Anteil von Einheiten (ca. 15 %) selektiv auf bestimmte Stimuli. Eine Frequenzanalyse des LFPs

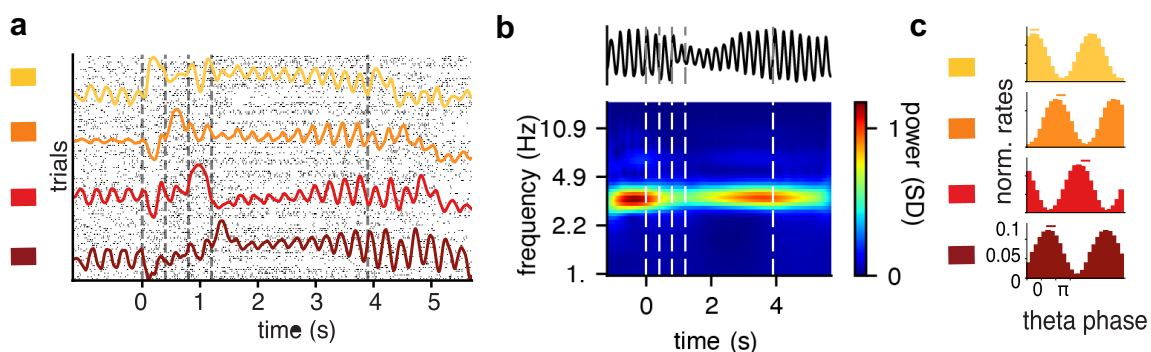


Abb.8: a. Raten-Aktivität einer Beispielzelle aus einem trainierten RNN pro Stimulus Position (gelb/orange/rot/dunkelrot entsprechen Pos. 1,2,3 und 4) für den präferierten Stimulus (PS). Nach jeder Präsentation erhöht die Zelle ihre Aktivität. b. Frequenzanalyse des approximierten LFP zeigt eine oszillatorische Aktivität im Theta Band. c. Spike-Phasen Histogramm der Beispielzelle als Funktion der Stimulus Position zeigt unterschiedliche präferierte Phase pro Position. Modifiziert nach Liebe et al., 2025.

ergab Netzwerkoszillationen im niederfrequenten Bereich (2 - 4 Hz), die während der Gedächtnisphase anstiegen (Abb. 8b). Es ließen sich zudem bei den stimulus-selektiven artifiziellen Neuronen ebenfalls mehrere Effekte hinsichtlich der Spike-Phasen Kopplung feststellen – 1. die Spikeraten waren ebenfalls an bestimmte Phasen gekoppelt, 2. die Phase der maximalen Aktivität unterschied sich ebenfalls zwischen Stimuluspositionen und 3. bei der Mehrheit der selektiven Einheiten (71,88 %) stimmte die Reihenfolge der bevorzugten Phasen nicht mit der tatsächlichen Reizreihenfolge überein. Zusammenfassend zeigten sich also deutliche qualitative Gemeinsamkeiten zwischen Modell und biologischem System: Beide wiesen spontane Theta-Oszillationen, stimulusabhängige Phasenkopplung und phasencodierte Positionsunterschiede auf – jedoch ohne, dass die Phasenreihenfolge systematisch der Stimulus-Reihenfolge entsprach. Wir beobachteten zudem einen weiteren interessanten Effekt in den RNNs: Durch den Stimulusbeginn wurde die Phase der Theta-Oszillationen systematisch ‘versetzt’ (phase-reset), und blieb danach während der Behaltensphase stabil. Daraus entstand die Hypothese, dass die Feuerrate relativ zur Oszillationsphase durch das Zusammenspiel von Stimulus-Zeitabstand (Stimulus Onset Asynchrony, SOA) und Oszillationsfrequenz bestimmt wird – wobei phasenbasierte Resets eine Phasenreihenfolge erzeugen, die von der tatsächlichen Reizreihenfolge abweichen kann. Die Beziehung zwischen Phasenreihenfolge, Frequenz und SOA wurde daraufhin im Modell getestet und anschließend durch Analysen neuronaler Daten aus dem MTL menschlicher ProbandInnen bestätigt – was die Modellhypothese empirisch stütze, und einen neuen Mechanismus aufzeigte wie neuronale Repräsentation von Stimulus-Reihenfolgen entstehen (Abb. ext. 5).

1.4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation wurde der Frage nach der neuronalen Repräsentation von sequenziellen Gedächtnisinhalten und deren Reihenfolge nachgegangen. Dies geschah in Anlehnung an ein konzeptuelles Modell von Lisman & Idiart (Lisman and Idiart 1995). Dieses besagt, dass eine sequenzielle Reihenfolge von Stimuli durch das geordnete Feuern von Stimulus-spezifischen Neuronen in Abhängigkeit der oszillatorischen Theta-Phase kodiert wird. Unsere Ergebnisse zeigten, dass sowohl in den menschlichen Daten als auch in den trainierten Modellen **Theta-Oszillationen und**

Spike-Phasen-Kopplung während des aktiven Erinnerns auftraten. Tatsächlich war die Phase, zu der ein Neuron feuerte, mit der Position des Items innerhalb der Sequenz assoziiert. Allerdings zeigte sich entgegen der Theorie, dass die **Reihenfolge dieser Phasen nicht mit der tatsächlichen Reihenfolge der Stimuli übereinstimmte**. Die Modellanalysen deuteten hingegen darauf hin, dass die Phasenreihenfolge auch durch den zeitlichen Abstand der Reizdarbietung relativ zur Theta-Frequenz erklärt werden könnte – ein Mechanismus, der nicht notwendigerweise eine feste Repräsentation der Item-Reihenfolge im Gedächtnis darstellt. Während also die Resultate eine zentrale Annahme des Modells von Lisman bestätigen – dass Position durch Feuern zu bestimmten Oszillationsphasen kodiert wird – widersprechen sie der spezifischen Vorhersage, dass die Phasenreihenfolge der tatsächlichen Reihenfolge der Reize entspricht. Im Allgemeinen stützen die vorliegenden Ergebnisse das Konzept eines sogenannten **„Temporalen Codes“**, unabhängig zur Ratenkodierung von Gedächtniseinheiten (Eichenbaum 2017; Huxter, Burgess, and O’Keefe 2003). Sie erweitern damit ähnliche Befunde zur räumlichen Navigation bei Nagern (O’Keefe and Recce 1993) auf das menschliche Gedächtnis und sprechen somit für eine zentrale Rolle von Theta-Oszillationen als zeitlicher Referenz für die sequenzielle Informationsverarbeitung.

Die Erkenntnisse der Studie können darüber hinaus einen wichtigen Beitrag zum Verständnis von **Gedächtnisdefiziten bei neurologischen Erkrankungen** leisten, beispielsweise der Alzheimer-Demenz. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass eine gestörte Theta-Dynamik die für den Sequenzabruf erforderliche zeitliche Präzision beeinträchtigen könnte (Dickerson and Eichenbaum 2010). Dies deckt sich mit Studien, die eine veränderte EEG-Theta-Amplitude als frühen Biomarker für die Alzheimer-Krankheit identifiziert haben, welcher mit Tau-Werten im Liquor und verbalen Gedächtnisdefiziten korreliert (Musaeus et al. 2018). Diese und die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass die Stabilität der Theta-Frequenz ein potenzieller Biomarker für Gedächtnisstörungen diverser neurologischer Pathologien im Anfangsstadium sein könnte, und dass Neuromodulationsstrategien, die auf das Oszillations-Entrainment abzielen, z.B. sequenzspezifische Defizite bei MTL-Störungen lindern könnten (Kragel et al. 2025).

1.5 Zusammenfassung

Um Erinnerungen zeitlich einzuordnen, müssen wir sowohl deren Inhalte als auch deren zeitliche Abfolge erinnern. Die zugrunde liegenden Mechanismen im Gehirn waren bislang nur unzureichend verstanden. In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, wie sequenzielle Gedächtnisinhalte neuronal im medialen Temporallappen des Menschen repräsentiert werden. Die Studie orientierte sich an einem theoretischen Konzept von Lisman & Idiart (1998), welches besagt, dass eine Sequenz von Stimuli durch das Feuern stimulus-spezifischer Neurone in Abhängigkeit von der Phase von Theta-Oszillation im Gedächtnis kodiert wird. In der Arbeit wurden Einzelzell- und LFP-Aktivität mit invasiven Tiefenelektroden bei EpilepsiepatientInnen gemessen und die neuronale Aktivität während einer visuellen Gedächtnisaufgabe analysiert. Die Ergebnisse wurden mit neuronaler Aktivität von auf ähnlichen Aufgaben trainierter rekurrenter neuronaler Netze verglichen. Während der Behaltensphase zeigte sich eine Phasenkopplung der neuronalen Zellantworten an Theta-Oszillationen. Die Phase der Nervenzellantworten korrelierte mit der Position des Stimulus in der Sequenz; die Phasensequenz entsprach jedoch nicht der tatsächlichen Stimulus Reihenfolge. Die Analyse der RNNs zeigte vergleichbare Effekte und deutete zudem darauf hin, dass Phasenreihenfolgen durch einen stimulusinduzierten Phasenreset in Abhängigkeit von Oszillationsfrequenz und zeitlichem Abstand der visuellen Stimulusfolge bestimmt wird. Diese Ergebnisse stützen das Vorliegen einer "temporalen Kodierung" von erinnerten Reihenfolgen mittels oszillatorischer Phasenkopplung, in denen Theta-Oszillationen einen zeitlichem Referenzrahmen für sequenzielle Gedächtnisinhalte bilden. Dies stellt eine neue Erkenntnis dar, und hat darüber hinaus potenziell klinisch-relevante Implikationen: MTL-bezogene Erkrankungen, z.B. Alzheimerdemenz, könnten mit veränderten Theta-Dynamiken einhergehen, die die zeitliche Präzision beim sequenziellen Erinnern beeinträchtigen. Möglicherweise könnte die Stabilität der Theta-Frequenz daher als potenzieller Biomarker für beginnende Gedächtnisstörungen dienen. Zudem könnten neuromodulatorische Ansätze, die auf Oszillations-Entrainment abzielen, gezielt Gedächtnisdefizite adressieren. Zusammenfassend liefert diese Arbeit nicht nur einen neuen mechanistischen Erklärungsansatz für sequenzielle Gedächtnisprozesse, sondern auch einen möglichen Brückenschlag zwischen neurowissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischer Anwendung.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bar M. 'Visual Objects in Context'. *Nat Rev Neurosci* 2004; 8:617–629

Barak O. 'Recurrent Neural Networks as Versatile Tools of Neuroscience Research'. *Curr Opin Neurobio* 2017; 46:1–6

Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch, C. 'The Origin of Extracellular Fields and Currents — EEG, ECoG, LFP and Spikes'. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 407–420

Buzsáki G, Moser EI 'Memory, Navigation and Theta Rhythm in the Hippocampal-Entorhinal System'. *Nat Neurosci* 2013; 16: 130

Carlson AA, Rutishauser U, Mamelak AN. 'Safety and Utility of Hybrid Depth Electrodes for Seizure Localization and Single-Unit Neuronal Recording'. *Stereotact Funct Neurosurg* 2018; 96: 311–319

Colgin LL. 'Rhythms of the Hippocampal Network'. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17: 239–249.
Dickerson BC, Eichenbaum H. 'The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders'. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 86–104

Düzel E, Penny WD, Burgess N. 'Brain Oscillations and Memory'. *Curr Opin Neurobio* 2010; 20: 143–149

Eichenbaum H. 'Time (and Space) in the Hippocampus'. *Curr Opin Beh Sci* 2017; 17:65–70

Fortin NJ, Agster KL Eichenbaum HB. 'Critical Role of the Hippocampus in Memory for Sequences of Events'. *Nat Neurosci* 2002; 5: 458–462

Fries P. 'Rhythms for Cognition: Communication through Coherence' *Neuron* 2015; 88: 220–235

Herweg NA, Solomon EA, Kahana MJ. 'Theta Oscillations in Human Memory'. *Trends Cogn Sci* 2020; 24: 208–227

Holtkamp M, May TW, Berkenfeld R, ... Zieglgänsberger D. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. *Clin Epileptol* 2024, **37**; 118–139

Huxter J, Burgess N, O'Keefe J. 'Independent Rate and Temporal Coding in Hippocampal Pyramidal Cells'. *Nature* 2003; 425: 828–832

Jacobs J, Kahana MJ, Ekstrom AD, Fried I. 'Brain Oscillations Control Timing of Single-Neuron Activity in Humans'. *J Neurosci* 2007; 27: 3839–44

Kamiński J, Brzezicka A, Mamelak AN, Rutishauser U. 'Combined Phase-Rate Coding by Persistently Active Neurons as a Mechanism for Maintaining Multiple Items in Working Memory in Humans'. *Neuron* 2020; 106: 256–264

Klimesch W. 'EEG Alpha and Theta Oscillations Reflect Cognitive and Memory Performance: A Review and Analysis'. *Bain Res Rev* 1999; 29: 169–195

Kornblith S, Quiñan-Quiroga R, Koch C, Fried I, Mormann F. 'Persistent Single-Neuron Activity during Working Memory in the Human Medial Temporal Lobe'. *Current Biology* 2017; 27: 1026–1032

Kragel JE, Lurie SM, Issa NP ... Voss, J.L. 'Closed-Loop Control of Theta Oscillations Enhances Human Hippocampal Network Connectivity'. *Nat Commun* 2025; 16: 4061

LeDoux J. 'The Amygdala'. *Curr Biol* 2007;17: 868-874

Lisman JE. 'Working Memory: The Importance of Theta and Gamma Oscillations'. *Curr Biol* 2010; 20: 490–492

Lisman JE, Buzsáki G, Eichenbaum H, Nadel L, Ranganath C, Redish AD. 'Viewpoints: How the Hippocampus Contributes to Memory, Navigation and Cognition'. *Nat Neurosci* 2017; 20: 1434–1447

Lisman JE, Idiart, MPA. 'Storage of 7 ± 2 Short-Term Memories in Oscillatory Subcycles'. *Science* 1995, 267: 1512–1515

Musaeus CS Engedal K, Høgh P ... Anderson, B.B. 'EEG Theta Power Is an Early Marker of Cognitive Decline in Dementia Due to Alzheimer's Disease'. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: 1359–1371

O'Keefe J, Recce ML. 'Phase Relationship between Hippocampal Place Units and the EEG Theta Rhythm'. 1993; *Hippocampus* 3: 317–330

Raghavachari S, Kahana MJ, Rizzuto DS ... Lisman JE. 'Gating of Human Theta Oscillations by a Working Memory Task'. *J Neurosci* 2001; 21: 3175–3183

Rutishauser U, Reddy L, Mormann F, Sarnthein J. 'The Architecture of Human Memory: Insights from Human Single-Neuron Recordings'. *J Neurosci* 2021; 41: 883–890

Simes RJ. 'An Improved Bonferroni Procedure for Multiple Tests of Significance'. *Biometrika* 1986; 73: 751–754

Small SA, Schobel SA, Buxton RB ... Barnes CA. 'A Pathophysiological Framework of Hippocampal Dysfunction in Ageing and Disease'. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 585–601

Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. 'A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy'. *Epilepsy Res Treat* 2012; 630853

Van Hoesen GW. 'Anatomy of the Medial Temporal Lobe'. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 1047–1055

Robert YG, Joglekar MR, Song HF, Newsome WT, Wang X. 'Task Representations in Neural Networks Trained to Perform Many Cognitive Tasks'. *Nat Neurosci.* 2019; 22: 297–306

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Liebe, S., Niediek, J, Pals, M, Reber, TP, Faber, J, Bostroem, J, & Mormann, F. Phase of firing does not reflect temporal order in sequence memory of humans and recurrent neural networks. *Nature Neuroscience*, 2025; 28:873–882.

<https://doi.org/10.1038/s41593-025-01893-7>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Epileptologie unter Betreuung von Prof. Florian Mormann durchgeführt. Die Konzeption der Studienanalyse erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Florian Mormann und Johannes Niediek (ehemaliger wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Mormann). Die in der Dissertation verwendeten Daten stammen von EpilepsiepatientInnen, bei denen die Messungen ausschließlich im Rahmen einer medizinisch indizierten klinischen Abklärung durchgeführt wurden. Die Datenerhebung richtet sich daher nach Verfügbarkeit der PatientInnen, so dass jährlich nur eine begrenzte Zahl an Datensätzen zur Verfügung steht. Aufgrund der limitierten Datenlage und der Komplexität der Aufzeichnungen werden die Daten daher in der Regel von unterschiedlichen Personen über mehrere Jahre aufgezeichnet, bis eine genügend große Stichprobe vorhanden ist, wobei die Autorin der Dissertation ebenfalls an der Erhebung gleichwertiger Daten, die in aktuellen und zukünftigen Studien ausgewertet werden, teilgenommen hat. Bei der aktuellen Studie handelt es sich daher um eine Sekundärauswertung etablierter Datensätze, welche üblich und wissenschaftlich anerkannt ist. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde durch Johannes Niediek, Jennifer Faber, Thomas Reber und Florian Mormann generiert. Die Konzeption und Supervision der Modellierung erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Jakob Macke (Universität Tübingen), die Programmierung und das Training des Modells in Zusammenarbeit mit Matthijs Pals (wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Macke). Die statistische Datenauswertung sowie Dateninterpretation wurde von der Autorin der Dissertation durchgeführt.

Anteil des Beitrages an der Gesamtpublikation: Die Autorin entwarf, implementierte und führte formale Analysen und Visualisierungen durch und verfasste den Artikel. Zusammen mit Johannes Niediek führte sie die Datenkuratierung durch, zusammen mit Jakob Macke betreute sie die Modellierung.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Florian Morman, für seine unermüdliche Unterstützung sowie seine wertvolle fachliche und menschliche Beratung und das Vertrauen in meine Arbeit über so viele Jahre. Ich habe ihn nicht nur als wissenschaftlichen Mentor, sondern insbesondere nach Abschluss der Arbeit auch als persönlichen Freund schätzen gelernt. Nach dem langen gemeinsamen Weg hätte es ohne ihn nicht nur diese Doktorarbeit nicht gegeben, sondern sich auch Türen, Wege und Möglichkeiten für meine berufliche und menschliche Entwicklung nicht eröffnet, die ich mir zuvor nicht hätte erhoffen können.

Ebenso danke ich allen Mitarbeiterinnen seines Labors und allen Ko-Autorinnen und Ko-Autoren für die konstruktive Zusammenarbeit, die wertvollen Anregungen und die freundliche, herzliche Atmosphäre. Ohne Ihre Unterstützung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.