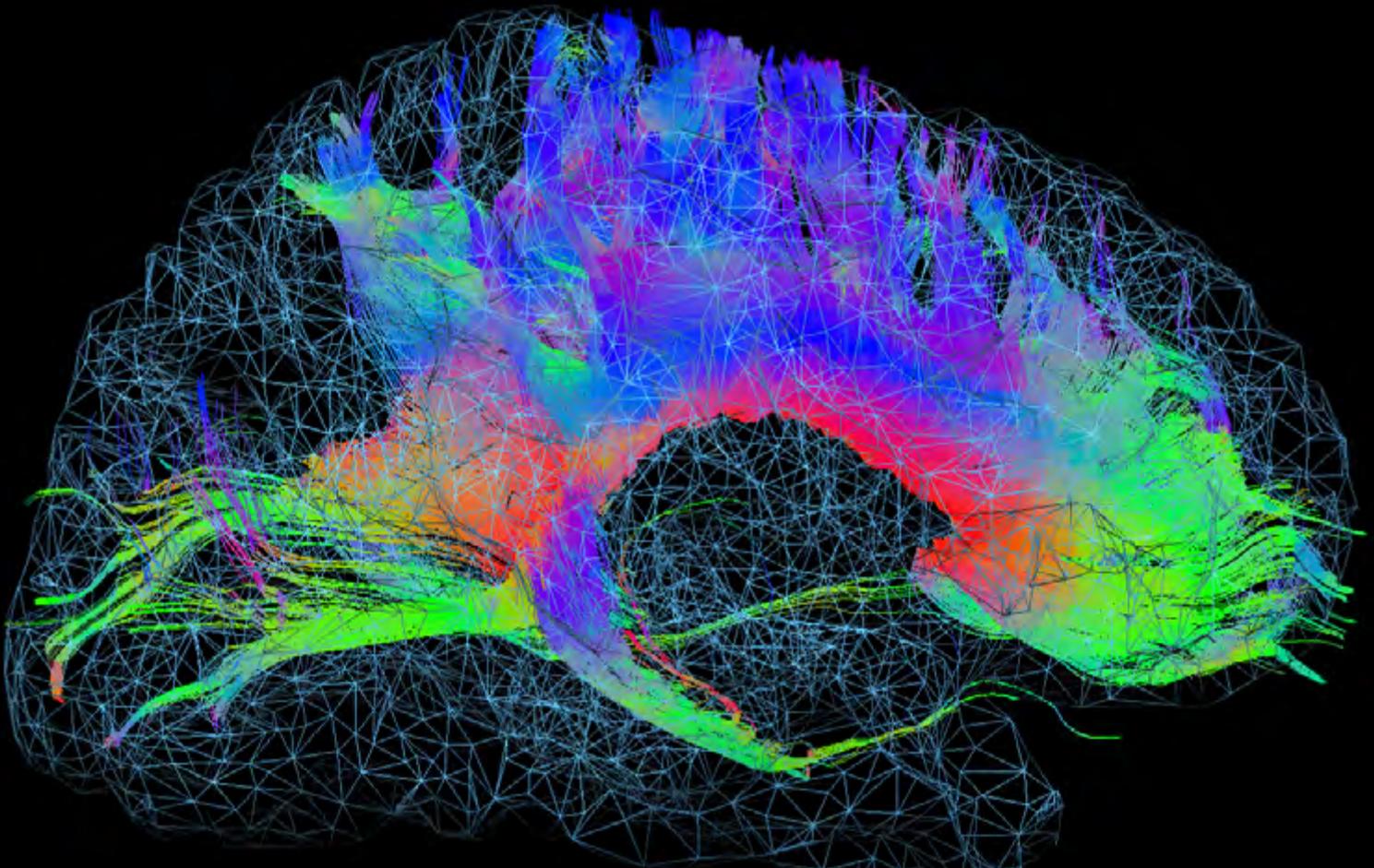


RUBIN

WISSENSCHAFTSMAGAZIN

SONDERAUSGABE



EXTINKTIONSLERNEN

Was beim Lernen im Gehirn abläuft

Warum der Kontext dabei entscheidend ist

Und was das für die Überwindung von
Ängsten und Schmerzen bedeutet

35

Sonderausgabe
2025:

Sonderforschungsbereich 1280
Extinktionslernen

Kleinhirn

DER DIRIGENT UNSERES GEHIRNS

Lange Zeit wurde das Kleinhirn unterschätzt. Die Ergebnisse von zwei Forschungsgruppen des Sonderforschungsbereichs Extinktionslernen zeigen jedoch, dass es eine entscheidende Rolle bei der Regulierung von Emotionen spielt.

Während der Lernexperimente wird die Hirnaktivität im 7-Tesla-Magnetresonanztomografen gemessen.

Zähne putzen, Fahrrad fahren, einen Apfel essen: Diese alltäglichen Handlungen gelingen uns nur dank einer oft übersehenen Region im Gehirn, dem sogenannten Kleinhirn oder Zerebellum. Es wiegt gerade einmal 150 Gramm, beinhaltet aber dafür 80 Prozent unserer Nervenzellen. Als Motorkontrollzentrum steuert es wesentliche Bewegungsabläufe des Körpers, ist für unser Gleichgewicht und unsere Koordination verantwortlich. Seit einigen Jahren weiß man, dass das Kleinhirn darüber hinaus kognitive Prozesse wie zum Beispiel das Lösen von Problemen mit kontrolliert. Und nicht nur das. Lange Zeit wurde ignoriert, dass das Kleinhirn auch eine wichtige Rolle bei der Regulierung unserer Emotionen spielt – etwa beim Verarbeiten von Furcht. Prof. Dr. Melanie Mark von der Ruhr-Universität Bochum und Prof. Dr. Dagmar Timmann von der Universität Duisburg-Essen liefern als zwei der ersten experimentelle Beweise dafür, dass das Kleinhirn zum Erlernen, aber auch zur Auslöschung konditionierter Furchtreaktionen beiträgt.



Um im Lernexperiment die Furcht auszulösen, bekommen die Versuchspersonen immer dann an ihrem Schienbein einen unangenehmen elektrischen Schlag zu spüren, wenn sie auf dem Monitor ein bestimmtes Bild sehen. Schnell lernen sie das Bild mit dem Elektroschlag zu assoziieren.

i ATAXIE

Der Begriff Ataxie ist uneindeutig. Ataxien beschreiben allgemein Störungen der Bewegungsabläufe. Die Koordinationsschwierigkeiten können dabei unterschiedliche Ursachen haben. Sie können beispielsweise auf Fehlfunktionen im peripheren Nervensystem, im Rückenmark oder im Gehirn zurückgehen. Jemand, der ataktische Symptome zeigt, leidet also nicht zwangsläufig unter einer Kleinhirnerkrankung, also einer zerebellären Ataxie, sondern zum Beispiel an einer schweren Polyneuropathie und damit einer sensiblen Ataxie. Ataxie beschreibt auf der anderen Seite eine Gruppe von Erkrankungen, an denen immer das Kleinhirn beteiligt ist. Man unterscheidet zwischen nicht-erblichen und erblichen Formen der Ataxie.

7-TESLA-MRT-SYSTEM

Bei ihrem Forschungsprojekt profitieren die Forscherinnen vom neuen Terra 7-Tesla-MRT-System, das am Erwin L. Hahn-Institut in Essen steht. Der Ganzkörper-Magnetresonanztomograf arbeitet mit einer magnetischen Feldstärke von 7 Tesla und ermöglicht hoch aufgelöste Detail-Aufnahmen des Gehirns. Im Vergleich zu den 1,5-Tesla- und 3-Tesla-Geräten, die in der klinischen Bildgebung häufig im Einsatz sind, liefert das 7-Tesla-System eine vielfach höhere Genauigkeit für die Messungen. Denn je stärker das Magnetfeld ist, desto exakter lässt sich der funktionelle Aufbau unseres Gehirns in den Bildern erkennen.

Um der Rolle des Kleinhirns beim Furchtlernen auf die Spur zu kommen, führen die beiden Neurowissenschaftlerinnen Lernexperimente durch – die Neurologin mit Menschen und die Neurobiologin mit Mäusen. „In unseren Studien greifen wir auf klassische Furchtkonditionierungs-Experimente zurück und vergleichen dabei Menschen und Mäuse, die gesund sind, mit jenen mit einer Kleinhirnerkrankung, einer Ataxie“, fasst Dagmar Timmann das gemeinsame Studiendesign zusammen.

Neben 20 gesunden Menschen hat die Neurologin in ihrer jüngsten Studie 20 Proband*innen ausgewählt, die unter seltenen Kleinhirnerkrankungen wie etwa der spinocerebellären Ataxie vom Typ 6 (SCA6) leiden. „Die Bewegungsstörung SCA6 wird durch einen genetischen Defekt ähnlich wie dem bei der Chorea Huntington ausgelöst und betrifft in Deutschland nur sehr wenige Menschen“, erklärt Timmann, die seit vielen Jahren am Uniklinikum Essen eine Ataxie-Sprechstunde anbietet. „Die SCA6 geht mit einem Verlust einer speziellen Sorte von Nervenzellen im Kleinhirn einher, den Purkinjezellen. Die Purkinjezellen sind wichtig in der Vermittlung zwischen dem Kleinhirn und dem übrigen Gehirn. Das Kleinhirn hilft dabei zum Beispiel dem ▶



„DAS ZEREBELLUM IST DER DIE SYMPHONIEN UN STEUERT.“

Melanie Mark

Neurologin Prof. Dr. Dagmar Timmann von der Universität Duisburg-Essen (links) und Neurobiologin Prof. Dr. Melanie Mark von der Ruhr-Universität Bochum arbeiten bei der Erforschung des Kleinhirns eng zusammen.

Großhirn Bewegungsabläufe zu optimieren“, so die Forscherin.

In ihrer Studie haben Timmann und ihr Team ihre Proband*innen innerhalb von zwei Tagen erst Furcht erlernen und dann verlernen lassen und sie währenddessen im 7-Tesla-Magnetresonanztomografen (7-Tesla-MRT) beobachtet.

Um die Furcht auszulösen, bekamen die Versuchspersonen an Tag 1 immer dann an ihrem Schienbein einen unangenehmen elektrischen Schlag zu spüren, wenn sie auf dem Monitor ein bestimmtes Bild sahen. Schnell lernten sie, dass, wann immer dieses Bild gezeigt wird, ein Elektroschlag droht. Während des Experiments wurden der Hautleitwert und die Pupillengröße der Proband*innen gemessen. „Die Pupillen unserer Proband*innen weiteten sich, und ihr Hautleitwert stieg an, wenn der Schock erfolgte. Und auch, so zeigte es sich im Verlauf des Experiments, wenn der Schmerz erwartet wurde“, so Timmann. Die Beobachtung deckt sich mit den Antworten, die die Versuchspersonen in Fragebögen am Ende des Experiments gaben. Während am Anfang des Experi-

ments das Bild neutrale Gefühle auslöste, gaben die Personen am Ende an, dass das Bild in ihnen Furcht auslöste. An Tag 2 wurde wieder das Bild gezeigt, doch folgte dieses Mal kein Schock. „Die Versuchspersonen verlernten die Furchtreaktion, was man Extinktion nennt“, erklärt Timmann.

Defizite beim Lernen und Verlernen

Und das Ergebnis? Der direkte Vergleich von gesunden Versuchspersonen und Ataxie-Erkrankten hat die Annahme bestätigt, dass Menschen mit Ataxien Defizite beim Lernen und Verlernen von Furcht haben. Nicht nur der Erwerb und die Konsolidierung der erlernten Furchtreaktion dauerten länger als bei der gesunden Kontrollgruppe, auch das Verlernen der Furcht war langwieriger. Die Defizite waren dabei jedoch sehr viel geringer als erwartet: „Wir waren im Vorfeld davon ausgegangen, dass unsere Ataxie-Patienten deutlich stärker beeinträchtigt wären bei der Furchtkonditionierung und dass das wiederum mit deutlich sichtbaren Veränderungen im Zerebellum einhergehen würde“, so Timmann. Im 7-Tesla-MRT war das Aktivierungsmuster bei den Betroffenen mit Ataxien jedoch ebenfalls erstaunlich gut erhalten und zeigte nur geringe Abweichungen zu den gesunden Probanden.

Um die Beobachtungen der Essener Klinikerin zu bestätigen, führte ihre Forschungskollegin in Bochum, Neurobiologin Melanie Mark, die Furchtkonditionierungsstudie mit gesunden und an SCA6 erkrankten Mäusen durch. Dazu benutzte Mark SCA6-Mausmodelle, die sie für Vorgängerstudien entwickelt hatte.

„Wir wollten herausfinden, ob unsere degenerativen Kleinhirn-Mausmodelle ähnliche Defizite bei der Furchtkonditionierung zeigen“, so Mark. Das Lernexperiment sah vor, dass die gesunden und kranken Mäuse an Tag 1 so konditioniert wurden, dass, wann immer sie einen bestimmten Ton hörten, sie geschockt wurden und auf diese Weise lernten, den Ton fortan mit dem unangenehmen Schock zu assoziieren. Wann immer sie von nun an den Ton hörten, verfielen sie – sowohl die gesunden als auch die erkrankten Mäuse – aus Furcht vor dem Elektroschock in Starre. Einen Tag später ertönte nur der Ton, der Schock blieb aber aus. Die gesunden Mäuse

i INFOS ZUM MODELL

Melanie Mark und ihr Team haben ein Mausmodell für die menschliche Krankheit SCA6 etabliert, um zu verstehen, wie die Kleinhirnerkrankung entsteht, und um mögliche Behandlungen zu entwickeln. Es ist bekannt, dass SCA6 zu den sogenannten Polyglutaminkrankheiten gehört, wie auch die Chorea Huntington. Dabei enthalten Proteine an bestimmten Stellen zu viele Wiederholungen der Aminosäure Glutamin. Das Team um Melanie Mark nutzt ein menschliches Calciumkanalfragment, das solche Glutaminwiederholungen wie bei SCA6-Patienten trägt, und bringt es in die Purkinjenzellen von Mäusen ein. Dieses Fragment reicht aus, um SCA6-ähnliche Symptome hervorzurufen.

DER DIRIGENT UNSERES GEHIRNS, SERER GEDANKEN UND EMOTIONEN

fielen dennoch in Furchtstarre, weil sie den Schock erwarteten. Im Unterschied dazu zeigten die SCA6-Mäuse an Tag 2 deutlich weniger Furcht. „Unsere SCA6-Mäuse konnten genauso wie die Ataxie-Erkrankten die Furchtreaktion lernen, aber sie haben das Gelernte nicht konsolidiert. Ihre Erinnerung hat nicht bis zum nächsten Tag angehalten“, erklärt Mark.

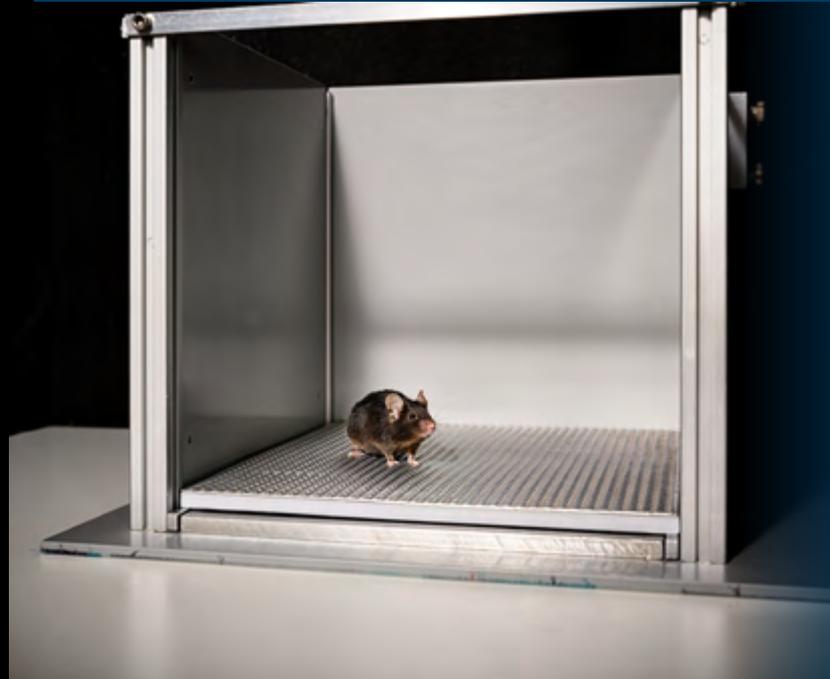
Damit konnte die Forscherin zeigen, dass das Furchtgedächtnis bei den SCA6-Mäusen im Vergleich zu den gesunden Mäusen gestört war. Die Kleinhirnerkrankung hatte verhindert, dass die Mäuse das Gelernte konsolidieren und darauf aufbauend eine erlernte Vorhersage treffen konnten. Mark kommt damit zum gleichen Schluss wie Timmann: Das Zerebellum spielt beim Erlernen von Furchtreaktionen eine Rolle. Die Defizite waren aber auch beim Maus-Modell geringer als erwartet. „Bei dieser chronischen Erkrankung haben andere Gehirnregionen möglicherweise gelernt, das Defizit des Kleinhirns zu kompensieren. Das ist evolutionär gewollt. Wenn eine Region ausfällt, bricht nicht direkt der ganze neuronale Kreislauf zusammen. Das heißt nicht, dass das Kleinhirn nicht involviert wäre“, erklären Mark und Timmann.

Fächerübergreifende Zusammenarbeit

Das Team um Melanie Mark arbeitet nun auf Hochtouren daran, die Lerndefizite in SCA6-Mäusen mit verschiedenen Methoden zu beheben. „Das Besondere unseres Mausmodells ist, dass wir einzelne Zellen und Zellpopulationen im Kleinhirn gezielt ansteuern und stimulieren können, um zu sehen, welche Rolle sie beim Lernen und Vergessen von Furcht spielen“, erklärt Mark. Auf lange Sicht hoffen Melanie Mark und Dagmar Timmann, noch besser zu verstehen, was der genaue Beitrag des Kleinhirns bei diesen Lernvorgängen ist. Dazu ist die besondere Kooperation zwischen Neurologie und Neurobiologie, die der Sonderforschungsbereich 1280 ermöglicht, unabdingbar.

Mark und Timmann schenken mit ihrer Forschung einer Gehirnregion die Beachtung, die sie längst verdient hat. Ihre Ergebnisse belegen, dass das Kleinhirn eine wichtige Rolle beim Fine-tuning unserer Furchtreaktionen spielt. „Das Zerebellum ist der Dirigent unseres Gehirns, der die Symphonien unserer Gedanken und Emotionen steuert“, beschreibt Mark. „Er sammelt und organisiert alle Informationen und gibt dann das Wissen an andere Gehirnregionen weiter, trifft eine Vorhersage.“

Text: lb, Fotos: rs



Die Furchtkonditionierungsstudie wird mit gesunden und an SCA6 erkrankten Mäusen durchgeführt.



Aufmerksam beobachten und studieren die Forschenden während der Furchtkonditionierung die Bewegungen der Mäuse.

REDAKTIONSSCHLUSS

IMPRESSUM

HERAUSGEBER: Sonderforschungsbe-
reich 1280 Extinktionslernen in Verbindung
mit dem Dezernat Hochschulkommunikation
der Ruhr-Universität Bochum (Hubert Hundt,
v.i.S.d.P.)

REDAKTIONSANSCHRIFT: Dezernat Hochschul-
kommunikation, Redaktion Rubin, Ruhr-Universität
Bochum, 44780 Bochum, Tel.: 0234/32-25228,
rubin@rub.de, news.rub.de/rubin

REDAKTION: Dr. Lisa Bischoff (lb, Redaktionsleitung);
Meike Drießen (md); Carina Huber (ch); Raffaella Römer
(rr); Dr. Julia Weiler (jwe)

FOTOGRAFIE: Roberto Schirdewahn (rs), Offerkämpfe 5,
48163 Münster, Tel.: 0172/4206216,
post@people-fotograf.de, www.wasaufdieaugen.de

COVER: Prof. Dr. Erhan Genç

BILDNACHWEISE INHALTSVERZEICHNIS: Teaserfotos
für S. 16, 30, 50: RUB, Marquard; S. 8: Robert Reichert,
Kevin Haselhuhn, Noemi Rook; S. 46: rs

GRAFIK, ILLUSTRATION, LAYOUT UND SATZ:
Agentur für Markenkommunikation, Ruhr-Universi-
tät Bochum, www.einrichtungen.rub.de/de/
agentur-fuer-markenkommunikation

DRUCK: LD Medienhaus GmbH & Co. KG,
Hansaring 118, 48268 Greven,
info@ld-medienhaus.de, www.ld-medienhaus.de

AUFLAGE: 4.200

BEZUG: Die reguläre Ausgabe von Rubin
erscheint zweimal jährlich und ist erhältlich
im Dezernat Hochschulkommunikation der
Ruhr-Universität Bochum. Das Heft kann
kostenlos abonniert werden unter news.
rub.de/rubin. Das Abonnement kann
per E-Mail an rubin@rub.de gekündigt
werden. Die Sonderausgabe 2025 ist
erhältlich beim Sonderforschungsbe-
reich Extinktionslernen. Interes-
sierte können sich per E-Mail an
sfb1280-sekretariat@ruhr-uni-
bochum.de melden.

ISSN: 0942-6639

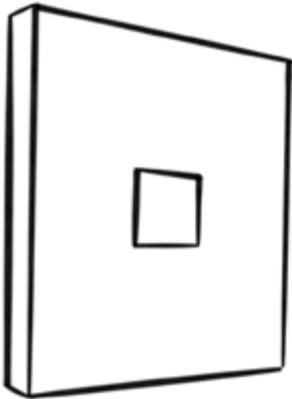
Nachdruck bei Quellenan-
gabe und Zusenden von
Belegexemplaren

UCS: unconditionierter Reiz
NS: neutraler Reiz
CS: konditionierter Reiz
CR: konditionierte Antwort
UCR: unconditionierte Antwort

Zeichnungen: Simon Gies

ES IST ERSTAUNLICH, SHERLOCK!
IMMER WENN ICH DIESES
WEISSE QUADRAT
SEHE, BEKOMME ICH HUNGER...
WIE IST DAS MÖGLICH?

IN DER TAT! DOCH AUCH
DIESEN SELTSAMEN FALL
WERDE ICH LÖSEN.



FUTTER → HUNGER
(UCS) (UCR)

□ → ?
(NS)

FUTTER → HUNGER
(UCS) (UCR)
+ □ (CS)

□ → HUNGER
(CS) (CR)

WATSON, WIR
WURDEN
KONDITIONIERT!

